

# L'IMPIEGO DI FARMACI E NUTRACEUTICI PER PREVENIRE LE PATOLOGIE PIÙ DIFFUSE DEL METABOLISMO

RENATO FELLIN

Professore Ordinario di Medicina Interna  
Università di Ferrara

Le più comuni patologie del metabolismo nel nostro Paese sono qui sotto indicate

Tabella 1

Patologia	Prevalenza
Obesità	18%
Sindrome Metabolica	23%
Diabete	6%
Dislipidemie	20-30%

Ref. 1) Ital. Heart J. 2004, 5 (suppl. 3) 49:s

In questo breve riassunto non viene preso in considerazione l'approccio alimentare che rappresenta una misura imprescindibile nella prevenzione e nella terapia di queste forme.

Da qualche anno tra le modifiche dietetiche è comparso l'uso di cibi funzionali (frutta e verdura, noci, soia e derivati) e di integratori alimentari.

Di questi ultimi la tabella 2 riporta i più studiati.

Tabella 2

Nutraceutici
. estratto di riso rosso fermentato
. policosanoidi
. berberina
. steroli e stanoli vegetali
. isoflavoni
. fibre solubili

Queste sostanze sono in grado di modificare favorevolmente il profilo lipidico plasmatico, colesterolo LDL, che secondo la Consensus ATPIII (2) rappresenta l'obiettivo principale per la riduzione del rischio cardiovascolare connesso con tali patologie.

La stima cumulativa di riduzione del colesterolo LDL con nutraceutici da soli o in varia combinazione e in diverse quantità si attesta intorno al 20-30%. Questa manipolazione chiamata anche "portfolio" dietetico affiancata all'uso di una statina è in grado di ridurre il colesterolo LDL di oltre il 50%.

Una nota a parte meritano gli acidi grassi omega3 che non hanno effetto sul colesterolo LDL ma abbassano i trigliceridi; secondo la Nota 13 (2013) il loro utilizzo viene riservato esclusivamente alle gravi iperchilomicronemia e ipertrigliceridemie in eventuale alternativa/associazione ai fibrati e nei casi di ipertrigliceridemia ( $\Rightarrow$  500 mg/dl) in corso di insufficienza renale cronica.

L'AIFA inoltre riconosce il loro uso nella sindrome coronarica acuta in atto o recente specie se con frazione di eiezione (FE) ridotta: infatti le principali conclusioni dei trials condotti con acidi grassi omega3 nel nostro Paese sembrano indicare un incremento della FE e una riduzione della classe NYHA, dei ricoveri ospedalieri e della morte improvvisa (3, 4).

Nel novero dei nutraceutici, i più studiati sono senza dubbio gli steroli vegetali e la berberina. L'effetto ipocolesterolemizzante dei primi è legato alla riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo per una azione competitiva a livello micellare. I fitosteroli sembrano in grado di competere con il colesterolo sulla proteina NPC1L1 responsabile dell'assorbimento e di stimolare l'attività delle proteine responsabili dell'escrezione transmembrana di colesterolo (ABCA1) e degli steroli vegetali (ABCG5 e ABCG8) nel lume intestinale e nei dotti biliari.

In uno studio multicentrico italiano, l'assunzione con latte fermentato di 1,6 grammi/die di fitosteroli ha ridotto il colesterolo LDL del 10% ed evidenziato un effetto antiossidante dimostrato dalla significativa riduzione dei livelli di isoprostano (5). Nell'insieme i dati della letteratura sono concordi nell'affermare che il consumo giornaliero di 1-3 grammi di fitosteroli riduce il colesterolo LDL del 5-15% senza effetti significativi sul colesterolo HDL e sui trigliceridi.

Da alcuni anni a questa parte la berberina è stata oggetto di ricerche che hanno permesso di evidenziare potenzialità terapeutiche importanti. Nello studio di Kong et al. (6) la berberina riduceva il colesterolo totale del 29%, i trigliceridi del 35% e il colesterolo LDL del 25%. Il suo meccanismo d'azione è da riferire alla capacità di aumentare l'attività ed il numero dei recettori epatici per le LDL tramite l'inibizione della proteina PCSK9 responsabile della degradazione dei recettori LDL a livello epatico, che le statine tendono invece a promuovere. Sono presenti in commercio varie formulazioni di berberina con altri nutraceutici (riso rosso fermentato, policosanoli, coenzima Q10, acido folico, astaxantina) largamente impiegate nel trattamento delle ipercolesterolemie di grado lieve-moderato.

Parallelamente anche l'effetto ipoglicemizzante della berberina è stato bene documentato. Nei pazienti con diabete tipo 2 la berberina sembra agire aumentando l'espressione dei recettori per l'insulina con conseguente aumentata sensibilità all'ormone e riduzione dell'insulinoresistenza. L'insieme di questi effetti metabolici e la buona tollerabilità indicano nella berberina uno dei nutraceutici di largo impiego nella ipercolesterolemia anche in associazione con una statina, visto il loro differente meccanismo d'azione, nel diabete tipo 2 e nella sindrome metabolica.

L'approccio farmacologico al trattamento ipolipemizzante è ormai saldamente codificato.

La Tabella 3 riporta i farmaci impiegati nelle diverse forme di iperlipidemia.

Tabella 3 **Farmaci ipolipidemizzanti**

<b>Ipercolesterolemie</b>	<b>Forme miste</b>	<b>Ipertrigliceridemie</b>
Statine	Statine	Fibrati
Ezetimibe	Fibrati	A.G. omega3
Resine a scambio ionico	A.G. omega3	Statine
Fibrati	Ezetimibe	

e la Tabella 4 il loro effetto sui parametri lipidici.

Tabella 4 **Effetto delle attuali terapie farmacologiche sui parametri lipidici**

<b>Farmaco</b>	<b>Effetto su C-LDL</b>	<b>Effetto su C-HDL</b>	<b>Effetto su TG</b>
Statine	↓ 20-55%	↑ 5-15%	↓ 7-30%
Sequestranti acidi biliari	↓ 15-30%	↑ 3-5%	↔ oppure ↑
Acido nicotinico	↓ 5-25%	↑ 15-35%	↓ 20-50%
Fibrati	↓ 5-20%	↑ 10-20%	↓ 20-50%
Ezetimibe	↓ 15-20%	↑ 3-5%	↓ 5-10%
Acidi grassi-omega3	↔ oppure ↑	↔ oppure ↑	↓ 20-50%

Accanto all'impiego di farmaci specifici per ogni singola patologia del metabolismo, l'uso integrato di presidi nutraceutici e di farmaci ipolipidemizzanti (riduzione del colesterolo LDL) si è dimostrato efficace nella riduzione del rischio cardiovascolare, presente in tutte queste patologie, sia in prevenzione primaria che secondaria.

A questi farmaci ormai classici si affiancheranno nel prossimo futuro altre molecole innovative: gli oligonucleotidi antisenso (ASO) contro ApoB100 (Mipomersen), gli inibitori della proteina microsomiale che trasferisce i trigliceridi (MTP) e gli inibitori della proteina PCSK9 nel trattamento delle ipercolesterolemie omozigoti ed eterozigoti gravi.

### **Bibliografia**

- 1) Ital. Heart J. 2004, 5 (suppl. 3): 49:s
- 2) NCEP ATPIII, JAMA 2001, 285: 2486-97.
- 3) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. GISSI-Prevenzione. Lancet 1999, 354: 447-55.
- 4) Tavazzi L. et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid in patients with chronic heart failure (The GISSI-HF trial). Lancet 2008, 372: 1223-30.
- 5) Mannarino E. et al. 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: 849.
- 6) Kong W. et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. Nat Med 2004; 10: 1344-1351.