

Nutraceutici e dislipidemie

L'uso di nutraceutici per il controllo dei lipidi può essere una alternativa alla terapia convenzionale, come supporto ad una dieta corretta, in pazienti con profilo di rischio medio-basso o resistenza/intolleranza al trattamento. Sono sicuri e meglio tollerati dei farmaci solo se realizzati con uno stretto controllo del processo di produzione e adeguatamente sperimentati in studi clinici

Antonio Ferrero - *Cardiologia ASLT05 - CdL Professioni Sanitarie, Università di Torino*
Tecla Marchese - *Geriatría e Malattia metaboliche, Clinical Investigator Diabetologia ASLT05*

Le malattie cardiovascolari (MCV) sono la principale causa di mortalità e morbilità nei Paesi occidentali, la prevenzione delle stesse e delle loro complicanze è quindi un aspetto fondamentale della sanità pubblica e della pratica clinica. Il colesterolo plasmatico e la sua frazione LDL sono considerati uno dei principali fattori di rischio per MCV e il mantenimento entro i valori di normalità, fissati dalle linee guida in prevenzione primaria e secondaria, è, in questo senso, determinante.

Per ottenere questo obiettivo, nonché il controllo dei trigliceridi e adeguati livelli di colesterolo HDL, esistono vari provvedimenti di consolidata efficacia: stili di vita corretti caratterizzati da attività fisica, dieta ipolipidica, ridotto consumo di alcol, calo ponderale. Ove questi non siano sufficienti, possiamo disporre di terapie farmacologiche validate da numerosi trial scientifici: in particolare statine ed ezetimibe. Da alcuni anni sono comparsi sul mercato vari prodotti destinati al trattamento della dislipidemia, definiti nutraceutici, anche se il termine in sé è piuttosto variabile a seconda della fonti consultabili: un nutraceutico può essere definito come "alimento, o parte di un alimento, che porta benefici di tipo medico, come per esempio prevenzione e/o trattamento di una malattia" (Kalra EK. Nutraceutical-definition and introduction. AAPS PharmSci 2003) oppure "composto nutriente ad attività far-

maceutica, usato al dosaggio che supera quelli ottenibili da alimenti, per migliorare la salute".

Tra i nutraceutici in grado di ridurre la colesterolemia ve ne sono alcuni che sono stati maggiormente studiati e sottoposti a trial clinici.

► Monacolina

Le monacoline sono metaboliti fungini isolati da *Monascus purpureus*, un contaminante responsabile della fermentazione del riso a cui conferisce il caratteristico colore rosso scuro ("riso rosso fermentato"). Esistono vari tipi di monacoline, ma la più comune e utilizzata è la monacolina K con struttura molecolare pressoché identica alla lovastatina; il meccanismo d'azione è parimenti identico, cioè inibizione reversibile dell'enzima epatico che limita la sintesi del colesterolo: 3-idrossi-3metil-glutaril-CoA (coenzima A reduttasi).

L'effetto ipocolesterolemizzante della monacolina è stato studiato in diverse categorie di pazienti affetti da ipercolesterolemia primitiva o secondaria di varia origine, sia in prevenzione primaria che secondaria (post-infarto) e negli anziani. La riduzione della colesterolemia LDL oscilla tra il 10-15% ottenibile con la somministrazione di monacolina 3 mg/die fino al 20-25% con dosaggio di 10 mg/die.

All'azione diretta sul colesterolo LDL si associano azioni favorevoli sulla proteina C-reattiva ad alta sensibilità, mi-

glioramento della funzione endoteliale e modesti effetti su trigliceridemia e colesterolemia HDL.

Una studio clinico in prevenzione secondaria, condotto in Cina su una popolazione di quasi 5.000 soggetti con cardiopatia ischemica, ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di mortalità ed eventi ricorrenti non letali. Nonostante vari studi abbiano dimostrato una buona tollerabilità delle monacoline è tuttavia possibile che i pazienti intolleranti alle statine possano esserlo anche ai derivati del riso rosso fermentato. Inoltre va tenuto presente che la monacolina K è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 con possibili interazioni di natura farmacologica e l'associazione con statine non è raccomandata.

► Berberina

La berberina è un alcaloide isochinolinico che si trova in alcune piante medicinali (*Coptis chinensis*, *Berberis vulgaris*, *Berberis aristata*, ecc). La berberina inibisce la trascrizione dell'mRNA codificante la pro-proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) che promuove il trasporto e la degradazione del recettore LDL epatico; l'effetto finale è il prolungamento dell'emivita del recettore, che può esercitare in modo prolungato la sua funzione sul colesterolo LDL circolante. Inoltre la berberina è in grado di inibire l'acetil-coenzima A carbossilasi e la sintesi dei trigliceridi e modulare il metabolismo glucidico ridu-

cendo l'insulino-resistenza. Gli effetti della berberina si ottengono a dosaggi pari a 500 mg -1550 mg /die con riduzione di circa il 20% del colesterolo LDL e del 25% dei trigliceridi.

Esiste la possibilità di interazioni farmacologiche per l'interferenza della berberina con l'attività dei citocromi CYP2D6, CYP2D9, CYP3A4 e conseguente potenziamento dell'azione di farmaci che utilizzano le stesse vie metaboliche (metformina, tacrolimus, ciclosporina A, inibitori della proteasi dell'HIV, verapamil, tolbutamide, midazolam, losartan, digossina, chinidina).

Un suo limite è dato dalla limitata biodisponibilità per l'azione "espulsiva" da parte di proteine presenti sulla membrana delle cellule della mucosa intestinale (glicoproteina P, gp-P) direttamente nel lume intestinale, dopo somministrazione orale per diffusione passiva all'interno delle cellule della mucosa intestinale. A tale problema si può ovviare associando la berberina alla silimarina (frazione flavonolignanica del *Silybum marianum*) che è uno tra i più efficienti inibitori della gp-P. Tra i possibili effetti collaterali rientrano i disturbi dell'alvo e la distensione addominale.

► Policosanoli

I policosanoli sono una miscela di alcoli saturi alifatici primari di lunghezza variabile (octacosanolo, tetracosanolo, esacosanolo), ricavati dalla canna da zucchero, ma anche da crusca di riso e altre piante e agiscono attraverso l'inibizione della mRNA che codifica per 3-idrossi-3-metil-glutaril-Coenzima A riduttasi. L'azione e l'efficacia di queste miscele è variabile in ragione della tipo e prevalenza di polialcoli. In letteratura è presente uno studio condotto a Cuba che supporta l'efficacia ipocolesterolemizzante di tali molecole con diminuzione del LDL fino al 20% per dosaggi di 10 mg/giorno. Studi più recenti condotti su popolazioni europee hanno messo in discussione la loro reale efficacia; la tolleranza nel breve e

lungo periodo è buona e non sono segnalati effetti collaterali di rilievo.

► Fitosteroli

I fitosteroli e gli stanoli, loro derivati esterificati, sono sostanze che si trovano in alimenti di origine vegetale (noci, frutta, verdura, cereali, legumi). La loro struttura chimica è molto simile a quella del colesterolo e per questa ragione competono per l'assorbimento intestinale del colesterolo alimentare e di origine biliare con incremento dell'espressione epatica dei recettori per le LDL e aumentata captazione delle LDL circolanti. RCT e metanalisi documentano una riduzione del colesterolo LDL in soggetti sani con ipercolesterolemia, di circa 12 mg/dL. Alle dosi raccomandate (2-3 g/die) non sono segnalate particolari interazioni con altri farmaci ipolipemizzanti o effetti collaterali significativi.

► Fibre

L'apporto alimentare di fibre, cioè dei carboidrati complessi che non sono degradati dagli enzimi digestivi e raggiungono intatti il piccolo intestino, ha dimostrato una discreta efficacia nel controllo della colesterolemia LDL con un meccanismo legato all'assorbimento ed escrezione del colesterolo, degli acidi biliari, degli altri grassi alimentari. Per quantità di consumo della fibra dell'ordine di 3 g al giorno, la colesterolemia LDL si riduce in misura compresa tra il 5% e il 6%, in assenza di effetti significativi sulle altre frazioni del profilo lipidico. Effetti di analoghi sono descritti anche per il chitosano, le pectine, il glucomannano ai dosaggi di 3, 4 e 6 g rispettivamente.

► Associazioni

Sono state poste in commercio diverse associazioni di nutraceutici con l'obiettivo di ridurre i dosaggi dei principi attivi e i possibili effetti collaterali, rendendone massimi gli effetti.

Una delle associazioni più comuni è

quella tra monacoline (3 mg) e policosanoli (10 mg), che combina un inibitore della sintesi dell'idrossimetil-glutaril-Coenzima A riduttasi (policosanolo) con un inibitore dell'attività (monacolina): questa associazione produrrebbe apparentemente una riduzione del colesterolo LDL di circa il 15%. Un'altra associazione preconstituita prevede l'aggiunta di berberina a questi due principi: questo tipo di combinazione ha portato alla riduzione del colesterolo LDL fino al 25% e dei trigliceridi (-20%).

► Conclusioni

L'uso di sostanze derivate da sostanze nutritive per l'abbassamento dei lipidi può essere una alternativa alla terapia convenzionale, come supporto ad una dieta corretta, in pazienti con profilo di rischio medio-basso e resistenza o intolleranza al trattamento. Vanno tuttavia tenuti presenti alcuni aspetti: il principale a nostro avviso consiste nel fatto che gli integratori/nutraceutici non sono considerati farmaci e quindi non necessitano dell'iter sperimentale richiesto ai farmaci; non sono sottoposti alle normative di produzione/ricieste per i farmaci, ma alla normativa igienico sanitaria di produzione alimentare: quindi sono sicuri e meglio tollerati dei farmaci solo se realizzati con uno stretto controllo del processo di produzione e adeguatamente sperimentati in studi clinici. Gli integratori alimentari in commercio possono avere evidente differenza qualitativa fra loro ed è importante dunque scegliere prodotti fabbricati in accordo con le Good Manufacturing Practices previste per i farmaci, con garanzia di una composizione standardizzata costante e priva di contaminanti (per esempio la segnalazione relativa alla presenza di citrinina nefrotossica in alcuni preparati a base di monacolina) e corredati di studi clinici a supporto di efficacia e sicurezza.

Bibliografia disponibile a richiesta