

REVIEW

EFFETTI DELLA BERBERINA NELLA SINDROME METABOLICA: RISULTATI DI UNO STUDIO CLINICO

Effects of berberine on metabolic syndrome: results from a clinical study

ANGELA PIRILLO^{1,2}, LILIANA GRIGORE¹, MAURIZIO AVERNA³,
ELMO MANNARINO⁴, ALBERICO L. CATAPANO^{2,5}

¹Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo, Milano
²IRCCS Multimedica, Milano; ³Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica DIMIS,
Università degli Studi di Palermo; ⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università degli Studi di Perugia; ⁵Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,
Università degli Studi di Milano

SUMMARY

Background: alterations of lipid plasma levels, a condition known as dyslipidemia, are common in several disorders associated with atherosclerosis, including metabolic syndrome and type 2 diabetes. The treatment of dyslipidemia represents the first line of pharmacological intervention, and statins are the lipid-lowering drugs of choice. Some patients, however, are intolerant to statins, leading to therapy discontinuation and the need of an alternative therapeutic approach. Berberine is a plant alkaloid with hypocholesterolemic properties, while banaba has hypoglycemic activity.

Objectives: to evaluate the effects of a dietary supplement containing berberine and banaba on plasma levels of lipids and glucose in subjects with metabolic syndrome.

Methods: 80 subjects with metabolic syndrome have been randomized to placebo or diet supplement for 8 weeks. Plasma levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and glucose were evaluated after 2, 4 and 8 weeks.

Results: the treatment with the supplement containing berberine and banaba reduced plasma levels of total cholesterol and LDL-cholesterol after 4-week treatment (-9.43% e -14.4%, respectively, $p < 0.05$); TG were significantly decreased after 2 weeks (-13.5%, $p < 0.05$) and glucose was reduced after 4 weeks (-8%, $p < 0.05$). HDL-cholesterol increased after 4 weeks (+14.3%, $p < 0.5$), an effect not observed in the placebo group.

Conclusions: berberine and banaba efficiently reduced dyslipidemia and hyperglycemia associated with metabolic syndrome, suggesting that this diet supplement might be an effective natural alternative to lipid-lowering drugs.

Keywords: Berberine; banaba; metabolic syndrome; total cholesterol; LDL-cholesterol; glycemia.

Introduzione

Elevati livelli di colesterolo-LDL (LDL-C) rappresentano uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare e numerosi studi clinici hanno dimostrato che ridurre i livelli di colesterolo riduce significativamente il rischio cardiovascolare

Indirizzo per la corrispondenza
Prof. Alberico L. Catapano
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari e Multimedica IRCCS
20133 Milano
e-mail: alberico.catapano@unimi.it

(1). Le statine rappresentano la classe di farmaci più utilizzata per la modulazione dei livelli plasmatici di LDL-C e per la prevenzione primaria e secondaria di eventi cardiovascolari (1).

In alcuni pazienti il trattamento con statine non permette di raggiungere i valori target di LDL-C, quindi spesso vengono prescritte in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti per aumentare l'efficacia terapeutica (1).

Tuttavia, una percentuale piuttosto elevata di soggetti in trattamento con statine, stimata tra il 10-15%, manifesta intolleranza a questa classe di farmaci, legata prevalentemente a problemi muscolari, che rende spesso necessaria la loro sospensione e la scelta di farmaci alternativi che possano efficacemente ridurre i livelli di colesterolo-LDL (2-4).

Tabella 1 - Proprietà farmacologiche note di Berberina e Banaba.

Berberina

- Ipolipemizzante (→livelli plasmatici colesterolo: ↑LDLR e ↓PCSK9; ↓livelli trigliceridi)
- Antiipertensivo
- Ipoglicemizzante (↓assorbimento glucosio; ↑uptake glucosio; ↑consumo glucosio; ↑insulino-resistenza)
- ↓Adipogenesi; ↓peso corporeo
- ↑Funzione endoteliale
- ↑Antiproliferativo: inibisce proliferazione cellule muscolari lisce vasali
- Antiinfiammatorio
- Antiossidante
- Antineoplastico
- Effetti sul sistema nervoso centrale e malattie correlate

Banaba

- Ipoglicemizzante (↑uptake cellulare di glucosio; ↑sensibilità all'insulina; ↓gluconeogenesi; idrolisi intestinale di saccarosio)
- Antiobesità
- Ipolipemizzante (↓livelli plasmatici colesterolo e trigliceridi)
- Antiossidante
- Antifungino
- Antivirale
- Antineoplastico
- Osteoblastico

L'aumento dell'espressione del recettore epatico delle LDL (LDLR) determina una netta e significativa riduzione della concentrazione di LDL-C nel plasma; è questo il principale meccanismo d'azione attraverso cui agiscono le statine. La berberina è un alcaloide vegetale che possiede diverse proprietà, tra cui la più importante è certamente quella ipocolesterolemizzante (5) affiancata da attività ipoglicemizzante (6) (Tabella 1); questa sostanza è in grado di aumentare i livelli epatici del recettore LDL sia a livello di mRNA (3,5 volte) che di proteina (2,6 volte) (5).

L'aumento dei livelli di LDLR mRNA è dovuto principalmente a un meccanismo post-trascrizionale di stabilizzazione dell'mRNA (5, 7); inoltre la berberina aumenta l'attività trascrizionale del promotore di LDLR (8). La berberina è anche in grado di modulare negativamente l'espressione di PCSK9 (*pro-protein-convertase-subtilisin-kexin-9*) (9, 10), un inibitore fisiologico del recettore LDL che agisce legando il dominio extracellulare di LDLR e ne promuove la degradazione intracellulare (Figura 1), risultando così in una riduzione della quantità di LDLR sulla superficie degli epatociti (11). PCSK9 rappresenta dunque un target farmacologico la cui inibizione permette di modulare i livelli circolanti di colesterolo-LDL.

In cellule HepG2, la berberina riduce sia i livelli di mRNA di PCSK9 e sia la quantità di PCSK9 secreta in modo dose- e tempo-dipendente (9, 10) e contemporaneamente aumenta i livelli di LDLR mRNA in modo dose- e tempo-dipendente. Al contrario, le statine sono in grado di aumentare l'espressione di PCSK9 (12, 13), che potrebbe ridurre l'effetto globale delle statine stesse. Infatti il promotore del gene PCSK9 contiene, esattamente come il promotore del gene LDLR, una sequenza funzionale nota come *sterol regulatory*

element (SRE) che risponde a variazioni dei livelli intracellulari di colesterolo. La combinazione di berberina con una statina riduce l'induzione statina-mediata dell'espressione di PCSK9 mRNA (9, 10), tramite una riduzione dell'espressione di fattori di trascrizione coinvolti nell'induzione della trascrizione del gene *PCSK9*, risultando così nella repressione trascrizionale (10).

Inoltre, quando dati in combinazione, berberina e statina inducono l'espressione di LDLR in modo maggiore rispetto ai singoli trattamenti (9), suggerendo che la berberina potrebbe essere un efficace supplemento alle statine.

In soggetti ipercolesterolemici la somministrazione orale per 3 mesi di berberina, che risulta ben tollerata e senza effetti avversi, riduce i livelli plasmatici di colesterolo totale, LDL-C e TG (5).

Dopo questo studio, che ha identificato la berberina come potenziale agente ipolipemizzante, altri studi sono stati condotti in popolazioni di pazienti con diverse patologie (diabete mellito, ipercolesterolemia, iperlipidemia); una recente meta-analisi ha mostrato che la somministrazione di berberina produce una significativa riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale (differenza media -0,61 mmol/l, range -0,83/-0,39), LDL-C (differenza media 0,65 mmol/l), TG (differenza media -0,50 mmol/l), associata a un rilevante aumento dei livelli di HDL (differenza media +0,05 mmol/l) (14).

Questa stessa meta-analisi ha confermato l'assenza di effetti collaterali rilevanti, suggerendo che la berberina potrebbe avere effetti benefici nel controllo dei livelli lipidici plasmatici (14).

Infine, un recente studio ha valutato l'effetto della berberina in pazienti con sindrome metabolica, mostrando che la somministrazione di berberina induce re-

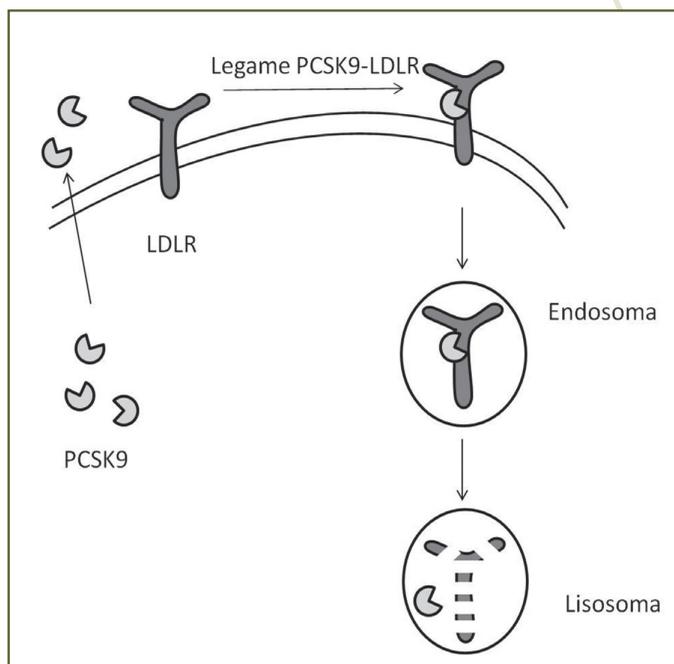


Figura 1 - Meccanismo d'azione di PCSK9. Dopo secrezione nello spazio extracellulare, PCSK9 si lega al recettore LDL (LDLR) inducendone l'internalizzazione e successiva degradazione a livello lisosomiale.

missione della sindrome metabolica (36%, $p=0,037$): riduce circonferenza ($p<0,05$), TG ($p<0,01$), pressione sistolica ($p<0,01$) e secrezione di insulina ($p<0,01$), ed aumenta la sensibilità all'insulina ($p<0,01$) (15).

La banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) è una pianta il cui estratto di foglie possiede attività ipoglicemizzante, come dimostrato in vari modelli animali e *in vitro* (16, 17) (Figura 1). In particolare, in topi geneticamente diabetici, l'estratto di banaba ha un effetto benefico sul controllo dei livelli plasmatici di glucosio (18) e sull'obesità (19) (Tabella 1).

Questo estratto ha mostrato un'attività ipoglicemizzante anche in soggetti con diabete di tipo 2 (20). Più recentemente, la supplementazione di un estratto contenente banaba (oltre a ginseng e un estratto di foglie di gelso bianco), che rallenta lo sviluppo dell'insulino-resistenza e della

conseguente iperglicemia in topi geneticamente diabetici (21), si è dimostrato efficace nel ridurre significativamente marcatori dell'infiammazione sistemica in soggetti con ridotta tolleranza al glucosio o diabete di tipo 2 (22).

Nel presente studio è stato valutato l'effetto di un integratore alimentare contenente berberina e un estratto di banaba somministrato per 8 settimane sui livelli plasmatici di lipidi e di glucosio in soggetti con sindrome metabolica.

Materiali e Metodi

Disegno dello studio e partecipanti

È stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo volto a valutare l'efficacia di un integratore alimentare contenente berberina in compressa. Ogni compressa era composta da berberina HCl (400 mg), banaba e.s. (70 mg) in formulazione brevettata. Il placebo era costituito dai soli eccipienti.

I soggetti per questo studio sono stati selezionati tra quelli afferenti al Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale Bassini, Cinisello Balsamo. Il protocollo dello studio rispetta i principi della Dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico locale; tutti i partecipanti hanno fornito il loro consenso informato allo studio.

Sono stati arruolati 80 soggetti (48 fem-

mine, 32 maschi) di età >40 anni con sindrome metabolica secondo i parametri stabiliti dal *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)* per la definizione di sindrome metabolica (23).

I soggetti inclusi presentavano trigliceridi (TG) ≥ 150 mg/dL, HDL ≤ 40 mg/dL per gli uomini e ≤ 50 mg/dL per le donne, glicemia ≥ 100 mg/dL.

I criteri di esclusione per questo studio includevano la presenza di malattie croniche, di malattia cardiovascolare e l'assunzione di farmaci.

I soggetti arruolati sono stati randomizzati a placebo o a integratore secondo una sequenza casuale generata da un computer e sono stati valutati secondo i seguenti tempi: T-2: due settimane prima dell'inizio dello studio per verificare le condizioni di ammissione; T0: inizio dello studio; T2: a due settimane dall'inizio dello studio per visita e valutazione dei parametri biochimici e clinici; T4 e T8: a quattro e otto settimane dall'inizio dello studio per visita e valutazione dei parametri biochimici e clinici. Dei soggetti arruolati, 75 hanno portato a termine il trattamento (37 nel gruppo placebo e 38 nel gruppo integratore).

Al termine dello studio, i soggetti sono stati seguiti in aperto per altre 4 settimane in assenza di integratore/placebo.

Tabella 2 - Caratteristiche basali dei partecipanti allo studio. (Media±DS).

Variabile	Placebo (n=37)	Integratore (n=38)
Età	53±6	54±6
Sesso (M/F)	20/17	20/18
Col. totale, mg/dL	212±16	216±14
LDL-C, mg/dL	128±11	134±13
Trigliceridi, mg/dL	208±25	189±26
HDL-C, mg/dL	43±5	43±7
Glicemia, mg/dL	113±5	110±6
Indice di massa corporea, kg/m ²	27,7±1,6	27,4±1,7

Valutazione dei parametri biochimici

Ai partecipanti allo studio è stato effettuato un prelievo di sangue venoso a digiuno a ciascuno dei tempi sopra indicati. I parametri biochimici sono stati valutati con test colorimetrico (COBAS Mira Plus; ABX Diagnostics, Montpellier, France) mediante procedure standardizzate (24).

Analisi statistica

I dati sono stati analizzati mediante SPSS ver. 13.0 per Windows (SPSS, Chicago, IL). I risultati sono stati riportati come media±deviazione standard (d.s.). Le differenze tra gruppi sono state determinate mediante Test T di Student; le differenze sono state considerate significative per valori di $p < 0,05$.

Risultati

In *Tabella 2* sono riportate le caratteristiche basali dei soggetti partecipanti allo studio. Non sono presenti differenze tra i due gruppi in termini di età, livelli plasmatici di trigliceridi, colesterolo totale, LDL-C, HDL-C e glucosio.

Durante il periodo di trattamento non è stato riportato alcun evento avverso, e non si sono osservate variazioni significative nei parametri epatici (ALT, AST, γ -GT) e muscolari (CPK). In nessuno dei due gruppi è stata riportata alcuna variazione significativa dell'indice di massa corporea (*Tabella 3*).

Durante il periodo dello studio, nel gruppo placebo non si sono osservate va-

Tabella 3 - Effetto dell'integratore contenente berberina ed estratto di banaba sui parametri biochimici. (Media±DS).

Variabile	T-2	T0	T2	T4	T8	Follow-up (4 settimane)
Gruppo Placebo						
Col. totale, mg/dL	214±13	212±16	217±13	212±17	211±12	212±14
LDL-C, mg/dL	134±15	128±11	137±17	131±15	131±14	131±14
TG, mg/dL	203±27	208±25	198±31	204±28	206±23	207±27
HDL-C, mg/dL	40±7	43±5	40±6	41±5	39±9	40±8
Glicemia, mg/dL	110±7	113±5	109±8	110±5	112±6	111±8
Indice di massa corporea, kg/m ²	27,7±1,6	27,6±1,7	27,8±1,8	27,8±1,7	27,7±1,6	27,8±1,8
ALT (U/L)	11+3	10+4	11+3	11+3	11+4	12+4
AST (U/L)	15+4	14+5	16+4	14+4	15+5	15+3
g-GT (U/L)	17+5	18+6	17+4	17+5	16+5	17+6
CPK (U/L)	70+10	75+11	68+9	71+11	72+12	74+11
Gruppo Integratore						
Col. totale, mg/dL	212±12	216±14	203±16	192±15*°	194±17*	214±13
LDL-C, mg/dL	132±14	134±13	123±18	113±14*°	114±16*	132±15
TG, mg/dL	193±24	189±26	167±32*	155±22*°	161±25*	198±27
HDL-C, mg/dL	42±6	43±7	46±7	48±8*°	48±7*°	42±7
Glicemia, mg/dL	112±6	110±6	106±7	103±4*°	104±5*°	110±7
Indice di massa corporea, kg/m ²	27,4±1,7	27,3±1,8	27,4±1,6	27,6±1,8	27,3±1,5	27,5±1,8
ALT (U/L)	10+4	11+3	11+3	12+4	11+3	10+4
AST (U/L)	16+4	15+5	15+5	14+6	14+4	15+5
g-GT (U/L)	16+6	16+5	17+6	16+5	17+5	18+6
CPK (U/L)	74+11	71+10	72+12	69+13	71+12	73+11

* $p < 0,05$ vs T0; ° $p < 0,05$ vs placebo.

riazioni significative nei parametri lipidici e nella glicemia (Tabella 3, Figura 2). La somministrazione dell'integratore contenente berberina ed estratto di banaba ha invece determinato un effetto significativo sui parametri lipidici e sulla glicemia (Tabella 3, Figura 2). Infatti, colesterolo totale e LDL-C sono risultati significativamente ridotti già dopo 4 settimane di somministrazione (-9,43% e -14,4% rispettivamente rispetto a T0, $p < 0,05$) e si sono mantenuti su questi valori anche dopo 8 settimane di trattamento. I livelli plasmatici di TG sono

diminuiti significativamente già due settimane dopo l'inizio dell'assunzione dell'integratore (-13,5% vs T0, $p < 0,05$), con un'ulteriore riduzione ai tempi successivi.

Anche la glicemia è risultata significativamente diminuita dopo 4 settimane di trattamento (-8% vs T0, $p < 0,05$). La somministrazione dell'integratore ha infine determinato un aumento significativo dei livelli plasmatici di HDL dopo 4 settimane di trattamento (+14,3% vs T0, $p < 0,05$). Data la bassa numerosità del campione non è stato possibile valutare l'effetto del

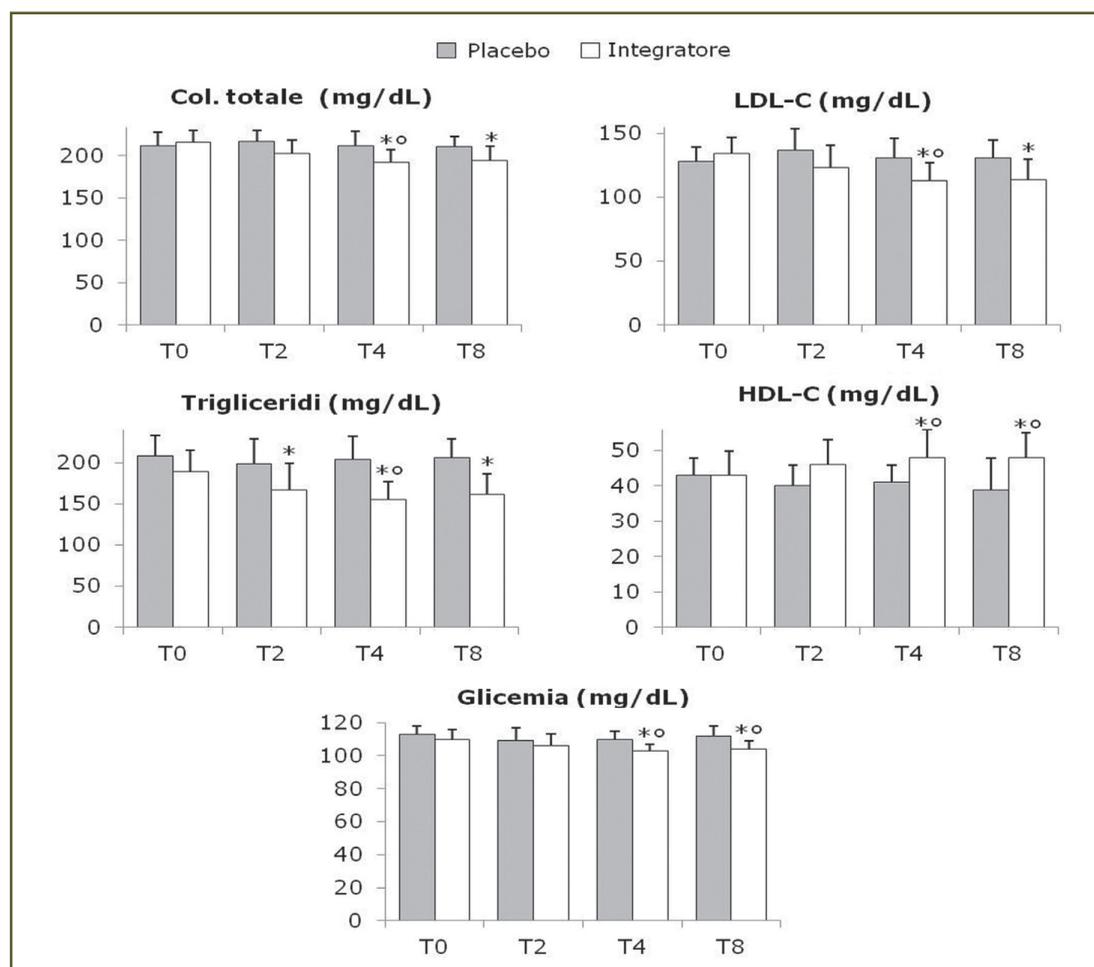


Figura 2 - Effetto del trattamento con placebo o integratore contenente berberina e banaba su colesterolo totale, LDL e HDL, trigliceridi e glicemia a inizio studio (T0) e dopo 2 (T2), 4 (T4) e 8 (T8) settimane. * $p < 0,05$ vs T0; ° $p < 0,05$ vs placebo. I dati sono espressi come Media+ DS.

Tabella 4 - Variazione dei livelli di HDL-C (mg/dL) nei 2 sottogruppi maschi e femmine. (Media + DS).

Gruppo (M/F)	Maschi (31)		Femmine (44)	
	TO	T8	TO	T8
Placebo (15/22)	39±7	36±6	47±6	43±7
Integratore (16/22)	39±8	43±9	46±7	52±9

trattamento con l'integratore contenente berberina sulle HDL in maschi e femmine; tuttavia si è potuta notare una tendenza all'aumento in entrambi i sottogruppi (*Tabella 4*).

Discussione

L'utilizzo di supplementi nutrizionali in grado di intervenire su uno o più fattori di rischio cardiovascolare rappresenta un'opzione alternativa o complementare all'uso di farmaci (1). Numerosi studi hanno valutato gli effetti di vari supplementi dietetici su fattori di rischio tradizionali, tra cui i livelli plasmatici di lipidi e glucosio (25-32). La berberina, un alcaloide vegetale, sembra avere un ruolo rilevante nella modulazione dei livelli plasmatici di colesterolo, come dimostrato in vari studi. Infatti la berberina ha effetto ipolipemizzante in soggetti ipercolesterolemici a basso rischio cardiovascolare, con un miglioramento del profilo lipidico generale (33). In soggetti con ipercolesterolemia primaria e basso rischio cardiovascolare, una combinazione nutraceutica contenente berberina, policosanolo e riso rosso fermentato è risultata più efficace di ezetimibe nel ridurre i livelli di colesterolo totale, LDL-C, non-HDL-C e trigliceridi; la combinazione del nutraceutico con ezetimibe induce inoltre una riduzione di LDL-C e TG comparabile a quella ottenuta con dosi moderate di statine (34). Inoltre la berberina ha anche un effetto ipoglicemizzante e si è rivelata efficace nel trattamento del diabete di tipo 2, con

riduzione dei livelli plasmatici di glucosio a digiuno e postprandiale e di emoglobina glicata (35). In soggetti con diabete di tipo 2 e dislipidemia, uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare nel diabete, la berberina riduce efficacemente la glicemia e i livelli di emoglobina glicata e migliora significativamente il profilo lipidico (36). Come documentato da una recente meta-analisi, non solo non vi è differenza tra berberina e ipoglicemizzanti orali in termini di riduzione della glicemia a digiuno o di emoglobina glicata, ma i soggetti trattati con berberina hanno anche un quadro lipidico migliorato rispetto ai soggetti in trattamento con ipoglicemizzanti orali (6). Anche l'estratto di foglie di banaba ha un effetto ipoglicemizzante descritto sia in modelli animali (18, 19) che nell'uomo (20). Nel presente studio, il trattamento di soggetti con sindrome metabolica con un integratore contenente berberina ed estratto di banaba ha migliorato il profilo lipidico rispetto a soggetti trattati con placebo, avendo indotto una riduzione significativa di colesterolo totale e LDL, di TG e di glicemia con un concomitante aumento significativo dei livelli di colesterolo-HDL.

Questi dati, in accordo con precedenti studi, suggeriscono che l'utilizzo di integratori contenenti composti naturali con attività rilevante su alcuni fattori di rischio cardiovascolare, quali dislipidemia ed elevati livelli di glicemia, possano rappresentare una valida alternativa nel trattamento di soggetti con rischio cardiovascolare non elevato e in assenza di malattia cardio-

vascolare conclamata. In particolare l'utilizzo della berberina in combinazione con l'estratto di foglie di banaba in soggetti con sindrome metabolica potrebbe essere particolarmente vantaggioso in quanto in grado di agire simultaneamente sui livelli di glicemia e sulla dislipidemia aterogena che caratterizza questa sindrome, con alti livelli di TG e LDL-C e ridotti livelli di colesterolo-HDL. Il vantaggio consisterebbe nella efficace attività ipoglicemizzante e ipolipemizzante in assenza di effetti collaterali, almeno per i trattamenti a breve termine, ascrivibili ai comuni farmaci ipoglicemizzanti o alle statine (37).

Glossario

LDL: lipoproteine a bassa densità.

HDL: lipoproteine ad alta densità.

TG: trigliceridi.

LDLR: recettore delle LDL.

PCSK9: proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.

Bibliografia

1. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. 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). *Atherosclerosis* 2011; 217: 3-46.
2. Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 2788-97.
3. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Management of statin-intolerant high-risk patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8: 632-7.
4. Vandenberg BF, Robinson J. Management of the patient with statin intolerance. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12:48-57.
5. Kong W, Wei J, Abidi P et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med* 2004; 10: 1344-51.
6. Dong H, Wang N, Zhao L, Lu F. Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus:

RIASSUNTO

Premesse: alterati livelli plasmatici di lipidi, condizione nota come dislipidemia, sono comunemente presenti in diverse condizioni associate all'aterosclerosi, quali la sindrome metabolica e il diabete di tipo 2. Il trattamento delle dislipidemia rappresenta il primo livello di intervento farmacologico, e le statine costituiscono il trattamento ipocolesterolemizzante d'elezione. Alcuni soggetti presentano tuttavia intolleranza alle statine, rendendo necessaria la loro sospensione e un trattamento terapeutico alternativo. La berberina, un alcaloide vegetale, possiede attività ipocolesterolemizzante, mentre la banaba è nota per la sua attività ipoglicemizzante.

Obiettivo: valutare l'effetto di un integratore contenente berberina e banaba sui livelli plasmatici di lipidi e glucosio in soggetti con sindrome metabolica.

Metodi: 80 soggetti con sindrome metabolica sono stati arruolati per lo studio e randomizzati a placebo o a integratore per 8 settimane. Dopo 2, 4 e 8 settimane sono stati valutati i livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo-LDL, colesterolo-HDL, trigliceridi e glicemia.

Risultati: Il trattamento con integratore contenente berberina e banaba è risultato efficace nel ridurre i livelli plasmatici di colesterolo totale e colesterolo-LDL dopo 4 settimane di somministrazione (rispettivamente -9,43% e -14,4%, $p < 0,05$); i trigliceridi sono diminuiti significativamente già due settimane dopo l'inizio dell'assunzione dell'integratore (-13,5%, $p < 0,05$); la glicemia è risultata significativamente diminuita dopo 4 settimane di trattamento (-8%, $p < 0,05$). I livelli plasmatici di colesterolo-HDL sono significativamente aumentati dopo 4 settimane di trattamento con l'integratore (+14,3%, $p < 0,05$), effetto assente nel gruppo placebo.

Conclusioni: berberina e banaba risultano efficaci nel ridurre rispettivamente la dislipidemia e l'iperglicemia associate alla sindrome metabolica, suggerendo che l'utilizzo di questo integratore alimentare possa essere un'efficace alternativa naturale a farmaci ipolipemizzanti.

Parole chiave: *Berberina; banaba; sindrome metabolica; colesterolo totale; colesterolo-LDL; glicemia.*

- a systemic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 591654.
7. Abidi P, Zhou Y, Jiang JD, Liu J. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2170-6.
 8. Lee S, Lim HJ, Park JH et al. Berberine-induced LDLR up-regulation involves JNK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 362: 853-7.
 9. Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA et al. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis* 2008; 201: 266-73.
 10. Li H, Dong B, Park SW et al. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem* 2009; 284: 28885-95.
 11. Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE. Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis* 2009; 203:1-7.
 12. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1454-9.
 13. Careskey HE, Davis RA, Alborn WE et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res* 2008; 49: 394-8.
 14. Dong H, Zhao Y, Zhao L, Lu F. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Planta Med* 2013; 79: 437-46.
 15. Perez-Rubio KG, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E et al. Effect of Berberine Administration on Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion. *Metab Syndr Relat Disord* 2013.
 16. Stohs SJ, Miller H, Kaats GR. A review of the efficacy and safety of banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and corosolic acid. *Phytother Res* 2012; 26: 317-24.
 17. Klein G, Kim J, Himmeldirk K et al. Anti-diabetes and Anti-obesity Activity of *Lagerstroemia speciosa*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007; 4: 401-7.
 18. Kakuda T, Sakane I, Takihara T et al. Hypoglycemic effect of extracts from *Lagerstroemia speciosa* L. leaves in genetically diabetic KK-Ay mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996; 60: 204-8.
 19. Suzuki Y, Unno T, Ushitani M et al. Antiobesity activity of extracts from *Lagerstroemia speciosa* L. leaves on female KK-Ay mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1999; 45: 791-5.
 20. Judy WV, Hari SP, Stogsdill WW et al. Antidiabetic activity of a standardized extract (Glucosol) from *Lagerstroemia speciosa* leaves in Type II diabetics. A dose-dependence study. *J Ethnopharmacol* 2003; 87: 115-7.
 21. Park MY, Lee KS, Sung MK. Effects of dietary mulberry, Korean red ginseng, and banaba on glucose homeostasis in relation to PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LPL mRNA expressions. *Life Sci* 2005; 77: 3344-54.
 22. Kim HJ, Yoon KH, Kang MJ et al. A six-month supplementation of mulberry, Korean red ginseng, and banaba decreases biomarkers of systemic low-grade inflammation in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 735191.
 23. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
 24. Norata GD, Raselli S, Grigore L et al. Small dense LDL and VLDL predict common carotid artery IMT and elicit an inflammatory response in peripheral blood mononuclear and endothelial cells. *Atherosclerosis* 2009; 206: 556-62.
 25. Pal S, Radavelli-Bagatini S. Effects of psyllium on metabolic syndrome risk factors. *Obes Rev* 2012; 13: 1034-47.
 26. Cicero AF, Derosa G, Borghi C. Red yeast rice and statin-intolerant patients. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1504.
 27. Cicero AF, Derosa G, Parini A et al. Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular

- remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res* 2013; 33: 622-8.
28. Cicero AF, Derosa G, Di Gregori V et al. Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32: 137-44.
 29. Laitinen K, Gylling H. Dose-dependent LDL-cholesterol lowering effect by plant stanol ester consumption: clinical evidence. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 140.
 30. Harland JI. Food combinations for cholesterol lowering. *Nutr Res Rev* 2012; 25: 249-66.
 31. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12: 43.
 32. Ogier N, Amiot MJ, George S et al. LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Nutr* 2013; 52: 547-57.
 33. Derosa G, D'Angelo A, Bonaventura A et al. Effects of berberine on lipid profile in subjects with low cardiovascular risk. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13: 475-82.
 34. Pisciotto L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 123.
 35. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57: 712-7.
 36. Zhang Y, Li X, Zou D et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2559-65.
 37. Cicero AF, Ferroni A, Ertek S. Tolerability and safety of commonly used dietary supplements and nutraceuticals with lipid-lowering effects. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 753-66.