

## REVIEW

# RUOLO DEI NUTRACEUTICI NELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE

## Role of Nutraceuticals in Hypolipidemic Therapy

CARLO M. BARBAGALLO, DONATELLA PORTERA,  
ANTONINO DI PIETRA, FILIPPO LONGO

Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DIBIMIS),  
Università degli Studi di Palermo

### SUMMARY

*Nutraceutical* is a pharmacological field regarding dietary components, or active principle, present in food and used in therapy. Since actual laws permits a low controlled inclusion in the market of nutraceuticals, because considered like "food", we have available a large amount of molecules used in therapy without strong evidences about both mechanisms of action and clinical efficacy: there are often only information by small, uncontrolled studies and theoretical fundament of their effect are not so strong. Moreover, except for red yeast rice, there are no clinical trial demonstrating relation between these treatments and reduction of clinical events. Beyond pharmacological effect, there is also the possibility of adverse events, less predictable due to the inadequate clinical monitoring. In this article molecules with a potential hypolipidemic action are analyzed. Different nutraceuticals have multiple mechanisms of action: inhibition of cholesterol synthesis by a main effect on the enzyme HMGCoA reductase (policosanols, poliphenols, garlic and, above all, red yeast rice), rise of LDL receptor activity (berberin), reduction of intestinal cholesterol absorption (garlic, sterols, probiotics) and also possibility of interfering with bile metabolism (probiotics, guggul). Due to different mechanisms of action, some nutraceuticals may also enhance the effect of statins. Some categories of patients may benefit of treatment with nutraceuticals. The best target are subjects with low and moderate cardiovascular risk; another indication is relative to patients with adverse events with classical drugs. A further category is represented by subjects not achieving goals with standard treatment when the supplement with a nutraceutical may have an additive effect.

**Keywords:** *nutraceuticals, lipids, LDL-cholesterol, hypolipidemic therapy, cardiovascular prevention.*

### Introduzione

La *nutraceutica* è un settore della farmacologia che riguarda componenti alimentari, o principi attivi, presenti negli alimenti ed utilizzati terapeuticamente. Il termine nutraceutico è un neologismo,

coniato nel 1989 da Stephen DeFelice, che ha fuso i due termini *nutrizionale* e *farmaceutico*. Rientrano in questa disciplina un grande numero di composti, inclusi i principi attivi stessi, gli integratori alimentari (cioè prodotti alimentari destinati ad integrare le normali diete) e gli alimenti funzionali (cioè alimenti arricchiti da componenti con specifiche funzioni terapeutiche o protettive), così come preparati a base di piante officinali. La maggior parte dei nutraceutici ha origine vegetale, ma esistono anche sostanze di derivazio-

#### Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Carlo M. Barbagallo  
Dipartimento Biomedico di Medicina Interna  
(DIBIMIS), Università degli Studi di Palermo  
Via del Vespro, 141 - 90127 Palermo  
E-mail: carlo.barbagallo@unipa.it

ne animale (ad esempio l'olio di pesce). Rispetto alla farmacologia tradizionale, le differenze in questo settore terapeutico sono sostanziali poiché la legislazione attuale consente un'immissione poco controllata di nutraceutici in commercio in quanto considerati al pari di "alimenti". La conseguenza è che abbiamo disponibili una grande quantità di preparati che però non sono stati sottoposti, come i farmaci tradizionali, all'iter sperimentale canonico delle molecole classiche che utilizziamo in terapia (1).

Questo iter è un processo estremamente lungo, che parte dalla dimostrazione *in vitro* dei possibili effetti di una sostanza, seguito dalla sperimentazione su animali e solo successivamente sull'uomo, iniziando dalla somministrazione a soggetti volontari sani e infine a soggetti affetti da patologie nelle quali la sostanza in studio trova indicazione, analizzandone l'efficacia e la tollerabilità. Dopo l'immissione in commercio esiste inoltre uno stretto monitoraggio degli effetti dei farmaci, che serve ad incrementare la sicurezza nel loro utilizzo. Grandi studi clinici controllati internazionali ne validano infine le ricadute cliniche. I nutraceutici invece sono utilizzati in terapia senza evidenze rilevanti: spesso esistono solo dei dati dedotti da studi clinici di piccola entità, non controllati e talora non vi sono, o non sono particolarmente robusti, i presupposti teorici della loro efficacia. È necessario quindi estrapolare da tutti i composti quelli che hanno un'efficacia realmente documentabile. Tra l'altro spesso i nutraceutici vengono consigliati anche da personale sanitario non medico (ad esempio dietisti), e questo rappresenta un problema di non secondaria importanza, perché è necessario che tali molecole vengano maneggiate da personale addestrato. La derivazione "naturale", non è di per sé una certezza di

innocuità, basti pensare che molti farmaci classici hanno un'estrazione vegetale e che, anche in natura, esistono sostanze tossiche (ad esempio alcuni funghi). Trattandosi di sostanze estranee al nostro organismo nonostante l'origine naturale, si deve aver presente che, accanto all'effetto farmacologico, esiste la possibilità concreta e reale, alla stregua dei farmaci classici, di eventi avversi, con la differenza che la minore sorveglianza li rende meno prevedibili. Vi è poi un altro problema rilevante legato al fatto che i preparati commerciali nutraceutici sono delle miscele di diversi composti, sistematicamente diversi tra di loro: le dosi delle singole sostanze attive non sempre sono sufficienti a determinare l'effetto terapeutico propagandato e quindi i differenti preparati, rispetto ai farmaci classici che hanno dosaggi fissi e predefiniti, sono difficilmente comparabili tra di loro: la conseguenza è un *mare magnum* di formulazioni commerciali, tra le quali per districarsi è quindi imprescindibile un'accurata conoscenza della singola prescrizione. Un ulteriore problema normativo è che questi prodotti, in quanto classificati di fatto come "alimenti", non possono vantare effetti di tipo preventivo o terapeutico: la loro funzione può essere descritta solamente come "contributo al normale funzionamento dell'organismo umano" o, in casi ben definiti, come "riduzione del rischio di malattia".

### **Trattamento ipolipemizzante e nutraceutici**

Esistono svariate molecole con una potenziale azione ipolipemizzante (*Tabella 1*) e quindi utilizzabili nella prevenzione cardiovascolare (2). Pur tuttavia in relazione alla scarsità di studi sperimentali ci troviamo innanzi a molecole che non sempre hanno delle evidenze scientifiche

**Tabella 1 - Meccanismi di azione ipotetici dei differenti nutraceutici con suggerito effetto ipolipemizzante.**

	Sintesi Epatica Colesterolo			Uptake LDL	Assorbimento Intestinale Colesterolo	Metabolismo Acidi Biliari	
	HMGCoA Reduttasi	ACAT2	MTP	PCSK9		BSH	FXR
Policosanoli	↓						
Polifenoli	↓	↓	↓				
Aglio	↓				↓		
Probiotici					↓	↑	
Steroli Vegetali					↓		
Guggul							↓
Berberina				↓			
Riso rosso fermentato	↓						

HMGCoA Reduttasi: Idrossimetilglutaril CoA Reduttasi; ACAT2: Acetyl-CoA acetyltransferase 2; MTP: Microsomal Transfer Protein; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; BSH: Bile salt hydrolase; FXR: Farnesoid X Receptor.

**Tabella 2 - Sintesi dei dati clinici dei differenti nutraceutici con suggerito effetto ipolipemizzante.**

	Effetti ipolipemizzanti ipotizzati in studi clinici	Efficacia confermata in studi controllati	Trials clinici
Policosanoli	LDL-C ↓ 25% circa	NO	NO
Polifenoli	LDL-C ↓ fino a 30% Trigliceridi ↓ 40% circa	NO	NO
Aglio	LDL-C ↓ 9-12%	NO	NO
Probiotici	LDL-C ↓ fino 40%	NO	NO
Guggul	LDL-C ↓ 25% circa	NO	NO
Steroli vegetali	LDL-C ↓ 5-15%	SI	NO
Berberina	LDL-C ↓ 25% Trigliceridi 35%	SI	NO
Riso rosso fermentato	LDL-C ↓ 20-30%	SI	SI

solide, che riguardano sia i meccanismi di azione ma anche l'efficacia clinica dimostrata in studi ampi e, soprattutto, controllati (3). Dati aneddotici prodotti da studi su piccole casistiche sono stati spesso in seguito sconfessati o da studi più ampi e affidabili o da dati meta analitici.

Inoltre, tranne che per il riso rosso fermentato, non esistono trials clinici che possano documentare la relazione tra molti di questi interventi e la riduzione di

eventi clinici e questo rappresenta un limite concreto nella prescrizione ragionata di tali sostanze (Tabella 2).

In relazione ai differenti meccanismi d'azione, alcuni nutraceutici sono poi in grado di potenziare l'azione dei farmaci classici (incluse le statine) e questo può rappresentare un vantaggio terapeutico se gestito in maniera cosciente. Non sempre poi il dosaggio necessario per l'effetto clinico è quello proposto nelle preparazio-

ni commerciali. È necessaria quindi una grande cautela nella valutazione delle singole molecole.

In seguito saranno passati in rassegna i principali nutraceutici con azione ipolipemizzante: tra questi andrebbero compresi anche gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (la cui fonte tipica è l'olio di pesce), ma la storia scientifica di tale trattamento (anche se viene oramai commercializzato a bassi dosaggi come prodotto da banco) ha seguito strade differenti rispetto ai nutraceutici classici e quindi non sarà preso in considerazione in questa trattazione.

#### *Policosanoli*

Sono una miscela di alcoli naturali alifatici a catena lunga. Sono ottenibili da una grande varietà di piante. È stato suggerito che i policosanoli possano in qualche modo inibire l'attività dell'HMG-CoA reduttasi, ma questo non è confermato in maniera certa (4).

All'inizio degli anni '90 una serie di studi clinici aveva ipotizzato un effetto ipolipemizzante dei policosanoli, in diverse tipologie di pazienti, volontari sani, ipercolesterolemici, diabetici e anche in donne in età postmenopausale. L'effetto dimostrato era intorno al 25% di riduzione di LDL-colesterolo, e quindi simile a quello delle statine (5).

Erano disponibili anche lavori su *outcomes* clinici, inclusa la *claudicatio* o l'ischemia coronarica; questi composti sembravano inoltre essere molto ben tollerati (6, 7). Pur tuttavia gli studi erano su campioni limitati ma soprattutto su un numero limitato di centri clinici, spesso a Cuba. I tentativi di replicare questi dati fuori da Cuba invece non sono stati convincenti; l'effetto ipolipemizzante dei policosanoli non è stato confermato ed oggi esiste un consenso generale sul fatto che i polico-

sanoli non agiscono abbassando i livelli di LDL-colesterolo (8, 9).

#### *Polifenoli*

Costituiscono una famiglia molto ampia di sostanze presenti variamente nel mondo vegetale. La caratteristica principale è la presenza di molteplici gruppi fenolici. L'azione principale è di natura anti-ossidante, per la quale alcuni alimenti tipici della dieta mediterranea che contengono abbondanti quote di polifenoli (olio di oliva, vino rosso, frutta, verdura) sono stati ritenuti responsabili dell'effetto protettivo di tale modello alimentare, anche se non sembra essere trasferibile alle preparazioni farmacologiche per una diversa biodisponibilità (10).

Tra le altre azioni dei polifenoli è stato anche ipotizzato un effetto di inibizione dell'HMGCo reduttasi, ma anche di ACAT2 ed MTP, in grado di giustificare un'azione ipocolesterolemizzante (11). Pur tuttavia, anche se in uno studio aperto Mollace et al. avrebbero suggerito la possibilità di ridurre massivamente i livelli di LDL-C (>30%) ed anche dei trigliceridi (>40%) con polifenoli estratti dal bergamotto (12), studi controllati hanno ottenuto dati differenti, risultando in un effetto netto nullo tra il gruppo trattato con due differenti polifenoli (esperidina e naringina) ed il gruppo placebo (13).

#### *Aglio*

È stato utilizzato spesso come sostanza medicamentosa. L'allicina, che è una sostanza contenuta nel bulbo, sembra ridurre sia la sintesi (forse attraverso l'inattivazione di HMGCoA reduttasi) che l'assorbimento intestinale del colesterolo (14) e come tale avere proprietà ipolipemizzanti, con riduzioni di colesterolo totale nel range 9-12% (15).

Questi dati più recentemente sono sta-

ti sostanzialmente confutati e Gardner et al., in un trial controllato con placebo, non hanno documentato alcun effetto ipocolesterolemizzante con diverse formulazioni di aglio (16). Complessivamente non sembra che l'aglio possa avere un effetto significativo sul profilo lipidico anche se può avere altri effetti protettivi sul sistema cardiovascolare per la capacità di ridurre la pressione arteriosa e per l'azione anti-aggregante piastrinica (17), ma questo andrebbe meglio indagato in *trials* controllati su larghe casistiche.

### *Probiotici*

Hanno ricevuto molte attenzioni per le innumerevoli potenzialità benefiche che sembrano possedere a vari livelli. Tra queste viene inclusa l'azione sul metabolismo del colesterolo mediante differenti possibilità che comprendono la riduzione dell'assorbimento del colesterolo sia tramite azioni cellulari o mediate dal metabolismo biliare (18). Svitati studi, su diverse casistiche, hanno documentato significative riduzioni di colesterolo totale, con picchi fino al 40% (19-21).

Gli esatti meccanismi di azione non sono comunque individuati e quelli proposti (come ad esempio l'inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo) sono talora dipendenti dai ceppi batterici e dalle modalità di esecuzione degli esperimenti in laboratorio, spesso differenti dalle condizioni *in vivo*.

Più recentemente è stata riaffermata l'ipotesi legata all'espressione genica dell'attività idrolasica dei sali biliari nei lattobacilli per spiegare l'azione ipocolesterolemizzante, anche se l'ipotesi stessa non sembra del tutto convincente (22). Va in ogni caso tenuto presente l'intervento di una serie di fattori confondenti, che includono anche condizioni locali, anatomiche funzionali, che rendono complessa al

momento attuale una risposta definitiva e sono certamente auspicabili dati ulteriori per meglio definire la problematica.

### *Guggul*

Resina estratta dalla corteccia della *Commiphora mukul*, piccolo albero spinoso, noto anche come albero della mirra, utilizzata medicalmente in India da centinaia di anni (23). I componenti attivi, guggulsterone E e Z, sono stati dimostrati avere un'azione antagonista di FXR, un recettore nucleare coinvolto nel metabolismo della bile (24). In funzione di tale dato, pubblicato su *Science* nel 2002, e viste le strette relazioni tra il metabolismo biliare e quello del colesterolo, è stata quindi prospettata una possibile interferenza anche sui livelli lipidici plasmatici. Sono stati quindi effettuati differenti studi, generalmente non controllati e condotti in India, che riportano un'ampia efficacia del guggul sui livelli di LDL-colesterolo, alcuni anche con riduzioni drammatiche (25). Successivamente, uno studio randomizzato controllato con placebo in soggetti sani con iperlipidemia ha invece dimostrato l'assenza di effetto del guggul, che peraltro sembrava causare in alcuni soggetti anche manifestazioni allergiche (26), chiarendo in maniera definitiva che il guggul non solo non sembra avere un reale effetto ipolipemizzante, ma potrebbe anche essere pericoloso in soggetti predisposti.

### *Steroli vegetali*

L'effetto ipocolesterolemizzante degli steroli vegetali si basa sulla riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo prevalentemente per un'azione competitiva a livello micellare (27). Tale riduzione del contenuto di colesterolo all'interno delle micelle risulta in una riduzione della quota assorbibile. Inoltre,

alcuni studi suggeriscono che i fitosteroli siano in grado di competere con il colesterolo sul *carrier* responsabile dell'incorporazione intracellulare (proteina NPC1L1) e di aumentare l'attività delle proteine responsabili dell'escrezione transmembrana di colesterolo (ABCA1) e degli steroli vegetali (ABCG5 e ABCG8) a livello intestinale ed epatico, con l'effetto finale di aumentare il rilascio di entrambi gli steroli nel lume intestinale da parte degli enterociti e nei dotti biliari da parte del fegato (28, 29). La riduzione dell'assorbimento intestinale e del pool epatico del colesterolo indotta dagli steroli vegetali stimola l'espressione epatica dei recettori per le LDL, che si traduce in un aumento della captazione delle LDL circolanti da parte del fegato e nella diminuzione dei livelli ematici di LDL-colesterolo.

Esiste un grande interesse nei confronti dell'effetto clinico ipocolesterolemizzante dei fitosteroli, che ha portato allo sviluppo di una ricca letteratura scientifica. I fitosteroli sono stati addizionati e studiati in differenti vettori alimentari. Inizialmente la loro introduzione fu sperimentata in prodotti quali le margarine, essenzialmente a causa di vincoli tecnologici e industriali (30). Successivamente furono identificati ulteriori vettori nei quali fosse possibile addizionare i fitosteroli: oli, condimenti per insalata, prodotti a base di carne, bevande ipocaloriche, cereali e, infine, bevande a base di latte fermentato (31, 32). Gli studi clinici effettuati con bevande a base di latte fermentato a basso contenuto di grassi arricchite con fitosteroli hanno dimostrato che l'efficacia nel ridurre il colesterolo da parte dei fitosteroli in questa matrice è equivalente a quella ottenuta con la loro introduzione nella margarina (33).

Le proprietà ipocolesterolemizzanti dei fitosteroli sono state confermate in una

vasta gamma di studi clinici effettuati su diverse categorie di popolazione: adulti normolipidemicici e ipercolesterolemici, adulti con o senza malattia cardiovascolare, in trattamento e senza trattamento farmacologico, pazienti con diabete di tipo 2 e bambini affetti da ipercolesterolemia familiare (34-38). In uno studio italiano multicentrico, 1,6 g di fitosteroli/die, assunti con un latte fermentato, hanno prodotto una riduzione di LDL colesterolo da 166,2+/-2,0 a 147,4+/-2,8 mg/dL e contemporaneamente un effetto anti-ossidante, dimostrato dalla riduzione significativa dei livelli di isoprostano (40). L'insieme dei dati clinici è comunque concorde nel dimostrare che il consumo giornaliero di 1-3 g di fitosteroli riduce i livelli di LDL-colesterolo del 5-15%, senza effetti significativi sul colesterolo HDL o sui trigliceridi (39). Sono stati effettuati numerosi studi clinici anche in pazienti con ipercolesterolemia in trattamento con farmaci ipocolesterolemizzanti, quali statine o fibrati. I risultati di questi studi attestano come l'associazione di tali farmaci con alimenti arricchiti con fitosteroli determini un effetto additivo sulla riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale e di LDL-colesterolo (40, 41). Qualche dubbio resta però sulla sicurezza. Tralasciando il problema, non secondario, dell'assorbimento di vitamine liposolubili (evitabile assumendo i fitosteroli lontano dai pasti), alcuni studi osservazionali avrebbero suggerito un'associazione tra livelli di steroli vegetali ed il rischio di coronaropatie indipendentemente dal colesterolo plasmatico. Studi in vivo su animali alimentati ad elevate dosi di steroli vegetali sembrerebbero dimostrare un effetto inverso, di riduzione dello sviluppo di aterosclerosi sia in termini di sviluppo di placche ateromatose, che in termini di dimensioni di lesioni o di accumulo lipidico (42). Recentemente è stato

ipotizzato che lo stato di “assorbitore” di colesterolo (in contrasto con lo stato di “sintetizzatore”) sia una condizione maggiormente aterogena: il rischio associato a livelli plasmatici elevati di fitosteroli sarebbe quindi dovuto al fatto che tali livelli segnalano un pattern iperassorbitivo (43). I dati longitudinali nell'uomo non sono conclusivi per cui la questione appare quindi tutt'altro che risolta e la possibilità di un aumento del rischio coronarico, anche se non probabile, resta un problema da tenere in considerazione nel corso di trattamento di questo tipo.

### *Berberina*

Questa sostanza, dal sapore amaro e di colore giallo intenso, è presente nella corteccia, nelle radici e nei fusti, inclusi quelli sotterranei (rizoma), di piante appartenenti al genere *Berberis*, come il crespino (*Berberis vulgaris* L.). La berberina è tipica anche dell'idraste (*Hydrastis canadensis*) e della Huang lian (*Coptis chinensis*). Per le proprietà antimicrobiche ed antiscietive, l'impiego tradizionale della berberina è rivolto al trattamento di infezioni di vario genere, come le diarree batteriche e le infezioni recidivanti da *Candida albicans* (44). Da qualche anno, tuttavia, i riflettori sono puntanti soprattutto sulle proprietà metaboliche della berberina. Nel 2004 infatti Kong et al. hanno dimostrato che la berberina riduceva il colesterolo plasmatico del 29%, i trigliceridi del 35% ed il colesterolo LDL del 25% (45). Dati particolarmente incoraggianti, dunque, che in poco tempo hanno portato a dipingere la berberina come una possibile alternativa alle statine nella terapia ipocolesterolemizzante.

Il meccanismo con cui questa sostanza riduce i livelli plasmatici di colesterolo differisce tuttavia da quello espletato dalle statine stesse. Mentre questi farmaci

diminuiscono la sintesi del colesterolo endogeno, la berberina aumenta l'attività ed il numero dei recettori epatici per le LDL. L'azione ipolipemizzante di berberina sembrerebbe legata alla capacità di inibire una proteina (PCSK9) responsabile della parziale degradazione dei recettori LDL a livello epatico (che le statine tendono invece a promuovere) e per tale motivo sarebbe in grado di generare un interessante effetto sinergico con le statine (46, 47). Tale sinergia è dimostrabile sia in studi su colture cellulari che su animali da esperimento. Bertolini et al. hanno dimostrato gli effetti additivi del trattamento con berberina in soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, che sembrerebbe superiori a quelli di ezetimibe; una meta-analisi recente ha confermato l'efficacia ipocolesterolemizzante di berberina, seppur indicando la necessità di ulteriori dati da studi randomizzati (48). Altri studi hanno messo in luce anche l'efficacia ipoglicemizzante della berberina in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Anche in tal senso la sostanza sembra agire principalmente a livello recettoriale, aumentando l'espressione dei recettori per l'insulina, con aumentata sensibilità a questo ormone e riduzione dell'insulinoreistenza (49). La molteplicità di azioni benefiche, la capacità di operare a più livelli e l'assenza di effetti collaterali significativi, contribuiscono a rendere la berberina uno degli nutraceutici più interessanti al momento commercializzati.

### *Riso rosso fermentato*

La fermentazione del riso rosso da parte di un micete (*Monascus Purpureus*) produce una sostanza denominata monacolina K, che inibisce la sintesi di colesterolo (50). La monacolina K è anche conosciuta come lovastatina, una statina commercializzata in Italia ed in molti altri Paesi.

Il riso rosso fermentato produce anche altre monacoline in grado di potenziare l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi. Inoltre dati recenti dimostrano che, rispetto alla lovastatina classica, la monacolina K estratta dal riso rosso fermentato avrebbe una maggiore biodisponibilità che si trasforma in una maggiore efficacia a parità di dosaggio (51).

La rilevanza clinica del riso rosso fermentato si basa soprattutto sul fatto che rappresenta un elemento cardine della medicina tradizionale cinese. Una notevole quantità di dati sperimentali ha dimostrato l'efficacia e la tollerabilità del riso rosso fermentato. Heber et al. in uno studio controllato in 83 soggetti sani iperlipidemici trattati con 2,4 g/die di riso rosso fermentato o placebo, hanno osservato ampie riduzioni di LDL-colesterolo ( $39 \pm 19$  mg/dL), significativamente differenti dal placebo (52).

Studi in altre popolazioni, sintetizzati da Liu et al. in una meta-analisi di 93 *trials* randomizzati, hanno fornito risultati simili (53). In un lavoro che valutava l'efficacia della simvastatina (40 mg/die) versus trattamenti alternativi (incluso il riso rosso fermentato) per 12 settimane, è stata dimostrata una riduzione di LDL-C sovrapponibile nei due gruppi. Becker et al. hanno invece valutato sia la tollerabilità che l'efficacia del riso rosso fermentato in soggetti dislipidemici con una storia pregressa di mialgie da statine (54). Accanto all'efficacia ipocolesterolemizzante, questi autori osservavano una discreta tollerabilità del preparato, valutata sia come movimenti enzimatici e sia come severità del dolore (rilevata soggettivamente). Tra le varie ipotesi legate alla mialgia secondaria al trattamento con statine, c'è la possibilità della deplezione, indotta dal blocco della cascata del mevalonato, di metaboliti tra cui l'ubichinone ed il riso

rosso fermentato sembrerebbe avere una minore attività in tal senso. Un'altra ipotesi plausibile è legata ad una componente psicologica connessa al fatto che oramai è estremamente diffusa tra i pazienti, spesso tra l'altro in età avanzata, la conoscenza di tale evento avverso.

La possibilità di sostituire la statina con un farmaco naturale potrebbe avere l'effetto psicologico di rimuovere tale preoccupazione. Altri dati hanno dimostrato l'elevata tollerabilità del riso rosso fermentato. In uno studio contro pravastatina, l'efficacia sovrapponibile sui livelli di LDL-C (27% vs 30%) si associava ad una minor tasso di sospensioni del trattamento (55). Il riso rosso quindi può rappresentare una reale alternativa terapeutica in soggetti intolleranti alle statine.

Utilizzando un estratto del riso rosso fermentato, lo Xuenzhikang (XZK), in un trial di prevenzione secondaria della durata di 5 anni su oltre 5.000 soggetti cinesi, Lu et al. hanno dimostrato inoltre, accanto ad un decremento del 20% circa dei livelli di LDL-C, una riduzione degli eventi coronarici maggiori nel gruppo trattato con XZK rispetto al placebo (5,7% vs 10,4%) con una riduzione del rischio relativo ed assoluto rispettivamente del 45% e 4,7% a fronte di un'elevata tollerabilità della terapia (56). Questo trial rende il riso rosso fermentato l'unico nutraceutico che ha dimostrato una riduzione di eventi clinici in un trial controllato con end-point di natura clinica.

### **Indicazioni al trattamento con nutraceutici**

Le più recenti Linee Guida Internazionali in tema di gestione clinica delle dislipidemie, emanate dalla Società Europea di Cardiologia, prendono in considera-

zione anche il trattamento con nutraceutici in considerazione degli effetti clinici ma anche dell'elevata tollerabilità (57). Sulla base delle informazioni disponibili, devono essere però sottolineate alcune categorie di soggetti che possono beneficiare particolarmente del trattamento con nutraceutici. L'indicazione migliore è rappresentata dai soggetti a medio e basso rischio cardiovascolare, in cui, una modesta riduzione dei valori di LDL-C (principale fattore di rischio coronarico) può essere sufficiente per far rientrare il soggetto nei livelli (cosiddetti "valori target") internazionalmente consigliati per ridurre il rischio. In questi pazienti, spesso indirizzati al solo trattamento dietetico, la terapia con nutraceutici consente un migliore e più stabile raggiungimento degli obiettivi. Per molti soggetti, inoltre, assumere una "sostanza naturale" sortisce l'effetto di essere trattati senza sentirsi "medicizzati" e quindi "malati"; esiste poi un gran numero di soggetti che, a torto o a ragione, teme gli effetti collaterali dei farmaci classici, per cui l'essere sottoposti a terapie "naturali" può essere di conforto. Altra indicazione è relativa ai soggetti che sviluppano effetti collaterali con i farmaci classici. Gli effetti collaterali dei farmaci ipocolesterolemizzanti (statine in particolare) non sono globalmente frequenti; pur tuttavia nel singolo paziente si ripresentano spesso anche modificando il farmaco utilizzato, per cui si può configurare una condizione di intolleranza alla terapia.

Il trattamento con nutraceutici sia per ragioni legate all'effettiva maggiore tollerabilità almeno di alcuni preparati sia per un effetto psicologico legato alla consapevolezza di assumere una sostanza "naturale" invece di un farmaco è certamente utile in questi pazienti.

Poiché spesso si tratta di soggetti ad alto rischio in cui è utile (se non imprescindibile) la riduzione dei valori di colesterolemia in qualsiasi modo e di qualsiasi entità, la terapia con nutraceutici, nell'impossibilità di una farmacoterapia classica ha sicuramente un suo razionale clinico.

Un'altra categoria di pazienti è rappresentata infine da quelli che non raggiungono i target con la terapia classica, in particolare con le statine, e nei quali l'aggiunta di un nutraceutico, con un meccanismo di azione diverso, può quindi svolgere un utile effetto additivo.

### Prospettive future

Al momento attuale i nutraceutici vengono commercializzati come miscele di differenti composti.

Questo crea difficoltà prescrittive nel medico che ha spesso oggettive difficoltà a conoscere in maniera adeguata il preparato da somministrare, il contenuto delle singole sostanze, ed i dosaggi, che non sempre sono quelli sufficienti a determinare un effetto clinico.

La circostanza poi che vengano di sovente maneggiati da personale non medico, quindi in grado di valutare con scienza e coscienza l'efficacia e la tollerabilità della prescrizione, espone il paziente a rischi rilevanti.

È auspicabile (58) quindi, in prossimo futuro, un'adeguata regolamentazione generale che comprenda tutti gli aspetti del trattamento con queste sostanze, che includa, tra l'altro, la sperimentazione clinica ma anche i processi produttivi e la composizione dei differenti preparati. In definitiva la fine del "nutraceutico" e la nascita del "farmaco nutrizionale".

**RIASSUNTO**

La *nutraceutica* è un settore della farmacologia che riguarda componenti alimentari, o principi attivi, presenti negli alimenti ed utilizzati terapeuticamente. Poiché le leggi attuali consentono un'immissione poco controllata di nutraceutici in commercio in quanto considerati al pari di "alimenti", abbiamo disponibili una grande quantità di preparati utilizzabili, senza evidenze rilevanti sia sui meccanismi di azione che sull'efficacia clinica: spesso esistono solo dei dati dedotti da studi clinici di piccola entità, non controllati e talora non vi sono, o non sono particolarmente robusti, i presupposti teorici della loro efficacia. Inoltre, tranne che per il riso rosso fermentato, non esistono trials clinici che possano documentare la relazione tra questi interventi e la riduzione di eventi clinici. Accanto all'effetto farmacologico, esiste inoltre la possibilità di eventi avversi che la scarsa sorveglianza clinica rende meno prevedibili. In questo articolo sono analizzate le caratteristiche delle molecole con una potenziale azione ipolipemizzante. I differenti nutraceutici hanno svariati meccanismi di azione: inibizione della sintesi del colesterolo attraverso principalmente un'azione sull'enzima HMGCoA reduttasi (policosanoli, polifenoli, aglio e, soprattutto, riso rosso fermentato), incremento dell'attività recettoriale LDL (berberina), riduzione dell'assorbimento del colesterolo intestinale (aglio, steroli vegetali, probiotici) ed anche capacità di interferire con il metabolismo biliare (probiotici, guggul). In base ai differenti meccanismi d'azione, alcuni nutraceutici sono quindi in grado di potenziare l'azione delle statine.

Sulla base delle informazioni disponibili, devono essere però sottolineate alcune categorie di soggetti che possono beneficiare particolarmente del trattamento con nutraceutici. L'indicazione migliore è rappresentata dai soggetti a medio e basso rischio cardiovascolare; altra indicazione è relativa ai soggetti che sviluppano effetti collaterali con i farmaci classici. Un'ulteriore categoria di pazienti è rappresentata infine da quelli che non raggiungono i target con la terapia classica nei quali l'aggiunta di un nutraceutico può avere un effetto additivo.

**Parole chiave:** Nutraceutici, Lipidi, LDL-colesterolo, Terapia ipolipemizzante, Prevenzione cardiovascolare.

**Bibliografia**

1. Coppens P, da Silva MF, Pettman S. European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: a framework based on safety. *Toxicology* 2006; 221: 59-74.
2. Nijjar PS, Burke FM, Bloesch A, Rader DJ. Role of dietary supplements in lowering low-density lipoprotein cholesterol: a review. *J Clin Lipidol* 2010; 4: 248-258.
3. Chen ZY, Jiao R, Ma KY. Cholesterol-lowering nutraceuticals and functional foods. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 8761-8773.
4. Varady KA, Wang Y, Jones PJ. Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Nutr Rev* 2003; 61: 376-383.
5. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Policosanols: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. *Am Heart J* 2002; 143: 356-365.
6. Stüsser R, Batista J, Padrón R, Sosa F, Peretzol O. Long-term therapy with policosanols improves treadmill exercise-ECG testing performance of coronary heart disease patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 469-473.
7. Castaño G, Más R, Roca J, Fernández L, Illnait J, Fernández JC, Selman E. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of policosanols in patients with intermittent claudication. *Angiology* 1999; 50: 123-130.
8. Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, Bulitta M, Gouni-Berthold I. Effect of policosanols on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2262-2269.
9. Marinangeli CP, Jones PJ, Kassis AN, Eskin MN. Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010; 50: 259-267.
10. Zern TL, Fernandez ML. Cardioprotective effects of dietary polyphenols. *J Nutr* 2005; 135: 2291-2294.
11. Dávalos A, Fernández-Hernando C, Cer-

- rato F, Martínez-Botas J, Gómez-Coronado D, Gómez-Cordovés C, Lasunción MA. Red grape juice polyphenols alter cholesterol homeostasis and increase LDL-receptor activity in human cells in vitro. *J Nutr* 2006; 136: 1766-1773.
12. Mollace V, Sacco I, Janda E, Malara C, Ventrice D, Colica C, Visalli V, Muscoli S, Ragusa S, Muscoli C, Rotiroli D, Romeo F. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia* 2011; 82: 309-316.
  13. Demonty I, Lin Y, Zebregs YE, Vermeer MA, van der Knaap HC, Jäkel M, Trautwein EA. The citrus flavonoids hesperidin and naringin do not affect serum cholesterol in moderately hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2010; 140: 1615-1620.
  14. Borek C. Garlic reduces dementia and heart-disease risk. *J Nutr* 2006; 136: 810S-812S.
  15. Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent: a meta-analysis. *J R Coll Physicians Lond* 1994; 28: 39-45.
  16. Gardner CD, Lawson LD, Block E, et al. Effect of raw garlic vs commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 346-353.
  17. Ernst E. Cardiovascular effects of garlic (*Allium sativum*): a review. *Pharmatherapeutica* 1987; 5: 83-89.
  18. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A, Chakraborty C, Singh B, Marotta F, Jain S, Yadav H. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 902-917.
  19. Taranto MP, Medici M, Perdigon G, Ruiz Holgado AP, Valdez GF. Evidence for hypocholesterolemic effect of *Lactobacillus reuteri* in hypercholesterolemic mice. *J Dairy Sci* 1998; 81: 2336-2340.
  20. Kumar R, Grover S, Batish VK. Hypocholesterolaemic effect of dietary inclusion of two putative probiotic bile salt hydrolase-producing *Lactobacillus plantarum* strains in Sprague-Dawley rats. *Br J Nutr* 2010; 12: 1-12.
  21. Abd El-Gawad A, El-Sayed EM, Hafez SA, El-Zeini HM, Saleh FA. The hypocholesterolaemic effect of milk yoghurt and soy-yoghurt containing bifidobacteria in rats fed on a cholesterol-enriched diet. *Int Dairy J* 2005; 15: 37-44.
  22. Liong MT, Shah NP. Bile salt deconjugation ability, bile salt hydrolase activity and cholesterol co-precipitation ability of lactobacilli strains. *Int Dairy J* 2005; 15: 391-398.
  23. Nityanand S, Kapoor NK. Cholesterol lowering activity of the various fractions of the guggul. *Indian J Exp Biol* 1973; 11: 395-396.
  24. Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT, Silva FV, Ordentlich P, Yan Y, Gonzalez FJ, Heyman RA, Mangelsdorf DJ, Moore DD. A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. *Science* 2002; 296: 1703-1706.
  25. Ulbricht C, Basch E, Szapary P, Hammerness P, Axentsev S, Boon H, Kroll D, Garraway L, Vora M, Woods J; Natural Standard Research Collaboration. Guggul for hyperlipidemia: a review by the Natural Standard Research Collaboration. *Complement Ther Med* 2005; 13: 279-290.
  26. Szapary PO, Wolfe ML, Bloedon LT, et al. Guggulipid for the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 765-772.
  27. Patch CS, Tapsell LC, Williams PG, Gordon M. Plant sterols as dietary adjuvants in the reduction of cardiovascular risk: theory and evidence. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 157-162.
  28. Jones PJ, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *J Lipid Res*. 2000; 41: 697-705.
  29. von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption: recent insights. *Am J Cardiol* 2005; 96: 10D-14D.
  30. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Gylling H, Erkkila AT, Uusitupa MI. Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol esterenriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 715-725.

31. Davidson MH, Maki KC, Umporowicz DM, et al. Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 307-319.
32. Devaraj S, Jialal I, Vega-Lopez S. Plant sterol-fortified orange juice effectively lowers cholesterol levels in mildly hypercholesterolemic healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 25-28.
33. Volpe R, Niittynen L, Korpela R, Sirtori C, Bucci A, Fraone N, Pazzucconi F. Effects of yoghurt enriched with plant sterols on serum lipids in patients with moderate hypercholesterolaemia. *Br J Nutr* 2001; 86: 233-239.
34. Miettinen TA, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen E. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med* 1995; 333: 1308-1312.
35. Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MI. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J Nutr* 2000; 130: 767-776.
36. Vanstone CA, Raeini-Sarjaz M, Parsons WE, Jones PJ. Unesterified plant sterols and stanols lower LDL-cholesterol concentrations equivalently in hypercholesterolemic persons. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1272-1278.
37. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Duchateau GS, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, Trautwein EA. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009; 139: 271-284.
38. Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 140.
39. Mannarino E, Pirro M, Cortese C, Lupattelli G, Siepi D, Mezzetti A, Bertolini S, Parillo M, Fellin R, Pujia A, Averna M, Nicolle C, Notarbartolo A. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: a multicenter Italian study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 84-90.
40. Goldberg AC, Ostlund RE Jr., Bateman JH, Schimmoeller L, McPherson TB, Spilburg CA. Effect of plant stanol tablets on low-density lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs. *Am J Cardiol* 2006; 97: 376-379.
41. Miettinen TA, Strandberg TE, Gylling H. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients: relation to basal serum cholestanol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1340-1346.
42. Rocha M, Banuls C, Bellod L, Jover A, Victor VM, Hernandez-Mijares A. A review on the role of phytosterols: new insights into cardiovascular risk. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 4061-4075.
43. Silbernagel G, Chapman MJ, Genser B, Kleber ME, Fauler G, Scharnagl H, Grammer TB, Boehm BO, Mäkelä KM, Kähönen M, Carmena R, Rietzschel ER, Bruckert E, Deanfield JE, Miettinen TA, Raitakari OT, Lehtimäki T, März W. High Intestinal Cholesterol Absorption Is Associated With Cardiovascular Disease and Risk Alleles in ABCG8 and ABO: Evidence From the LURIC and YFS Cohorts and From a Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 291-299.
44. Lau CW, Yao XQ, Chen ZY, Ko WH, Huang Y. Cardiovascular actions of berberine. *Cardiovasc Drug Rev* 2001; 19: 234-244.
45. Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, Wang Y, Wang Z, Si S, Pan H, Wang S, Wu J, Wang Y, Li Z, Liu J, Jiang JD. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med* 2004; 10: 1344-1351.
46. Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA, Leren TP, Berge KE. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis* 2008; 201: 266-273.
47. Kong WJ, Wei J, Zuo ZY, Wang YM, Song DQ, You XF, Zhao LX, Pan HN, Jiang JD. Combination of simvastatin with berberine improves the lipid-lowering efficacy. *Metabolism* 2008; 57: 1029-37.
48. Pisciotta L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutritional pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hyper-

- cholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 123
49. Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 1113-1124.
  50. Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot* 1979; 32: 852-854.
  51. Chena C-H, Yangb J-C, Uangc Y-U, Lina C-J. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm* 2013; 444: 18-24.
  52. Heber D, Yip I, Ashley JM, Elashoff DA, Elashoff RM, Go VL. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 231-236.
  53. Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fonnebo V. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med* 2006; 1: 4.
  54. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 830-839.
  55. Halbert SC, French B, Gordon RY, Farrar JT, Schmitz K, Morris PB, Thompson PD, Rader DJ, Becker DJ. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2010; 105: 198-204.
  56. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1689-1693.
  57. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
  58. Laplace JP. Health and nutrition claims made on food: what future?. *Bull Acad Natl Med* 2006; 190: 1663-1680.