Anno II, N. 3 - Settembre 2017
ISSN 2499-7196

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE
SINut
Società Italiana di Nutraceutica

Effetti euglicemizzanti di estratti standardizzati di banaba e cromo picolinato: risultati di due studi clinici
Ivo Setnikar, Maria Elena Carrabetta, Marilisa Bove, Marina Giovannini, Arrigo F.G. Cicero 7

Il riequilibrio del microbiota ed il controllo dell'assetto lipidico
Giuseppe Derosa, Pamela Maffioli 12

Utilizzo di un preparato topico a base di lattoferrina per il trattamento dell'acne in mono o politerapia
Serafina Baietta, Cristiana Belloli, Alessandra Cantù, Giovanni Chiarelli, Adriana Ciuffreda, Antonella Colombo, Delia Colombo, Simonetta Croci, Sandra Farina, Chiara Lovati, Marina Pomi, Corinna Rigoni, Maria Cristina Visconti, Emanuela Wuhrer 15

NAFLD e rischio cardiovascolare: il ruolo dei nutraceutici
Arrigo F.G. Cicero 21

Razionale formulativo di un nutraceutico ipocolesterolemizzante ed aderenza a linee guida e consensus internazionali: il caso di Ezimega Plus
Alessandro Colletti, Federica Fogacci, Arrigo F.G. Cicero 28

Sinergie
Edizioni scientifiche

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno II, N. 3 - Settembre 2017
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

DIRETTORE RESPONSABILE Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

COORDINATORE EDITORIALE Alessandro Colletti (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO Maria Antonietta Bianchi (Varese)
Davide Grassi (L'Aquila)
Enzo Grossi (Milano)
Fabrizio Muratori (Como)
Maria Letizia Petroni (Rimini)
Gianluca Scuderi (Roma)
Sauro Vittori (Camerino)

SEGRETERIA DI REDAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

IMPAGINAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

STAMPA Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

TIRATURA 1.000 copie

© Copyright 2017 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta
senza l'autorizzazione dell'Editore.

Pharmanutrition and Functional Foods
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Effetti euglicemizzanti di estratti standardizzati di banaba e cromo picolinato: risultati di due studi clinici

Ivo Setnikar, Maria Elena Carrabetta, Marilisa Bove, Marina Giovannini, Arrigo F.G. Cicero 7

Il riequilibrio del microbiota ed il controllo dell'assetto lipidico

Giuseppe Derosa, Pamela Maffioli 12

Utilizzo di un preparato topico a base di lattoferrina per il trattamento dell'acne in mono o politerapia

Serafina Baietta, Cristiana Belloli, Alessandra Cantù, Giovanni Chiarelli, Adriana Ciuffreda, Antonella Colombo, Delia Colombo, Simonetta Croci, Sandra Farina, Chiara Lovati, Marina Pomi, Corinna Rigoni, Maria Cristina Visconti, Emanuela Wuhrer 15

NAFLD e rischio cardiovascolare: il ruolo dei nutraceutici

Arrigo F.G. Cicero 21

Razionale formulativo di un nutraceutico ipocolesterolemizzante ed aderenza a linee guida e consensus internazionali: il caso di Ezimega Plus

Alessandro Colletti, Federica Fogacci, Arrigo F.G. Cicero 28

Effetti euglicemizzanti di estratti standardizzati di banaba e cromo picolinato: risultati di due studi clinici

Ivo Setnikar [1], Maria Elena Carrabetta [1], Marilisa Bove [2], Marina Giovannini [2], Arrigo F.G. Cicero [2]

[1] *Carbet Medica, Milano*

[2] *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

INTRODUZIONE

Il pre-diabete è una condizione altamente frequente in popolazione generale (la sola intolleranza glucidica di per sé interesserebbe il 10% della popolazione europea), specie negli adulti sovrappeso, essendo una componente importante della sindrome metabolica ed un fattore di rischio per lo sviluppo di diabete di tipo 2 e di malattie cardiovascolari. Infatti le linee guida europee suggeriscono di considerare l'ottimizzazione dell'iperglicemia a digiuno e della ridotta tolleranza glucidica con l'impiego di mezzi pre-farmacologici [1]. Questo tipo di approccio è infatti altamente efficace, specie sul breve termine [2]. La compliance alla modificazione dello stile di vita non è tuttavia usualmente elevata al di fuori di progetti di ricerca o protocolli organizzati, e numerosi pazienti non possono aderire all'aumento dell'attività fisica per impedimenti fisici (in particolare problemi fisiatrici e/o ortopedici, ma anche comorbidità cardiovascolari, assunzione di farmaci che alterano il senso di equilibrio). In questo contesto alcune sostanze di origine naturale hanno mostrato di poter contribuire all'ottimizzazione del metabolismo glucidico in associazione ad un'adeguata correzione delle abitudini dietetico-alimentari [3].

Riportiamo qua l'esempio della *Lagerstroemia speciosa L.* (Banaba), albero semideciduo diffuso nel Sud-Est asiatico, il cui estratto, particolarmente ricco in acido corosolico ed ellagitannini, sembra svolgere una specifica azione antidiabetica nell'uomo [4,5]. Tale azione fu ampiamente documentata con studi preclinici sia a favore dell'acido corosolico, che degli ellagitannini (derivati dall'acido ellagico), composti solubili in acqua, i quali in particolare hanno mostrato proprietà di attivazione del trasporto di glucosio attraverso le membrane cellulari in adipociti di ratto, con un effetto insulino-simile [6]. Tuttavia, a differenza dell'insulina, gli estratti di banaba, non inducono la differenziazione degli adipociti, anzi la inibiscono in modo dose-dipendente [7]. Questa inibizione è conseguente alla riduzione del PPARgamma2 *(peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2)* [8] e della proteina di trasporto 4 (GLUT4) nelle cellule [9]. La proprietà ipoglicemizzante e l'assenza di effetti adipogenici sono state confermate sperimentalmente nel topo [10,11], e renderebbero gli estratti di banaba particolarmente utili nel diabete tipo 2 di moderata entità o nelle disglicemie. Ulteriori studi hanno evidenziato anche effetti degli ellagitannini sull'inibizione dell'alfa amilasi *in vitro* [12], e alfa glucosidasi [13], coinvolti nell'assimilazione degli zuccheri, quindi indirettamente nell'aumento della glicemia.

In questi studi ne abbiamo confermato l'efficacia in soggetti sottoposti ad alimentazione mediterranea e in associazione ad un oligoelemento noto per la sua capacità di migliorare l'insulino-resistenza, il cromo picolinato [14]. Il Valore Nutritivo di Riferimento (VNR) del Cromo [15] consentito in Europa pari a 40 µg die risulta essere sufficientemente adeguato per contribuire al normale metabolismo dei macro nutrienti e al mantenimento di livelli normali di glucosio nel sangue. La fonte di Cromo prescelta per la sua ottimale biodisponibilità fu la forma di sale picolinato, derivato dal cromo (III) e dall'acido picolinico, in quanto in grado di facilitare il passaggio di quest'ultimo attraverso le membrane biologiche consentendone il passaggio dal lume intestinale al torrente circolatorio. L'associazione tra l'estratto delle foglie di Banaba e Cromo picolinato nasce dal razionale scientifico che vede i due componenti agire in sinergia per una aumentata efficacia ipoglicemizzante che entrambi hanno mostrato di possedere in un contesto di prevenzione del diabete di tipo 2 e del trattamento della disglicemia in soggetti borderline.

METODI

Lo studio si è diviso in due fasi principali, una condotta su soggetti sani ed una su soggetti affetti da disglicemia, con riscontro occasionale di glicemia >110 mg/dL. Furono testate composizioni orali denominate EUGLYCEM™ 10 a base di 10 mg Banaba estratto secco titolato in acido corosolico

all'1% e 15% in ellagitannini e Cromo picolinato a dosaggio di 0.32 mg pari ad un apporto giornaliero di 40 µg di Oligoelemento, e di EUGLYCEM™ 50 alla dose 50 mg Banaba estratto secco titolato in acido corosolico all'1% e 15% in ellagitannini e Cromo picolinato a dosaggio di 0.32 mg pari ad un apporto giornaliero di 40 µg di Oligoelemento.
L'estratto secco di Banaba è stato standardizzato per il contenuto in ellagitannini 15% e in acido corosolico >1%. La presenza degli ellagitannini contribuisce alla caratterizzazione del fitocomplesso. Il Cromo picolinato fu utilizzato quello comunemente reperibile sul mercato dell'ingredientistica di componenti salutistici di grado alimentare, titolato al 12.5% in Cromo trivalente.
Le compresse di EUGLYCEM sono caratterizzate dal rilascio rapido in ambiente gastrico. Tutti gli ingredienti sono di grado alimentare. Le compresse dalle dimensioni particolarmente ridotte, sono poi state sottoposte a processo di rivestimento con agenti filmogeni in maniera da ottimizzarne la stabilità long term del prodotto e favorendo la facilità alla deglutizione preservando così una buona compliance del paziente che molto spesso è di età avanzata e manifesta difficile deglutizione.

Test 1

Nel setting di un ambulatorio di medicina preventiva è stato svolto un test preliminare sull'azione di EUGLYCEM 50 sulla glicemia e l'insulinemia di soggetti sani.
A questo scopo sono stati arruolati 10 soggetti sani, giovani (età <35 anni), con BMI<27 kg/m^2, non assumenti farmaci né droghe vegetali o integratori nutrizionali potenzialmente attivi sul metabolismo glucidico.
Dopo un test ematochimico basale durante il quale sono stati indagati per glicemia ed insulinemia a digiuno e dopo carico glucidico standard, sono stati randomizzati in singolo cieco a trattamento con EUGLYCEM 50, o Placebo. Gli stessi test sono stati quindi condotti dopo 4 giorni di trattamento.

Test 2

Per il secondo test sono stati inclusi 40 soggetti affetti da disglicemia, ossia pazienti con riscontro occasionale di glicemia >110 mg/dL, di età compresa fra 35 e 70 anni, trattati con dieta, escludendo chi assumesse farmaci, droghe vegetali o integratori nutrizionali potenzialmente attivi sul metabolismo glucidico.
I soggetti venivano quindi randomizzati a EUGLYCEM 10 con 10 mg/die (dose presunta inefficace) di Banaba estratto o EUGLYCEM 50 contenente 50 mg (dose presunta efficace) di Banaba associati ad una maggiore attenzione al miglioramento delle abitudini dietetico-comportamentali.
I parametri studiati erano peso corporeo, glicemia basale, insulinemia basale e livelli di emoglobina glicata al basale e dopo 4 settimane di trattamento.

RISULTATI

Test 1

Alla baseline i soggetti trattati con placebo o con EUGLYCEM 50 presentavano simili BMI, glicemia a digiuno, glicemia post-carico, insulinemia a digiuno e a post-carico.
Nel gruppo trattato con Placebo non si è assistita variazione significativa in nessuno dei parametri investigati.
Nel gruppo trattato con EUGLYCEM 50, dopo 4 giorni si è osservata:

- Tendenza alla riduzione della glicemia vs. basale alla prima (-7.4±2.8, p= 0.057) e terza ora (-5.6±2.3, p= 0.071) post-carico
- Riduzione significativa dell'insulinemia vs. basale alla prima (-6.6±0.6; = 0.001) e quarta ora (-2.4±1.3, p= 0.016) post-carico
- Confrontando EUGLYCEM 50 vs. Placebo, la differenza significativa risultava a carico dell'insulinemia alla quarta ora a favore di EUGLYCEM 50 (p= 0.008)
- Confrontando le AUC delle glicemie, solo quella dei soggetti trattati con EUGLYCEM 50 si è ridotta significativamente dopo 4 giorni di trattamento (Figura 1).

Test 2

La tabella 1 riassume le caratteristiche dei pazienti disglicemici arruolati al basale. I pazienti randomizzati a EUGLYCEM 50 alla baseline erano significativamente più pesanti ed avevano valori di HOMA index ed emoglobina glicata significativamente più elevati che nel gruppo trattato con EUGLYCEM 10.
Al basale i soggetti randomizzati a EUGLYCEM 50 erano statisticamente più pesanti ed insulino-resistenti.
Entrambi i gruppi hanno visto migliorare significativamente il proprio livello di peso, BMI, glicemia basale ed HOMA index rispetto al basale, ma solo il gruppo trattato con EUGLYCEM 50 1 cp/die ha avuto esperienza di miglioramento anche di insulinemia basale ed emoglobina glicata (Tabella 2). Nel confronto dei delta ottenuti emergeva anche una differenza significativa a vantaggio della dose da 50 mg per quanto riguardava il miglioramento dell'emoglobina glicata.
Per valutare gli effetti degli estratti testati sui soggetti con alterazione della glicemia a digiuno contenuta sotto i 125

mg/dL ed in soggetti con alterazioni occasionali più importanti il campione totale è stato diviso in due gruppi e l'analisi statistica è stata ripetuta (Tabella 3).
Nel corso dello studio sono stati registrati alcuni effetti collaterali lievi di difficile correlabilità al prodotto in studio ed equidistribuiti fra i due gruppi di trattamento ad eccezione di una leggera sensazione di aumento di fame prevalente nel gruppo trattato con EUGLYCEM 50 (4 casi) rispetto a EUGLYCEM 10 (1 caso), attribuibile all'effetto ipoglicemizzante desiderato del prodotto.

DISCUSSIONE

Numerose sostanze di origine naturale possono contribuire al miglioramento dell'insulino-resistenza, come ad esempio la cannella, la curcumina o la berberina. Le loro limitazioni principali sono usualmente correlate alla necessità di dover utilizzare dosi importanti e somministrazioni ripetute più volte nell'arco della giornata con conseguente aumento di costi e di rischio di scarsa aderenza al trattamento [16].
I risultati di questo studio hanno confermato l'efficacia euglicemizzante della banaba (associata a cromo picolinato

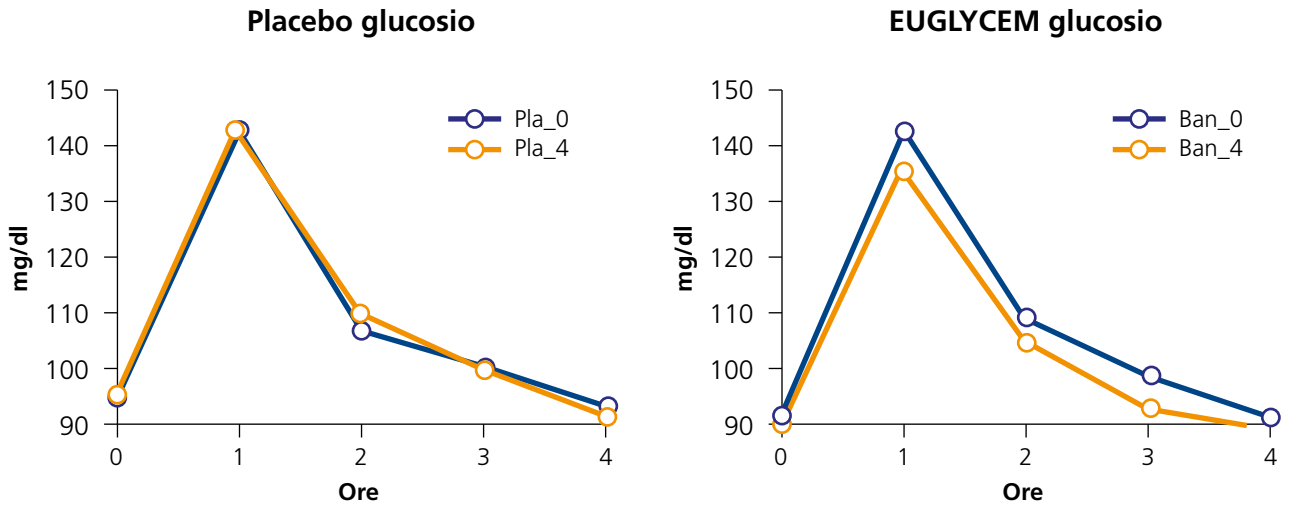

Fig. 1 Modificazione della AUC della glicemia dopo 4 giorni di trattamento con placebo o EUGLYCEM Banaba 50 mg/die

PRINCIPALI PARAMETRI STUDIATI ALLA BASELINE NEI DUE GRUPPI DI TRATTAMENTO

Dose	10 mg		50 mg	
	Media	ES	Media	ES
Peso (kg)	73.5	2.2	81.6*	3.0
BMI (kg/m^2)	26.0	2.5	28.3*	0.9
Glicemia basale (mg/dL)	141.8	2.7	145.0	2.6
Insulinemia basale (mU/ml)	13.1	1.1	14.9	0.7
HOMA index	4.6	1.1	5.3*	0.8
HbA1c (%)	6.7	0.2	7.2*	0.1

*= P <0.05 fra gruppi

Tab. 1

DIFFERENZE NEI PARAMETRI CONSIDERATI RISPETTO AL BASALE						
Dose	**10 mg**			**50 mg**		
	Media	**ES**	**P**	**Media**	**ES**	**P**
Delta peso (kg)	-1.10	-.28	0.001	-2.15	0.43	<0.001
Delta BMI (kg/m^2)	-0.38	-.14	0.001	-0.73	0.15	<0.001
Delta glicemia (mg/dL)	-20.55	2.03	<0.001	-24.05	5.54	<0.001
Delta insulinemia (mU/mL)	0.14	0.26	0.597	-1.60*	0.28	<0.001
Delta HOMA index	-0.56	0.12	<0.001	-1.31*	0.20	<0.001
Delta HbA1c (%)	-0.01	0.01	0.755	-0.31*	0.11	<0.001

*= P <0.05 fra gruppi

Tab. 2

RIPETIZIONE DEI CONFRONTI PER VALORE BASALE DI GLICEMIA A DIGIUNO (FPG)						
FPG ≤125 mg/dL	**10 mg (N. 11)**			**50 mg (N. 12)**		
	Media	**ES**	**P**	**Media**	**ES**	**P**
Delta glicemia (mg/dL)	-6.18	0.52	0.043	-14.17	1.58	<0.001
Delta insulinemia (mU/mL)	0.19	0.23	0.647	-1.32*	0.29	<0.001
Delta HOMA index	-0.13	0.07	0.329	-0.80*	0.12	0.013
Delta HbA1c (%)	0.01	0.01	0.831	-0.29*	0.08	0.009
FPG >125 mg/dL	**10 mg (N. 8)**			**50 mg (N. 9)**		
	Media	**ES**	**P**	**Media**	**ES**	**P**
Delta glicemia (mg/dL)	-10.21	1.09	<0.001	-27.01	4.29	<0.001
Delta insulinemia (mU/mL)	0.09	0.09	0.821	-1.94*	0.28	<0.001
Delta HOMA index	-0.38	0.02	0.354	-1.51*	0.04	<0.001
Delta HbA1c (%)	-0.10	0.01	0.783	-0.33*	0.03	0.002

*= P <0.05 fra gruppi

Tab. 3

secondo un rapporto predefinito) in soggetti assumenti una dieta di tipo mediterraneo. Ovviamente lo studio presenta limitazioni importanti quali la scarsa numerosità di soggetti arruolati e la breve durata del trattamento. Tuttavia conferma ottenuta circa efficacia e sicurezza di impiego della banaba è importante perché i dati clinici preliminari erano limitati a soggetti di etnia asiatica o sottoposti a dieta standard non mediterranea, attualmente suggerita dalle linee guida come ottimale per il mantenimento della salute metabolica dell'organismo. La praticità del trattamento unita ad un costo delle materie prime accettabili, oltre all'ottimo profilo di efficacia e sicurezza suggeriscono che possa essere un ottimo supporto alle modificazioni terapeutiche dello stile di vita per migliorare glicemia basale ed insulino-resistenza in soggetti predisposti allo sviluppo di diabete di tipo 2.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1 Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, De Backer G, Sirnes PA, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Baumgartner H, Betteridge J, Ceriello A, Fagard R, Funck-Brentano C, Gulba DC, Hasdai D, Hoes AW, Kjekshus JK, Knuuti J, Kolh P, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Ponikowski P, Reiner Z, Sattar N, Schächinger V, Scheen A, Schirmer H, Strömberg A, Sudzhaeva S, Tamargo JL, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J. 2013 Oct;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/eht108.

2 Kerrison G, Gillis RB, Jiwani SI, Alzahrani Q, Kok S, Harding SE, Shaw I, Adams GG. The Effectiveness of Lifestyle Adaptation for the Prevention of Prediabetes in Adults: A Systematic Review. J Diabetes Res. 2017;2017:8493145. doi: 10.1155/2017/8493145.

3 Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Nutraceuticals for metabolic syndrome management: from laboratory to benchside. Curr Vasc Pharmacol. 2014;12(4):565-71.

4 Judy WV, Hari SP, Stogsdill WW, Judy JS, Naguib YM, Passwater R. Antidiabetic activity of a standardized extract (Glucosol) from Lagerstroemia speciosa leaves in Type II diabetics. A dose-dependence study. J Ethnopharmacol. 2003;87:115-117

5 Ikeda Y, Chen J-T, Matsuda T. Effectiveness and safety of Banabamin tablet containing extract from banaba in patients with mild type 2 diabetes. Jpn Pharmacol Ther. 1999;27:67-73

6 Hayashi T, Maruyama H, Kasai R, Hattori K et al (2002) Ellagitannins from Lagerstroemia speciosa as activators of glucose transport in Fat Cells Planta Med 68(2) 173-175);

7 Liu F, Kim J, Li Y, Liu X, Li J, Chen X. An extract of Lagerstroemia speciosa L. has insulin-like glucose uptake-stimulatory and adipocyte differentiation-inhibitory activities in 3T3-L1 cells. J Nutr. 2001;131:2242-2247

8 Park M, Lee K, Sung M (2005) Effects of dietary mulberry, Korean red ginseng, and banaba on glucose homeostasis in relation to PPAR-?, PPAR-?, and LPL mRNA expressions Life Sci 77(26) 3344-3354

9 Liu F, Kim J, Li Y, Liu X, Li J, Chen X. An extract of Lagerstroemia speciosa L. has insulin-like glucose uptake-stimulatory and adipocyte differentiation-inhibitory activities in 3T3-L1 cells. J Nutr. 2001;131:2242-2247

10 Kakuda T, Sakane I, Takihara T, Ozaki Y, Takeuchi H, Kuroyanagi M Hypoglycemic effect of extracts from Lagerstroemia speciosa L. leaves in genetically diabetic KK-AY mice. Biosci Biotechnol Biochem. 1996;60:204-204

11 Suzuki Y, Unno T, Ushitani M, Hayashi K, Kakuda T. Antiobesity activity of extracts from Lagerstroemia speciosa L. leaves on female KK-Ay mice. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 1999;45:791-795

12 Hosoyama H, Sugimoto A, Suzuki Y, Sakane I, Kakuda T (2003) Isolation and quantitative analysis of the alpha-amylase inhibitor in Lagerstroemia speciosa (L.) Pers. (Banaba) Yakugaku Zasshi 123(7) 599-605

13 Suzuki Y, Hayashi K et al (2001) Effect and mode of action of Banaba (Lagerstroemia speciosa (L.) Pers.) leaf extracts on post prandial blood glucose in rats J Japan Soc Nutr Food Sci 54(3) 131-137

14 EFSA Panel. https://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/1732 (last accessed July 1st, 2017)

15 http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:IT:PDF

16 Cicero AF, Colletti A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. Phytomedicine. 2016 Oct 15;23(11):1134-44. doi: 10.1016/j.phymed.2015.11.009.

Il riequilibrio del microbiota ed il controllo dell'assetto lipidico

Giuseppe Derosa [1,2,3,4,5], **Pamela Maffioli** [1,2]
[1] *Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia*
[2] *Ambulatori di Diabetologia, Malattie Metaboliche e delle Dislipidemie, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia*
[3] *Centro di Studio e Ricerche di Fisiopatologia e Clinica Endocrino-Metabolica, Università di Pavia*
[4] *Laboratorio di Medicina Molecolare, Università di Pavia*
[5] *Centro per la Prevenzione, Sorveglianza, Diagnosi e Terapia delle Malattie Rare, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia*

I nutraceutici a base di Psyllium, fibra solubile da inulina e fitosteroli non esteri possono contribuire al controllo dell'assetto lipidico. Oltre ovviamente all'azione ipolipemizzante, si devono sottolineare anche altre azioni altrettanto importanti: un effetto anti-stipsi, grazie ad un aumento della massa fecale, un effetto di eutrofismo colico, in quanto questi principi contribuiscono ad un corretto assetto del microbiota ed, infine, un effetto positivo sulla malattia emorroidaria, sulla diverticolosi del colon e sulle ragadi anali in quanto ammorbidiscono le feci facilitandone l'espulsione. Come già detto sopra, questi effetti positivi sono dovuti alla presenza ed al sinergismo di tre principi: Psyllium, fibra solubile da inulina e fitosteroli non esteri (Tabella 1).

Psyllium

Psyllium appartiene alla categoria delle fibre bulk-forming o formanti massa, infatti agisce legando acqua, intrappolando i gas intestinali e promuovendo la proliferazione della microflora bifidogena. Psyllium agisce in maniera positiva contro la stipsi oltre che con un'azione di massa, anche a livello metabolico: influenza, cioè, la trasformazione e l'utilizzazione dei nutrienti in misura variabile. Le fibre, infatti, vengono fermentate nel colon producendo batteri salutari e acidi grassi a corta catena (SCFA) che a loro volta migliorano la flora e riattivano la peristalsi intestinale, migliorando, in questo modo, tutte le funzioni intestinali e contrastando così in modo più completo la stipsi, impedendo le ricadute, specialmente se vengono effettuate terapie adatte e ben programmate. Inoltre, con il suo meccanismo d'azione, Psyllium ammorbidisce le feci e ne facilita l'espulsione. Anche in soggetti che soffrono di emorroidi, quindi, le azioni combinate svolte dalle fibre bulk-forming riescono a fornire una migliore azione sia a livello terapeutico che profilattico rispetto alle fibre insolubili che danno quasi esclusivamente azione di massa, sempre che il soggetto assuma grandi quantità di acqua. Altro vantaggio della fibra di Psyllium è la limitata fermentescibilità, diversamente, per esempio, dalla gomma di guar o dai galatto e glucomannani, il che lo rende meno facilmente degradabile. Infine Psyllium produce un'induzione della sazietà precoce e un ritardato senso di fame grazie alla sua fibra gelificante-viscosa che favorisce un aumento del volume e della viscosità del bolo alimentare e, quindi, un rallentato svuotamento gastrico ed un rallentamento del transito attraverso il piccolo intestino [1].

LA TRIPLICE COMPONENTE E LA LORO AZIONE

Componente	Azione
Psyllium	Aumenta la motilità intestinale, migliorando la stipsi
Fibra solubile da inulina	Azione inibitoria sull'enzima HMG-CoA reduttasi
Fitosteroli non esteri	Azione ipocolesterolemizzante con meccanismo competitivo sull'assorbimento del colesterolo

Tab. 1

In letteratura sono stati pubblicati diversi studi sugli effetti positivi di Psyllium, per esempio Derosa et al. hanno pubblicato uno studio di 6 mesi dove 141 soggetti ipertesi e in sovrappeso e li hanno randomizzati ad assumere psyllium o gomma di guar 3.5 gr tre volte al giorno 20 minuti prima dei pasti principali oppure dieta standard. Entrambe le fibre hanno migliorato significativamente BMI, la glicemia e l'insulinemia a digiuno, l'indice HOMA, l'emoglobina glicata, il colesterolo LDL e i livelli di ApoB, ma solo Psyllium ha portato ad un significativo miglioramento dei trigliceridi e dei valori pressori [2,3]. Inoltre, una meta-analisi pubblicata nel 2012, ha dimostrato che la supplementazione con Psyllium ha portato ad un significativo miglioramento della frequenza a defecare rispetto a placebo (OR = 1.19; 95% CI: 0.58-1.80, $p < 0.05$). Il numero di scariche a settimana è aumentato nel gruppo trattato con Psyllium rispetto a placebo (OR = 1.19; 95% CI: 0.58-1.80, $p < 0.05$) [4].
Un'altra meta-analisi ha valutato gli effetti ipoglicemizzanti di Psyllium: i dati hanno evidenziato che Psyllium somministrato prima dei pasti ha portato ad un miglioramento della glicemia a digiuno (-37.0 mg/dl; $p < 0.001$) e del valore di emoglobina glicata [-0.97%; $p = 0.048$]. Quello che è interessante è che gli effetti sulla glicemia sono risultati proporzionali ai livelli di glicemia a digiuno basale: non ci sono stati effetti significativi nei soggetti euglicemici, si è osservato, invece, un modesto miglioramento nei soggetti con pre-diabete e un maggiore miglioramento nei soggetti diabetici conclamati [5]. Infine, rispetto a placebo, il consumo di Psyllium ha abbassato i livelli di colesterolo totale di 15 mg/dl (95% CI: 10-19 mg/dl), e quelli del colesterolo LDL di 11 mg/dl (95% CI: 8-12 mg/dl). È stata anche osservata una relazione dose-dipendente tra le dosi di Psyllium assunte (3-20.4 g/die) e la variazione del colesterolo totale e LDL [6].

Fibra solubile da inulina

L'inulina è un polisaccaride formato da catene di fruttosio, che si trova in diverse piante, in particolare dalla radice della cicoria, ma anche dal tartufo bianco e dai tuberi di dalia. Fra le proprietà che le vengono attribuite c'è quella di facilitare la digestione e di ridurre il gas intestinale aumentando la densità di Bifidobatteri e diminuendo quella dei batteri nocivi. Una volta ingerita, l'inulina raggiunge inalterata l'ambiente intestinale, dove viene fermentata dalla flora intestinale, in particolare dai Bifidobatteri, con la conseguente formazione di acidi grassi a catena corta, quali acido acetico, acido propionico ed acido butirrico. Queste tre molecole espleterebbero gran parte delle proprietà biologiche dell'inulina, esercitando sia un'azione diretta, per lo più protettiva, nei confronti degli enterociti, sia un'azione sistemica di natura energetica e metabolica (azione inibitrice nei confronti dell'enzima HMG-CoA reduttasi, coinvolto nella sintesi di colesterolo). Una meta-analisi recentemente pubblicata ha dimostrato che la supplementazione di inulina ha ridotto il colesterolo LDL (differenza media (MD): -0.15; 95% CI: -0.29, -0.02; $p = 0.03$). Inoltre, nei pazienti diabetici, la supplementazione con inulina è stata associata con una riduzione delle concentrazioni di insulina (MD: -4.01; 95% CI: -5.92, -2.09; $p < 0.0001$) e ha aumentato il colesterolo HDL (MD: 0.07; 95% CI: 0, 0.14; $p = 0.05$). Si è, inoltre, vista, una tendenza alla riduzione della glicemia (MD: -0.42; 95% CI: -0.90, 0.06; $p = 0.09$) [7].

Fitosteroli non esteri

I fitosteroli sono componenti naturali della dieta umana; si ritrovano in ottime quantità negli oli vegetali, nella frutta a guscio e nei cereali. Nei paesi occidentali l'apporto di fitosteroli con la dieta è simile a quello di colesterolo (150-400 mg/die) ed aumenta di circa un 50% nei vegetariani. Queste sostanze, strutturalmente e funzionalmente simili al colesterolo animale, non vengono normalmente assorbite, se non in piccolissima parte, a livello intestinale. Infatti, sebbene fitosteroli e colesterolo siano strutturalmente simili, essi vengono assorbiti e metabolizzati in modo diverso; i fitosteroli competono per l'assorbimento intestinale riducendo così l'assorbimento del colesterolo.
I meccanismi molecolari coinvolti in questo processo non sono ancora completamente noti, comunque è noto che sia il colesterolo sia i fitosteroli necessitano della proteina Niemann-Pick C1- Like 1 (NCP1L1) per essere assorbiti dagli enterociti. Negli enterociti il colesterolo viene esterificato grazie all'enzima Acetyl-CoA Acetyltransferase 2 (ACAT2), stoccato nei chilomicroni e immesso nel sistema linfatico attraverso la membrana baso-laterale, mentre il colesterolo e i fitosteroli non esterificati vengono reimmessi nel lume intestinale. Questo meccanismo è responsabile dell'assorbimento di circa il 50% del colesterolo, ma meno del 5% di quello degli steroli vegetali e meno dello 0.5% di quello degli stanoli vegetali.
La maggior parte dei fitosteroli assimilati viene direttamente eliminata attraverso il fegato e il sistema biliare, perciò, alla fine, negli individui sani meno dell'1% viene trattenuto. Una meta-analisi precedentemente pubblicata ha dimostrato che la somministrazione quotidiana di fitosteroli ai pasti principali riduce i livelli di colesterolo LDL di 12 mg/dl (95% CI -0.39 a -0.23; $p < 0.0001$) rispetto a placebo [8].

Conclusioni

Per quanto detto sopra, appare chiaro che un prodotto che contenga, nella stessa presentazione farmaceutica, Psyllium, fibra solubile da inulina e fitosteroli non esteri possa avere un buon effetto ipolipemizzante e, contemporaneamente, aiutare a regolarizzare il transito gastrointestinale. Tuttavia, studi randomizzati e controllati non sono ancora stati pubblicati, sarebbe interessante condurli per testare quanto sia effettivamente la riduzione del profilo lipidico in pazienti dislipidemici e che presentino, contemporaneamente, problemi di stitichezza. Questa triplice componente potrebbe avere tutte le caratteristiche per essere utile anche nella prevenzione cardiovascolare considerando anche il fatto che la formulazione può costituire un passo avanti rispetto alla supplementazione con la sola fibra alimentare nei pazienti in sovrappeso o obesi, ai quali si riduce l'apporto calorico e normalmente vanno incontro a stipsi. La formulazione potrebbe, infatti, essere di aiuto alle diete ipocaloriche in quanto rallenta lo svuotamento gastrico ed il transito attraverso il piccolo intestino riducendo il senso di fame e aumentando la durata del senso di sazietà.

BIBLIOGRAFIA

1. Brum JM, Gibb RD, Peters JC, Mattes RD. Satiety effects of psyllium in healthy volunteers. Appetite 2016; 105: 27-36.
2. Cicero AF, Derosa G, Gaddi A. What do herbalists suggest to diabetic patients in order to improve glycemic control? Evaluation of scientific evidence and potential risks. Acta Diabetol 2004; 41(3): 91-98.
3. Cicero AF, Derosa G, Manca M, Bove M, Borghi C, Gaddi AV. Different effect of psyllium and guar dietary supplementation on blood pressure control in hypertensive overweight patients: a six-month, randomized clinical trial. Clin Exp Hypertens 2007; 29(6): 383-394.
4. Yang J, Wang HP, Zhou L, Xu CF. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis. World J Gastroenterol 2012; 18(48): 7378-7383.
5. Gibb RD, McRorie JW Jr, Russell DA, Hasselblad V, D'Alessio DA. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 2015; 102(6): 1604-1614.
6. Wei ZH, Wang H, Chen XY, Wang BS, Rong ZX, Wang BS, Su BH, Chen HZ. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. Eur J Clin Nutr 2009; 63(7): 821-827.
7. Liu F, Prabhakar M, Ju J, Long H, Zhou HW. Effect of inulin-type fructans on blood lipid profile and glucose level: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr 2016; doi: 10.1038/ejcn.2016.156.
8. Amir Shaghaghi M, Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. J Acad Nutr Diet 2013; 113(11): 1494-1503.

Utilizzo di un preparato topico a base di lattoferrina per il trattamento dell'acne in mono o politerapia

Serafina Baietta, Cristiana Belloli, Alessandra Cantù, Giovanni Chiarelli, Adriana Ciuffreda, Antonella Colombo, Delia Colombo, Simonetta Croci, Sandra Farina, Chiara Lovati, Marina Pomi, Corinna Rigoni, Maria Cristina Visconti, Emanuela Wuhrer
DDI Donne Dermatologhe Italia - www.donnedermatologhe.it

L'acne è una dermatosi molto comune, caratterizzata dalla comparsa di lesioni cutanee, quali i comedoni, le papule e le pustole e, nelle forme più gravi, anche di noduli e cisti, che si sviluppa soprattutto durante l'adolescenza, ma che può comparire anche in età preadolescenziale e adulta. Secondo le Linee Guida Europee del 2016 (*Guideline for the treatment of acne 2016)* l'acne viene classificata in 4 tipi: acne comedonica, acne lieve-intermedia papulo-pustolosa, acne intermedia-grave papulo-pustolosa nodulare, acne grave nodulare conglobata.
L'acne lieve può rimanere tale oppure assumere quadri importanti ed evolvere nella forma moderata e in alcuni casi lasciare esiti e soprattutto cicatrici piuttosto evidenti e di difficile cura.
I momenti patogenetici dell'acne sono tradizionalmente considerati quattro: produzione di una quantità maggiore di sebo di composizione alterata rispetto alla norma, ipercheratosi dell'infundibulo pilo-sebaceo, flogosi, proliferazione del *Propionibacterium Acnes*.
L'acne, inoltre, può essere classificata in base alla presenza di flogosi in acne non infiammatoria e acne infiammatoria: le lesioni non flogistiche dell'acne volgare sono i comedoni che possono essere aperti o chiusi; le forme caratterizzate da papule, pustole, noduli e cisti sono tipiche dell'acne infiammatoria.
La terapia deve mirare a ridurre l'antibiotico-resistenza, a ridurre l'incidenza delle forme gravi e quelle cicatriziali, a promuovere il benessere dei pazienti acneici e a favorire l'aderenza terapeutica e comprende numerosi presidi terapeutici, topici e sistemici, indirizzati al controllo dei diversi fattori fisiopatologici implicati nella sua genesi.
Negli ultimi anni una ricerca sempre più raffinata ha di molto migliorato la terapia dermocosmetologica che oggi rappresenta il primo approccio nell'acne lieve e un valido complemento, sia nelle forme intermedie che in quelle severe, ai trattamenti farmacologici, topici e sistemici; inoltre essa è importante nel favorire la compliance dei pazienti in terapia con farmaci ad azione esfoliante e irritativa, come per esempio i retinoidi e il benzoilperossido.
Alcuni di questi trattamenti infatti provocano effetti collaterali come xerosi, eritema, secchezza delle mucose, cheilite con fissurazioni della mucosa labiale, alterazioni della funzione della barriera cutanea, alterazione proinfiammatoria dei cheratinociti (Del Rosso JQ 2013, Thiboutot D 2013) che sono una delle cause maggiori di mancata aderenza al trattamento.
L'armamentario dermocosmetologico non comprende solo prodotti dedicati alla detersione, alla seboregolazione, all'idratazione, alla fotoprotezione e al camouflage, ma si avvale anche di prodotti specifici contenenti principi attivi in grado di contrastare i quattro momenti patogenetici dell'acne.
In questo studio è stata valutata l'efficacia, la compliance, la gradevolezza e la tollerabilità, di un trattamento, in monoterapia e in associazione ad altre terapie, con un dispositivo medico di classe IA a base di lattoferrina incorporata in liposomi.
La lattoferrina, o lattotransferrina, è una glicoproteina globulare scoperta da Sorensen nel latte vaccino nel 1939. Appartiene alla famiglia delle transferrine, viene prodotta durante la lattazione (nel colostro e latte dove rappresenta la principale proteina ~1 g/L) e in genere dalle cellule epiteliali delle superfici mucose come componente di prima linea delle secrezioni esocrine nelle difese immunitarie dei mammiferi (lacrime, saliva, secrezioni bronchiali e gastrointestinali).
La lattoferrina possiede due siti di legame per lo ione ferrico (Fe^{3+}) e capacità di legarlo 260 volte superiore alla transferrina stessa; nella famiglia delle transferrine è l'unica capace di chelarlo anche a pH acido e di resistere alla degradazione proteolitica. Essa è anche in grado di legare altri cationi bivalenti, in particolare lo Zn^{2+} (Valenti 2004).

La pelle acneica è infiammata, soggetta a colonizzazione batterica ma soprattutto, sia costituzionalmente sia a seguito di trattamenti specifici, presenta alterazioni della barriera cutanea (Del Rosso JQ 2013, Thiboutot D 2013); la lattoferrina è una proteina multifunzionale ed esplica delle attività che la rendono potenzialmente in grado di contrastare tutti e 4 i momenti patogenetici dell'acne.
Ha infatti la capacità di modulare l'infiammazione in quanto chela il ferro che, durante l'infiammazione, si sposta dal circolo ai tessuti determinando la produzione di citochine pro-infiammatorie: si assiste quindi a una diminuzione dell'eritema, dell'edema flogistico e della risposta immunitaria cellulo-mediata (Conneely 2001, Cumberbach 2003, Griffiths 2001, Legrand 2005).
La lattoferrina promuove la riepitelizzazione stimolando direttamente, mediante specifico legame recettoriale di membrana, la proliferazione e la migrazione dei cheratinociti, e proteggendo le cellule del derma dall'apoptosi, stimola anche i fibroblasti e di conseguenza può aiutare a restituire integrità alla barriera cutanea (Takayama 2012). Promuove infine la sintesi della acido-ialuronico-sintetasi, la quale provvede alla sintesi endogena dell'acido ialuronico (Saito 2011, Tang 2010).
Inibendo le metalloproteasi grazie alla chelazione dello Zn^{2+} che agisce come catalizzatore, diminuisce anche il fenomeno di degradazione dei componenti della matrice cellulare, molto pronunciata soprattutto in situazioni di stress ossidativo (Newsome 2007).
La lattoferrina ha anche attività batteriostatica ed è attiva anche nei confronti del biofilm, quindi può essere utile per combattere il *Propionibacterium Acnes*, uno dei principali responsabili dell'acne (Ammons 2013, Bellamy, 1992, Coveñas 2014); ma soprattutto è un chelante del ferro quindi facilita il riassorbimento delle discromie da spremitura (Artym 2010, Brizzio 2012, Iyer 1993, Musso 2015).
Ha un'importante attività antiossidante che permette di migliorare il colorito e la texture della cute, oltre a contrastare i radicali liberi che si sviluppano a causa dell'infiammazione persistente.
In qualità di antiossidante la lattoferrina chela il ferro libero evitando gli effetti pro-ossidanti del ferro stesso, aiutando a prevenire le reazioni di perossidazione dei radicali liberi basate sul ferro non controllato: a pH fisiologico la lattoferrina, legandosi al ferro, diminuisce lo stress ossidativo sui tessuti, agendo da modulatore, ossia donando il ferro quando serve e prelevandolo quando è in eccesso. (Kitazawa 2006) Inoltre agisce anche come "Directly scavenger for ROS", legandosi direttamente ai radicali •OH ed eliminandosi con essi (Ogasawa 2014).
La lattoferrina all'interno del dispositivo medico è incorporata in liposomi secondo una particolare tecnologia, oggetto di brevetto europeo, la Lipid's Technology: questa permette alla lattoferrina di essere assorbita più in profondità e di essere maggiormente biodisponibile e più protetta nei confronti della denaturazione.
Solo tramite tecnologie di questo tipo la lattoferrina può arrivare integra al suo sito d'azione per consentire di esplicare la sua efficacia nei confronti dell'acne (Ishikado 2005).

MATERIALI E METODI

La crema è stata applicata due volte al giorno, su tutto il volto, preceduta da un lavaggio con il detergente, per una durata complessiva di 6 settimane

Pazienti

Durante un periodo di circa 4 mesi (02/11/2016-15/03/2017) 14 medici dermatologi hanno individuato soggetti affetti da acne di vario tipo (91% etnia caucasica). Sono stati raccolti 90 pazienti (55 f, 35 m) di età compresa tra 13 e 59 anni (età media 23 anni) affetti da acne giovanile e tardiva, suddivisi in due categorie:

- 37 pazienti in monoterapia, trattati solo con lattoferrina topica,
- 53 pazienti in politerapia, trattati con lattoferrina topica in associazione ad altre terapie orali o topiche (isotretinoina, antibiotico, retinoidi).

Disegno dello studio e valutazione

Lo studio è stato condotto valutando il grado di infiammazione e il grado di acne utilizzando una scala di valutazione con *grading* da 0 a 3 (nessuno, lieve, moderato, acuto).
I dati sono stati raccolti alla visita di base (T0), dopo 3 settimane (T1) e dopo 6 settimane (T2).
Il trattamento è stato giudicato a livello di efficacia (Scarso, Buono, Ottimo) sia dal punto di vista del medico, sia dal punto di vista del paziente; infine è stata valutata la compliance, la gradevolezza e la tollerabilità del trattamento (Scarso, Buono, Ottimo) da parte del paziente.

Analisi statistica e risultati

I risultati dello studio sono stati analizzati mediante un'analisi statistica, facendo riferimento a valori medi; per valutare la significatività è stato utilizzato il Test di Student con $P<0,05$. La riposta clinica per quanto riguarda il grado di infiammazione è stata di totale scomparsa della stessa nel 34% dei casi.

	t0	t1	t2
Grado infiammazione politrattati	**2,2**	**1,4**	**0,7**
Grado infiammazione monotrattati	**1,8**	**1,3**	**0,7**
Totale	**2,0**	**1,4**	**0,7**
Grado infiammazione - 0 nessuno, 1 lieve, 2 moderato, 3 grave			

Tab. 1

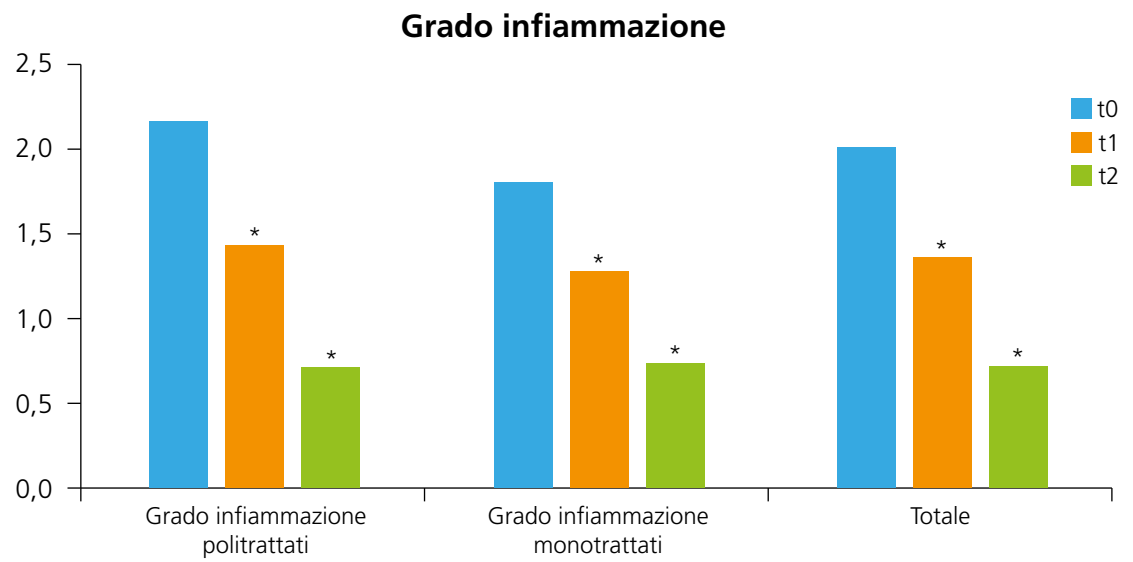

Fig. 1

*P <0,01

	t0	t1	t2
Grado acne politrattati	**1,8**	**1,4**	**0,8**
Grado acne monotrattati	**1,4**	**1,2**	**0,8**
Totale	**1,6**	**1,3**	**0,8**
Grado acne - 0 nessuna, 1 lieve, 2 moderata, 3 grave			

Tab. 2

La tabella 1 e la figura 1 mostrano la media del grado di infiammazione a t0, t1 e t2 dei pazienti politrattati, monotrattati e del totale dei pazienti.
La riposta clinica per quanto riguarda il grado di acne è stata di totale scomparsa della stessa nel 26 % dei casi.

La tabella 2 e la figura 2 mostrano la media del grado di acne a t0, t1 e t2 dei pazienti politrattati, monotrattati e del totale dei pazienti.
La riposta clinica è stata una riduzione significativa del grado di acne soprattutto nei pazienti politrattati ma anche in

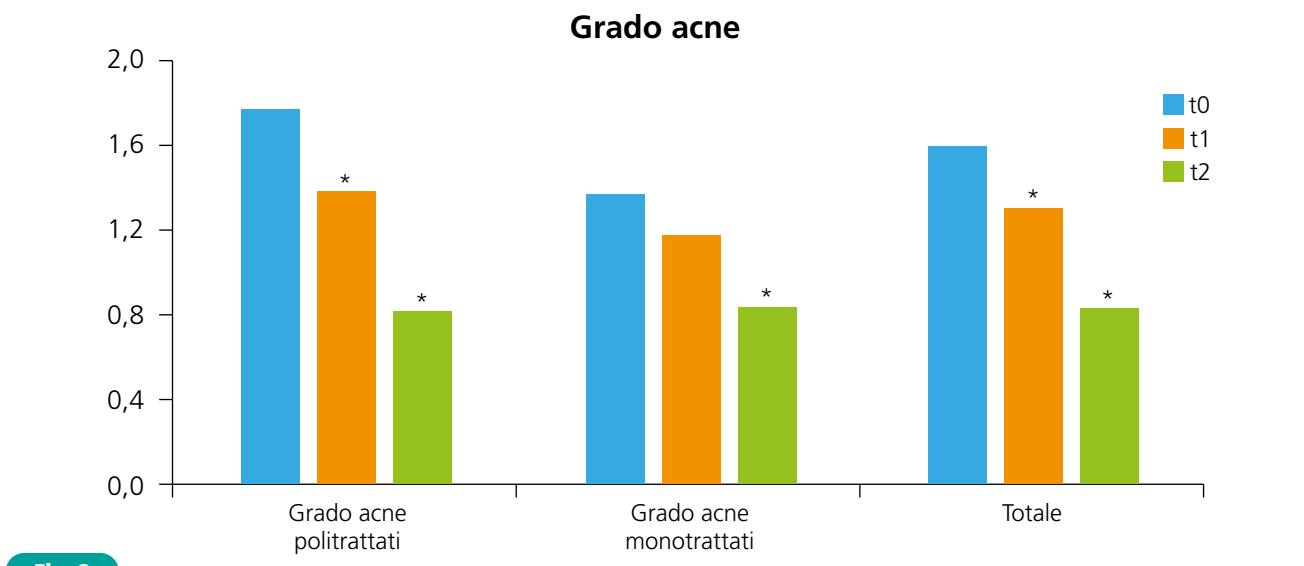

Fig. 2

*P <0,01

VALUTAZIONE EFFICACIA DELLA TERAPIA			
	Scarso	Buono	Ottimo
Giudizio medico	8	41	41
Giudizio paziente	12	35	43
Media	10	38	42

Tab. 3

quelli monotrattati.
La tabella 3 mostra l'efficacia della terapia valutata sia dal medico che dal paziente che risulta essere praticamente sovrapponibile: nel 6% dei casi è stata valutata scarsa, nel 21% buona e nel 23% ottima.
Con riferimento ai parametri valutati direttamente dal paziente, compliance (Figura 3), gradevolezza (Figura 4) e tollerabilità (Figura 5), risulta che il trattamento, in generale, è stato valutato (Figura 6) come ottimo nel 71% dei casi, buono nel 26% e scarso nel restante 3%.

CONCLUSIONI

Lo studio ha evidenziato un miglioramento significativo sia del grado di infiammazione che di acne oltre che un ottimo livello di accettazione in termini di compliance del trattamento, gradevolezza e tollerabilità.

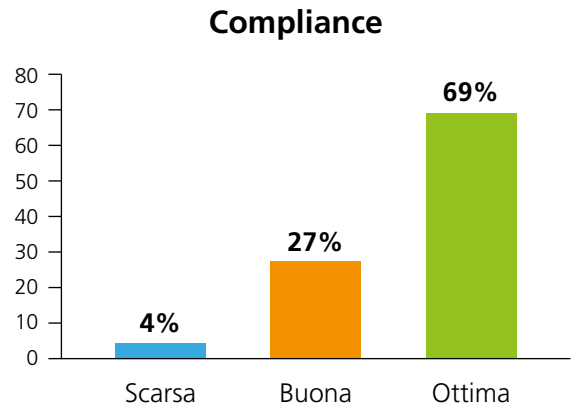

Fig. 3 Valutazione compliance terapia

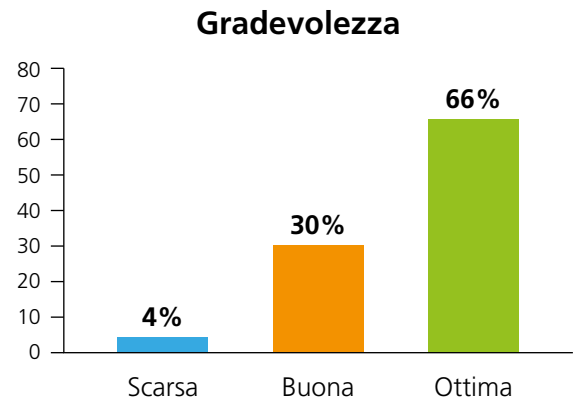

Fig. 4 Valutazione gradevolezza terapia

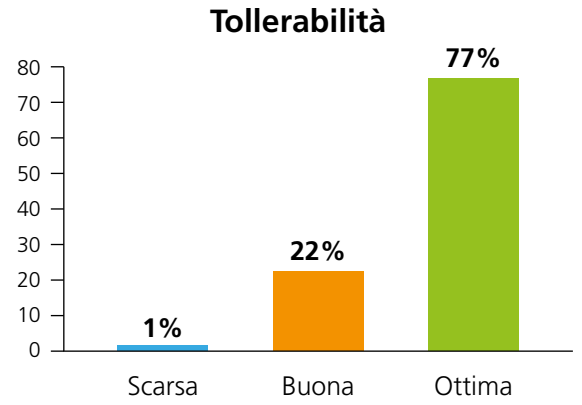

Fig. 5 Valutazione tollerabilità terapia

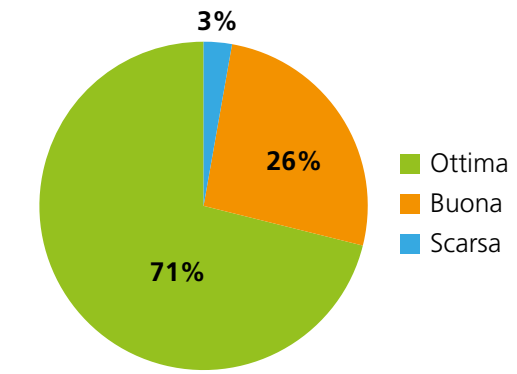

Fig. 6

In media c'è stata una quasi totale remissione dell'infiammazione e del grado di acne sia nei pazienti in monoterapia che nei pazienti in politerapia.
Possiamo quindi concludere che la lattoferrina in crema può essere utilizzata come coadiuvante nel trattamento dell'acne, anche in monoterapia nell'acne lieve, o in associazione ad altri prodotti nell'acne moderata o severa, dove, oltre a diminuire l'infiammazione e il grado di acne, può determinare anche un miglioramento per quanto riguarda gli effetti avversi dati da questi prodotti.
La lattoferrina in crema ha inoltre dimostrato di non determinare nessun effetto avverso e non contiene nessun componente che possa interagire con i raggi solari, cosa che rende il medical device tranquillamente utilizzabile anche durante la stagione estiva con un ottimo profilo di safety.

BIBLIOGRAFIA

1. Ammons MC, Copié V. "Mini-review: Lactoferrin: a bioinspired, anti-biofilm therapeutic" Biofouling. 2013; 29(4): 443-55
2. Artym J. "The role of lactoferrin in the iron metabolism. Part II. Antimicrobial and antiinflammatory effect of lactoferrin by chelation of iron" Postepy Hig Med Dosw (Online). 2010 Nov 30; 64: 604-16
3. Bellamy W, Takase M, Yamauchi K, Wakabayashi H, Kawase K, Tomita M. "Identification of the bactericidal domain of lactoferrin" Biochim Biophys Acta. 1992 May 22; 1121(1-2): 130-6
4. Brizzio E, Castro M, Narbaitz M, Borda N, Carbia C, Correa L, Mengarelli R, Merelli A, Brizzio V, Sosa M, Biancardi B, Lazarowski A. "Ulcerated hemosiderinic dyschromia and iron deposits within lower limbs treated with a topical application of biological chelator" Veins and Lymphatics; Vol. 1; No 6 (2012)
5. Conneely OM. "Antiinflammatory Activities of Lactoferrin" J Am Coll Nutr October 2001 vol. 20 no. suppl 5 389S-395S
6. Coveñas C, Dextre G, Fernandez D, Mosquito S, Ochoa T. "Effect of bovine lactoferrin biofilms in the formation of clinical strains of enteroaggregative E. Coli" Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014; 31(3): 454-60
7. Cumberbatch M, Bhushan M, Dearman RJ, Kimber I, Griffiths CE. "IL-1beta-induced Langerhans' cell migration and TNF-alpha production in human skin: regulation by lactoferrin" Clin Exp Immunol. 2003 May; 132(2): 352-9
8. Del Rosso JQ. "Clinical relevance of skin barrier changes associated with the use of oral isotretinoin: the importance of barrier repair therapy in patient management" J Drugs Dermatol. 2013 Jun 1; 12(6): 626-31
9. Griffiths CE, Cumberbatch M, Tucker SC, Dearman RJ, Andres S, Headon DR, Kimber I. "Exogenous topical lactoferrin inhibits allergen-induced langerhans cell migration and cutaneous inflammation in humans" Br J Dermatol. 2001 Apr; 144(4): 715-25

10. Guideline for the treatment of acne (Update 2016) Developed by the Guideline Subcommittee "Acne" of the European Dermatology Forum
11. Ishikado A, Imanaka H, Takeuchi T, Harada E, Makino T. "Liposomalization of lactoferrin enhanced it's anti-inflammatory effects via oral administration." Biol Pharm Bull. 2005 Sep; 28(9): 1717-21
12. Iyer S, Lönnerdal B. "Lactoferrin, lactoferrin receptors and iron metabolism" Eur J Clin Nutr. 1993 Apr; 47(4): 232-4
13. Kitazawa M, Iwasaki K, Sakamoto K. "Iron chelators may help prevent photoaging" J Cosmet Dermatol. 2006 Sep;5(3):210-7
14. Legrand D, Elass E, Carpentier M, Mazurier J. "Lactoferrin: a modulator of immune and inflammatory responses" Cell Mol Life Sci. 2005 Nov; 62(22): 2549-59
15. Musso A, Aloesio R, Caponi R. "Use of a topical preparation based on lactoferrin to manage acute and chronic cutaneous dyschromia and hypotrophy." Acta Vulnologica 2015 june, Vol. 13, n.2, pag 77-89
16. Newsome AL, Johnson JP, Seipelt RL, Thompson MW. "Apolactoferrin inhibits the catalytic domain of matrix metalloproteinase-2 by zinc chelation" Biochemistry and Cell Biology, 2007, 85(5): 563-572
17. Ogasawara Y, Imase M, Oda H, Wakabayashi H, Ishii K. "Lactoferrin directly scavenges hydroxyl radicals and undergoes oxidative self-degradation: a possible role in protection against oxidative DNA damage" Int J Mol Sci. 2014 Jan 14; 15(1): 1003-13
18. Saito S, Takayama Y, Mizumachi K, Suzuki C. "Lactoferrin promotes hyaluronan synthesis in human dermal fibroblasts" Biotechnol Lett. 2011 Jan; 33(1): 33-9
19. Takayama Y, Aoki R. "Roles of lactoferrin on skin wound healing" Biochem Cell. Biol. 2012 Jun; 90(3): 497-503
20. Tang L, Wu JJ, Ma Q, Cui T, Andreopoulos FM, Gil J, Valdes J, Davis SC, Li J. "Human lactoferrin stimulates skin keratinocyte function and wound re-epithelialization" Br J Dermatol. 2010 Jul; 163(1): 38-47
21. Thiboutot D, Del Rosso JQ. "Acne Vulgaris and the Epidermal Barrier. Is Acne Vulgaris Associated with Inherent Epidermal Abnormalities that Cause Impairment of Barrier Functions? Do Any Topical Acne Therapies Alter the Structural and/or Functional Integrity of the Epidermal Barrier?" J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Feb; 6(2): 18-24
22. Valenti P, Berlutti F, Conte MP, Longhi C, Seganti L. "Lactoferrin functions: current status and perspectives" J Clin Gastroenterol. 2004 Jul; 38(6 Suppl): S127-9

NAFLD e rischio cardiovascolare: il ruolo dei nutraceutici

Arrigo F.G. Cicero
Presidente della Società Italiana di Nutraceutica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Steatosi epatica non alcoolica: definizione ed epidemiologia

La steatosi epatica non alcolica (*non alcoholic fatty liver disease* - NAFLD) è una condizione clinica altamente prevalente in popolazione generale interessando più del 30% degli adulti e circa il 15% dei bambini in popolazione generale, con una prevalenza che arriva a raddoppiare nel paziente obeso. La variante aggressiva della NAFLD, la steatoepatite non alcolica (*non alcoholic steatohepatitis* - NASH) interessa invece circa il 5% degli adulti ed il 20% degli obesi [1].

I principali fattori di rischio per la NAFLD sono il sovrappeso/obesità, l'insulino-resistenza/diabete di tipo 2, l'ipertrigliceridemia (ed i relativi fattori dietetico-comportamentali scatenanti), nonché l'assunzione cronica di alcuni farmaci come i glucocorticoidi, gli estrogeni sintetici, il metotrexate e la zidovudina [2].

La NAFLD richiede un approccio terapeutico quanto più rapido possibile in quanto da un lato è il primo step per lo sviluppo di alterazioni irreversibili del parenchima epatico fino a portare a cirrosi (ca. 1/3 dei casi di NAFLD tende a diventare NASH, ed il 15% di queste può degenerare in cirrosi!), mentre dall'altro la NAFLD costituisce di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari [3] e di diabete di tipo 2, e dati preliminari suggeriscono che possa essere anche associata ad una maggiore incidenza di patologie oncologie epatiche ed extra-epatiche [4].

Una recente meta-analisi di 6 studi che hanno incluso 25837 pazienti (dei quali 5953 affetti da NAFLD e 19884 controlli) ha mostrato come i pazienti affetti da NAFLD avessero un rischio relativo di eventi cardiovascolari totali di 1.77 (95%CI 1.26-2.48, p<0.001). Specificamente il rischio relativo aumentava a 2.26 (95%CI: 1.04–4.92, p<0.001) per quanto riguardava le coronaropatie e a 2.09 (95%CI: 1.46–2.98, p<0.001) relativamente allo stroke ischemico (Figura 1). Peraltro, oltre ad aumentare il rischio di malattia, la presenza di NAFLD sembra aumentare in modo rilevante anche il rischio relativo di mortalità per cause cardiovascolari (RR 1.46, 95%CI 1.31–1.64, p<0.001) [5].

Gestione terapeutica della NAFLD

In attesa di terapie specifiche (in sviluppo), il trattamento principale della NAFLD è attualmente il miglioramento dello stile di vita finalizzato in particolare al calo ponderale ed alla riduzione dell'insulino-resistenza [6]. Come atteso dall'epidemiologia dei fattori di rischio per NAFLD, gli stessi suggerimenti previsti per la gestione della NAFLD sono quelli che

Rischio relativo di coronaropatia e stroke ischemico in pazienti affetti da NAFLD

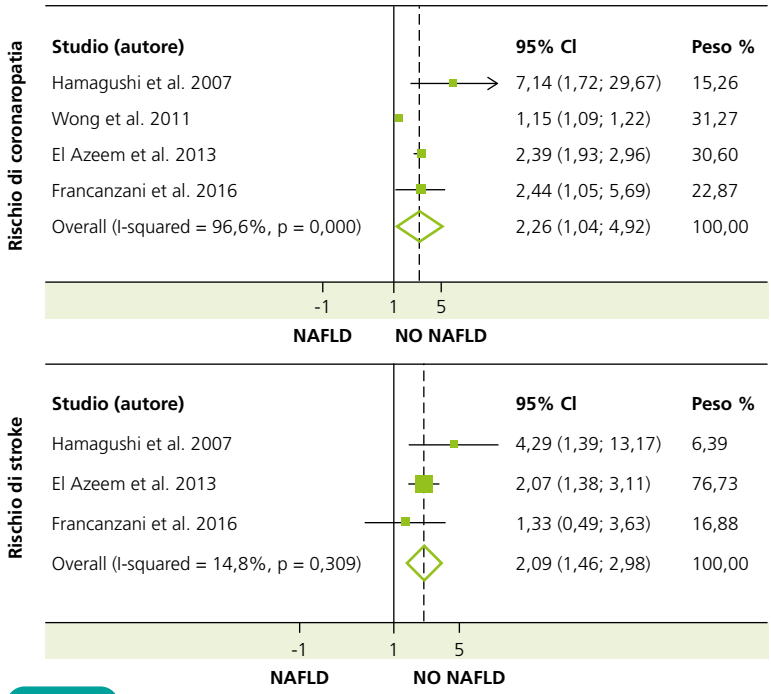

Fig. 1 *Modificata da Mahfood Haddad T et al. [5]*

suggeriti dalle linee guida per la prevenzione delle malattie cardiovascolari [7] (Figura 2) Quindi l'indicazione generale è quella di prescrivere diete relativamente ipocaloriche (con una quantità calorica realmente proporzionale al consumo energetico), con carboidrati prevalentemente a basso indice glicemico e riducendo al minimo il consumo di fruttosio, alcool, grassi saturi e transinsaturi, e ovviamente incrementando l'attività fisica in proporzione al grado di allenamento. Sicuramente non dovrà essere proscritto il consumo di caffè che da una recente metanalisi di studi osservazionali sembra associato ad un minor rischio di evoluzione fibrotica della NAFLD [8].

A questo doveroso approccio crescenti evidenze suggeriscono che si possa considerare anche la prescrizione di supplementi specifici o nutraceutici con dimostrata azione epatoprotettiva per accelerare il miglioramento del quadro epatologico sottostante o almeno per rallentarne l'evoluzione [9]. Tale razionale diventa tanto più forte quanto si impiegassero nutraceutici contemporaneamente attivi sulla modulazione del rischio cardiovascolare.

Nutraceutici e NAFLD

Da un punto di vista nutraceutico sono poche le molecole adeguatamente studiate per i loro effetti sulla NAFLD: fra queste ricorderemo la silimarina, la vitamina E e la vitamina D.

Silimarina. La silimarina è un potente agente antiossidante estratto dal cardo mariano (*Silybum marianum*) con uno specifico tropismo per il fegato. La silimarina è in realtà un insieme di sostanze antiossidanti dei quali le più concentrate sono sei flavolignani (silibina A e B - usualmente in isoconcentrazione-, isosilibina, silidianina, silicristina, isosilicristina) ed un flavonoide (taxifolina) [10]. Di queste sostanze, quella con la maggiore concentrazione e gli effetti biologici più evidenti è la silibina, costituendo fino al 70% della silimarina nelle sue forme diastereoisomeriche silibina A e silibina B [11].

La silimarina ha una scarsa biodisponibilità orale, sia per uno scarso assorbimento a livello intestinale che per un elevato metabolismo di primo passaggio epatico [12]. Tuttavia questa limitazione può essere bypassata con la tecnica farmaceutica, ad esempio complessando la silimarina in un fitosoma con fosfatidilcolina, che ne aumentino la solubilità mantenendone le proprietà antiossidanti [13].

La silimarina è indubbiamente uno dei nutraceutici di origine vegetale più studiato nel paziente epatopatico, anche severo (HCV positivo, cirrotico) [14]. I meccanismi farmacologici tramite i quali la silimarina esercita la sua azione epatoprotettiva nei pazienti affetti da NAFLD sono numerosi e riassunti in tabella 1 [15], nella quale sono evidenziati anche quelli che possono avere un impatto positivo sulla salute vascolare.

Impatto relativo della modificazione dello stile di vita su fattori di rischio associati alla NAFLD

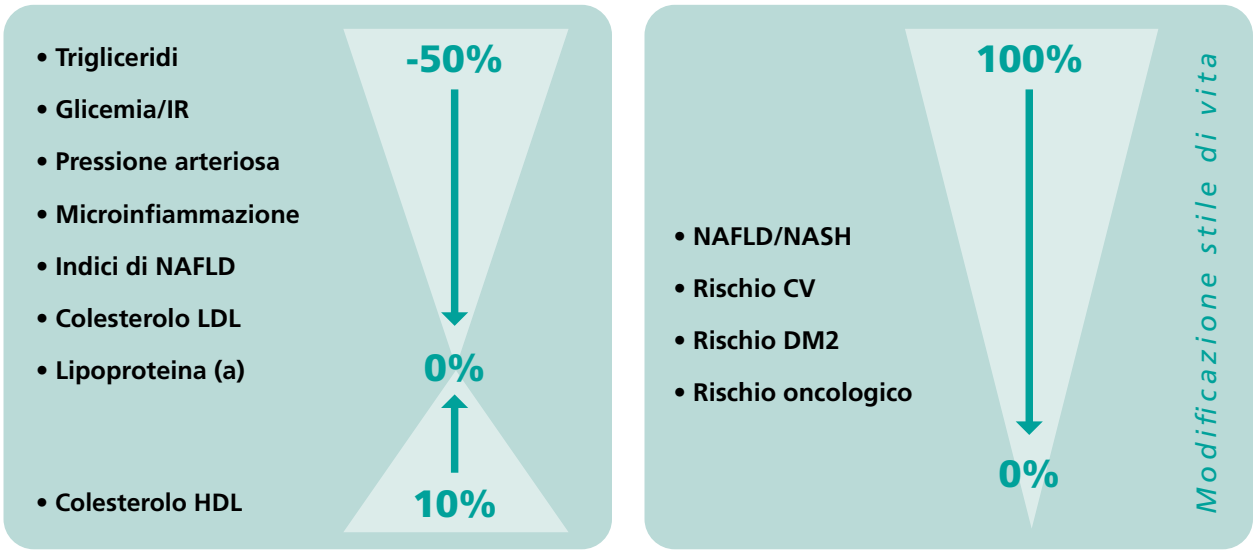

Fig. 2

Modificata da Cicero AF, Fogacci F [9]

EFFETTI BIOLOGICI DELLA SILIMARINA COINVOLTI NELLA SUA AZIONE EPATOPROTETTIVA NEI PAZIENTI AFFETTI DA NAFLD	
Effetto	**Meccanismo d'azione**
Antiossidante	• Attività scavenger diretta* • Ottimizzazione della funzione mitocondriale* • Attivazione di molecole protettive come HSPs, tioredoxina e sirtuine
Antinfiammatorio	• Inibizione dell'attività di NF-kB • Riduzione sintesi citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF-α, TNF-γ)*
Antipoptotico	• Modulazione del rilascio di caspasi e dell'effetto del TNF-α
Antifibrotico	• Inibizione della conversione delle cellule stellate in fibroblasti • *Down-regulation* dell'espressione di geni profibrotici (procollagene III, TGF-β)
Endocrino-metabolico	• Attivazione parziale dei recettori per gli estrogeni* • Azione insulino-sensibilizzante* • Azione PPAR-gamma agonista* • Aumento dell'espressione di GLUT4 sulla superficie cellulare* • Inibizione della Idrossi-Metil-Glutaril Coenzima A reduttasi*
Coleretico	• *Up-regulation* della pompa di esportazione dei sali biliari*
* Effetti potenzialmente positivi sulla salute vascolare	

Tab. 1

I dati disponibili mostrano l'abilità della silimarina (somministrata da sola, o quasi sempre in associazione a bassi dosaggi di vitamina E) di migliorare insulino-resistenza e marcatori indiretti di epatosteatosi (*Hepatic Steatosis Index, Lipid Accumulation Product*) già dopo 3 mesi di trattamento [16].

In un recente studio multicentrico randomizzato in doppio cieco di fase 3 condotto su 180 pazienti con diagnosi istologica di NAFLD/NASH la somministrazione di silibina e vitamina E (silibina 188 mg, fosfatidilcolina 388 mg, vitamina E 180 mg) per 12 mesi ha determinato la normalizzazione delle transaminasi, la riduzione significativa dei livelli di gamma-glutamil-transferasi e del grado di steatosi epatica ecograficamente determinata (particolarmente evidente in un quinto dei pazienti trattati e monitorati con una seconda biopsia). Il miglioramento dei parametri, come atteso, è stato proporzionale al miglioramento della glicemia a digiuno, dell'insulinemia basale e dell'indice di insulino-resistenza) [17].

Esiste anche un dato preliminare che mostra come la supplementazione con 420 mg/die di silimarina ha ridotto il rischio di mortalità a 4 anni in pazienti affetti da cirrosi, con particolare effetto protettivo sulle cause epatiche [18]. La tollerabilità globale è usualmente buona, anche per alti dosaggi e somministrazione a lungo termine [19]. Per questo motivo le linee guida dalla Mayo Clinic sugli integratori alimentari classifica l'impiego della silimarina per l'epatoprotezione come grado B (*"Good scientific evidence for this use"*) [20].

Di particolare interesse da un punto di vista cardiometabolico è l'effetto clinico della silimarina sul controllo metabolico del paziente diabetico. Una recente meta-analisi di 5 trials clinici controllati che hanno arruolato 270 pazienti ha mostrato come la somministrazione di silimarina migliori significativamente il controllo glicemico a digiuno (-26.86 mg/dL; 95% CI -35.42-18.30) ed i valori di emoglobina glicata (-1.07; 95% CI -1.73-0.40) (Figura 3) [21], plausibilmente per l'azione insulino-sensibilizzante di questo nutraceutico.

Vitamina E. Un altro nutraceutico ampiamente testato nel paziente affetto da NAFLD, anche se quasi sempre in

Miglioramento di emoglobina glicata (espresso in %) e glicemia a digiuno (espressa in mg/dL) nei pazienti diabetici trattati con silimarina

Studio (autore)	Silimarina Media	DS	Totale	Controllo Media	DS	Totale	Peso	Differenza media IV, random, 95% CI
1.1.1 HbA1c								
Huseini et al. 2006	6,78	1,05	25	9,45	2,16	25	18,7%	-2,67% [-3,61%; -1,73]
Fallahzadeh et al. 2012	-0,18	0,72	28	-0,19	1,2379	28	25,2%	0,01 [-0,52; 0,54]
Hussain 2007	7,45	0,8	18	8,71	0,6261	20	26,3%	-1,26 [-1,72; -0,80]
Velussi et al. 1997	7,2	0,2	30	8	0,3	30	29,8%	-0,80 [-0,93; -0,67]
Subtotal (95% CI)			**101**			**103**	**100,0%**	**-1,07 [-1,73; -0,40]**
Test per effetto globale = 3,15 (p= 0,002)								
1.1.2 Glicemia a digiuno								
Huseini et al. 2006	133	39	25	188	48	26	10,0%	-55,00 [-78,96; -31,04]
Fallahzadeh et al. 2012	-3,43	49,9536	28	-11	57,252	28	7,7%	7,57 [-20,57; 35,71]
Hussain 2007	167,58	2,34	18	193,14	3,6	20	45,0%	-25,56 [-27,47; -23,65]
Velussi et al. 1997	165	1	30	193	17	30	37,7%	-28,00 [-34,09; -21,91]
Subtotal (95% CI)			**101**			**104**	**100,0%**	**-26,86 [-35,42; -18,30]**
Test per effetto globale = 6,15 (p< 0,00001)								

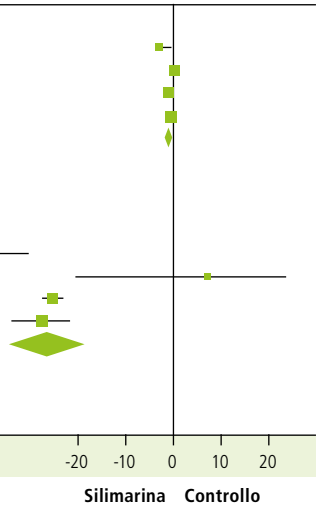

Fig. 3

Modificata da Vonoreanu L et al. [21]

associazione alla silimarina, è la vitamina E (alfa-tocoferolo). Il dosaggio più efficace per ridurre l'infiammazione e la fibrosi epatica è 40 volte superiore alla RDA (800 UI/die), tuttavia dosaggi di 20 volte superiori (400UI/die) sono associati ad aumento del rischio di mortalità per tutte le cause, quindi probabilmente, data la necessità di impostare terapie di lunga durata, è necessario limitare l'impiego della vitamina E a dosaggi più sicuri associandola ad altri principi attivi probabilmente efficaci nella gestione della NAFLD [22]. Una recente meta-analisi di 16 trials clinici controllati ha infatti dimostrato che la somministrazione a lungo termine di Vitamina E a basso dosaggio e da sola (= non in associazione ad altre vitamine antiossidanti) è in grado di ridurre il rischio di infarto del miocardio (RR 0.82; 95%CI, 0.70-0.96; p= 0.01) [23]. Inoltre un'altra metanalisi che ha coinvolto 303 soggetti arruolati in sette studi ha dimostrato come la supplementazione con vitamina E sia associata ad un aumento della vasodilatazione flusso-mediata di ca. il 2.5% [24] (Figura 4). Questo risultato è importante dato che è stato stimato che ad un 1% di miglioramento della vasodilatazione flusso-mediata sarebbe associata una riduzione del rischio cardiovascolare del 12% [25]!

Vitamina D. La vitamina D (1,25 colecalciferolo) è un ormone secosteroide che gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo minerale, ma anche nella regolazione di risposta immunitaria, differenziazione cellulare ed infiammazione, con importanti ripercussioni sia sulla salute del fegato che cardiovascolare.

Il deficit di vitamina D e l'epatosteatosi non alcolica potrebbero essere associati solo per l'elevata prevalenza di entrambe le condizioni in popolazione generale. Tuttavia recenti evidenze epidemiologiche mostrano come in pazienti affetti da NAFLD siano più frequentemente deficitari di vitamina D rispetto alla popolazione generale, ed i livelli di vitamina D circolanti sono proporzionali al grado di evoluzione fibrotica della NAFLD [26]. La tabella 2 sintetizza le prove disponibili che legano da un punto di vista fisiopatologico la vitamina D e la NAFLD, giustificando la supplementazione di vitamina D nei pazienti affetti da questa tipologia [27,28]. L'integrazione peraltro è giustificata dalla virtuale assenza di effetti collaterali per i dosaggi non farmacologici della supplementazione, perché la carenza di vitamina D è quasi pandemica, e per le azioni positive che la vitamina svolge non solo a livello dell'apparato osseo e del fegato, ma anche sul sistema immunitario e cardiovascolare [29,30].

Effetto della supplementazione con vitamina E sulla vasodilatazione flusso-mediata

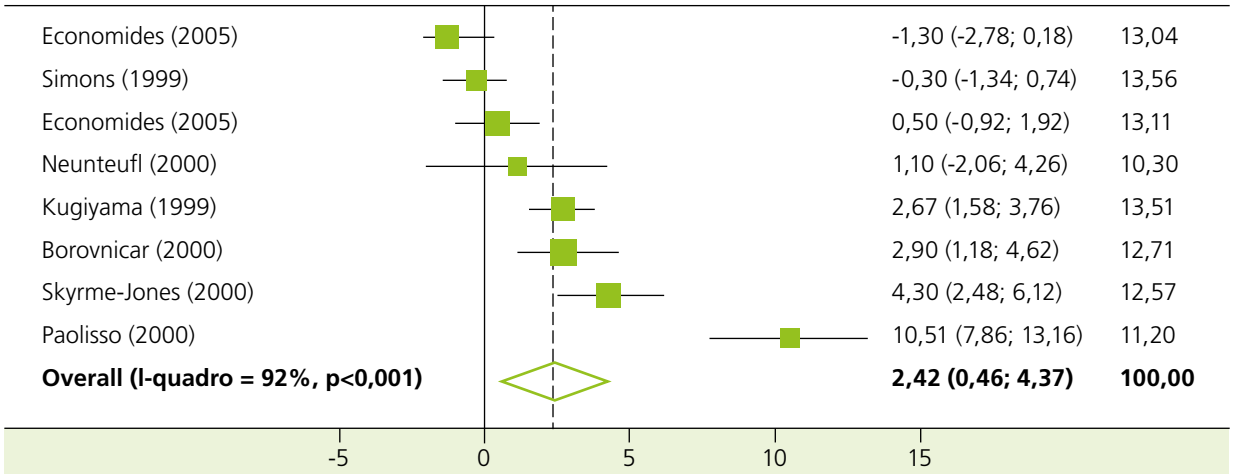

Fig. 4

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI CHE LEGANO VITAMINA D E NAFLD

MECCANISMO PROPOSTO	PROVE A SUPPORTO
MIGLIORAMENTO INSULINO-SENSIBILITÀ	• Topi privi di recettori per la vitamina D sono insulino-resistenti • La vitamina D modula la trascrizione del gene per l'insulina • Il deficit di vitamina D peggiora la risposta secretoria delle beta-cellule in risposta a carico glucidico • La vitamina D migliora il trasporto di glucosio nelle cellule muscolari • La vitamina D up-regola la traslocazione del trasporto glucidico 4 (GLUT4) e l'impiego di glucosio da parte degli adipociti
RIDUZIONE INFIAMMAZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO	• Livelli più alti di vitamina D epatica sono associati a maggiori livelli di adiponectina (inversamente proporzionale alla flogosi adipocitica) • In modelli animali la supplementazione con vitamina di riduce la quantità di IL-6 negli adipociti • Il trattamento di adipociti umani con vitamina D inibisce NF-kB e riduce il rilascio di citochine proinfiammatorie • La vitamina D inibisce la chemotassi dei macrofagi ed aumenta l'espressione dell'adiponectina nei preadipociti.
RIDUZIONE DELLA INFIAMMAZIONE EPATICA	• Il deficit di vitamina D causa attivazione dei recettori di tipo Toll ed esacerba l'infiammazione epatica • L'illuminazione artificiale in ratti riduce il grado di infiammazione ed apoptosi epatica • L'espressione del recettore per la vitamina D sui colangiociti è inversamente proporzionale alla severità della steatosi ed agli score di NAFLD
RALLENTAMENTO DELLA FIBROSI EPATICA	• La vitamina D inibisce in vitro la proliferazione delle cellule stellate epatiche • La vitamina D riduce i livelli di marcatori pro-fibrotici (TIMP-1) e la produzione di collagene di tipo I in culture cellulari di cellule stellate epatiche • Topi knockout per il recettore della vitamina D sviluppano spontaneamente fibrosi epatica

Tab. 2

Supplementazione con vitamina D e riduzione dei livelli circolanti di proteina C ad alta sensibilità

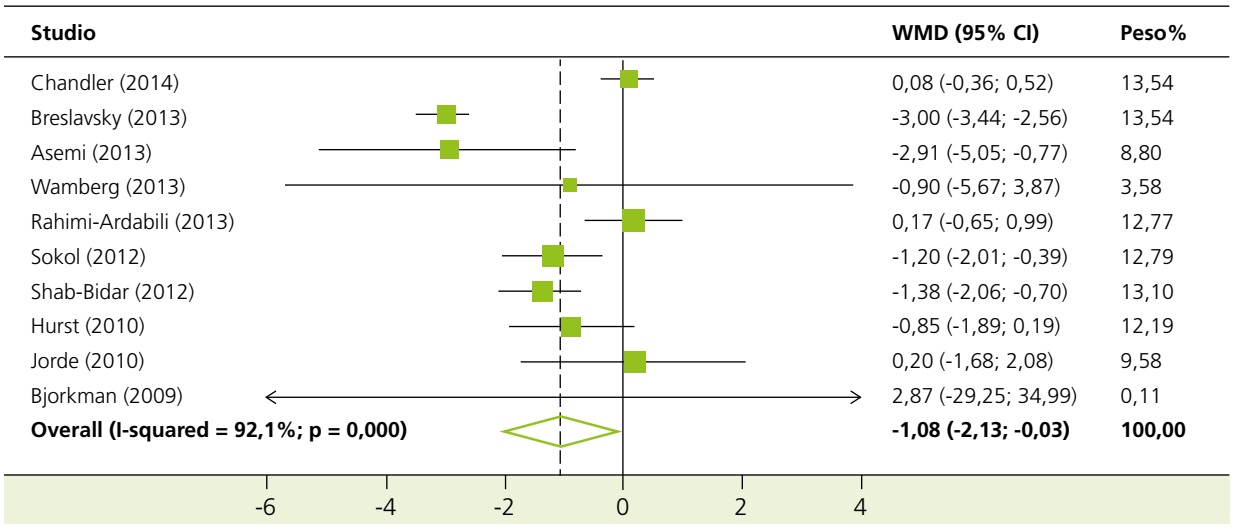

Fig. 5

Alcuni studi clinici dimostrano che la supplementazione quotidiana con vitamina D migliora l'insulino-resistenza ed i parametri correlati in pazienti affetti da NAFLD [31,32].

Ma ancora una volta, la supplementazione di vitamina D può avere risvolti positivi anche a livello cardiovascolare. Infatti, mentre la sua carenza è stata associata ad un maggio rischio di ipertensione e di invecchiamento vascolare, la sua supplementazione al contrario ridurrebbe significativamente i livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità, noto fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari, come dimostrato dalla metanalisi di 10 studi che hanno coinvolto 924 partecipanti [33] (Figura 5).

Conclusione

In assenza di terapie specifiche disponibili, alcuni nutraceutici possono avere un ruolo importante nel migliorare i quadri di NAFLD in associazione ad un regime alimentare e ad uno stile di vita improntato al calo ponderale. In particolare, sembrano molto convincenti i dati relativi a silimarina, vitamina E e vitamina D, tutti nutraceutici dotati sia di attività epatoprotettrice che di azioni positive sull'apparato cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Townsend SA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease in 2016. Br Med Bull. 2016;119(1):143-56.
2. National Guideline Centre (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul. PubMed PMID: 27441333.
3. Villela-Nogueira CA, Leite NC, Cardoso CR, Salles GF. NAFLD and Increased Aortic Stiffness: Parallel or Common Physiopathological Mechanisms? Int J Mol Sci. 2016 Apr 20;17(4). pii: E460.
4. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2016;17(5). pii: E774.
5. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2016 Dec 15. pii: S1871-4021(16)30276-4. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.033. [Epub ahead of print]
6. Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. Therap Adv Gastroenterol. 2016; 9(3): 392-407.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Bart van der Worp H, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical

Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016; 252: 207-74.
8. Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, Lipka S, Shahzad G, Kumar A, Mustacchia P. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2016; 9(1): 113-20.
9. Cicero AF, Fogacci F. Approccio nutraceutico alla steatosi epatica non alcolica. Trattato Italiano di Nutraceutica clinica. Scripta Manent Edizioni. Milano, 2017.
10. Kim, N.C.; Graf, T.N.; Sparacino, C.M.; Wani, M.C.; Wall, M.E. Complete isolation and characterization of silybins and isosilybins from milk thistle (Silybum marianum). Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 1684–1689.
11. Loguercio, C.; Festi, D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. World J. Gastroenterol. 2011, 17, 2288–2301.
12. Hawke RL, Schrieber SJ, Soule TA, Wen Z, Smith PC, Reddy KR, Wahed AS, Belle SH, Afdhal NH, Navarro VJ, et al. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. J Clin Pharmacol. 2010; 50: 434–449.
13. Barzaghi N, Crema F, Gatti G, Pifferi G, Perucca, E. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1990;15:333–338.
14. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. Phytother Res. 2010;24(10):1423-32.
15. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. Molecules. 2017;22(2). pii: E191.
16. Surai PF. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. Antioxidants. 2015;4(1):204-47.
17. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Chiaramonte M, Cursaro C, Danila M, de Sio I, Floreani A, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. Free Radic Biol Med. 2012; 52: 1658–1665.
18. Salomone F, Godos J, Zelber-Sagi S. Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: molecular targets and clinical perspectives. Liver Int. 2016; 36(1): 5-20.
19. Saller, R.; Brignoli, R.; Melzer, J.; Meier, R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. Forsch. Komplementmed. 2008; 15: 9–20.
20. http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/milk-thistle/evidence/hrb-20059806. Ultimo accesso: 2 aprile 2017
21. Voroneanu L, Nistor I, Dumea R, Apetrii M, Covic A. Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Diabetes Res. 2016; 2016: 5147468.
22. Li J, Cordero P, Nguyen V, Oben JA. The Role of Vitamins in the Pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Integr Med Insights. 2016; 11: 19-25.
23. Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, Iacoviello L, De Gaetano G, Violi F. Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: a meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015 Apr; 25(4): 354-63.
24. Joris PJ, Mensink RP. Effects of supplementation with the fat-soluble vitamins E and D on fasting flow-mediated vasodilation in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients. 2015 Mar 10; 7(3): 1728-43.
25. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2015 Nov 13;4(11). pii: e002270. doi: 10.1161/JAHA.115.002270
26. Eliades M, Spyrou E. Vitamin D: a new player in non-alcoholic fatty liver disease? World J Gastroenterol. 2015;21(6):1718-27.
27. Chen EQ, Shi Y, Tang H. New insight of vitamin D in chronic liver diseases. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2014; 13(6): 580-5.
28. Elangovan H, Chahal S, Gunton JE. Vitamin D in liver disease: Current evidence and potential directions. Biochim Biophys Acta. 2017; 1863(4): 907-916.
29. Al Nozha OM. Vitamin D and extra-skeletal health: causality or consequence. Int J Health Sci. 2016; 10(3): 443-52.
30. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016 Sep 20. pii: S0960-0760(16)30253-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.017. [Epub ahead of print]
31. Lorvand Amiri H, Agah S, Tolouei Azar J, Hosseini S, Shidfar F, Mousavi SN. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: Randomized, controlled, double-blind trial. Clin Nutr. 2016 Sep 28. pii: S0261-5614(16)31260-2.
32. Lorvand Amiri H, Agah S, Mousavi SN, Hosseini AF, Shidfar F. Regression of Non-Alcoholic Fatty Liver by Vitamin D Supplement: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. Arch Iran Med. 2016 Sep; 19(9): 631-8.
33. Chen N, Wan Z, Han SF, Li BY, Zhang ZL, Qin LQ. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients. 2014 Jun 10; 6(6): 2206-16.

Razionale formulativo di un nutraceutico ipocolesterolemizzante ed aderenza a linee guida e consensus internazionali: il caso di Ezimega Plus

Alessandro Colletti, Federica Fogacci, Arrigo F.G. Cicero
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Linee guida ESC/EAS, Claim EFSA e riso rosso fermentato

Le linee guida della società europea di cardiologia (ESC) ed aterosclerosi (EAS) nel 2016 hanno rinnovato la loro posizione sul razionale di impiego di alcuni nutraceutici per l'ottimizzazione della colesterolemia nell'ambito della gestione del rischio di sviluppare malattia cardiovascolare. Fra questi particolare enfasi è stata data alla possibilità di utilizzare in pazienti ipercolesterolemici con valori o livello di rischio aumentati (ma non tanto da dover essere trattati con statine) estratti di riso rosso fermentato (RRF) [1].

Il RRF è un nutraceutico derivato dalla fermentazione del riso *(Oryza sativa)* dovuta ad alcuni lieviti *(Monascus purpureus, M. pilosus, M. floridanus* o *M. ruber)*. Il RRF contiene zuccheri (25-73%, in particolare amido), proteine (14-31%), acqua (2-7%), acidi grassi (1-5%), pigmenti (quali rubropunctamina, monascorubramina, rubropunctatina), steroli, isoflavoni e polichetidi [2] Durante la fermentazione, il lievito arricchisce il riso di un complesso di sostanze con importante attività ipolipemizzante, tra cui polichetidi come le monacoline. Generalmente, gli integratori derivati dal RRF contengono una concentrazione di monacoline superiore a 1.9% [3]. A seconda delle condizioni del tipo di fermentazione e del tipo di lievito, si possono formare diversi tipi di monacoline (compactina, monacolina M, L, J, X) e il sottotipo monacolina K, sulla base della quale si usa standardizzare gli estratti (Figura 1). Il meccanismo di azione ipolipemizzante del RRF è dovuto all'inibizione reversibile sull'enzima 3-idrossi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi (enzima chiave nella sintesi endogena del colesterolo) esercitato dalle monacoline [4].

L'effetto ipolipemizzante del RRF è stato confermato da diverse meta-analisi di studi clinici randomizzati e in doppio cieco. La meta-analisi più recente include 20 sperimentazioni volte a valutare l'efficacia e il profilo di sicurezza di questo nutraceutico e ha portato alla conclusione che (in un tempo da 2 a 24 mesi) il RRF riduce la concentrazione di colesterolo LDL di 39 mg/dL rispetto al placebo, una quota non dissimile da quella delle statine di vecchia generazione (pravastatina 40 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg). Il dosaggio utilizzato variava da 1200 mg a 4800 mg/die, corrispondenti a 4.8-24 mg di monacolina K. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, l'incidenza di innalzamento degli indici di danno epatici e renali è risultata compresa tra lo 0% e il 5% in entrambi i gruppi di trattamento (RRF e controllo). Non sono stati segnalati casi di rabdomiolisi o miopatia [5].

Il RRF è stato, inoltre, studiato per valutare la sua efficacia nella riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti anziani in prevenzione secondaria. In uno studio condotto in Cina, che ha coinvolto 66 ospedali, un totale di 4780 pazienti (dei quali 1445 di età compresa tra 65 e 75 anni), con storia clinica di infarto del miocardio sono stati rando-

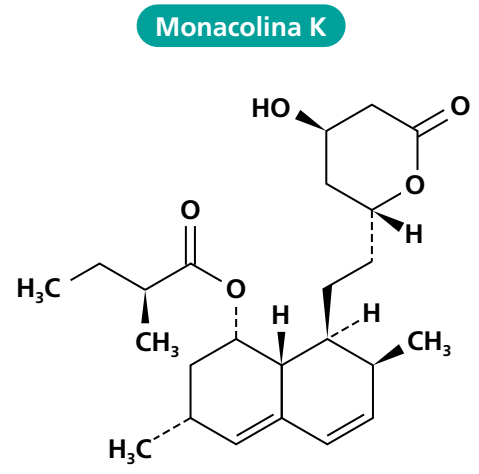

Fig. 1 Formula chimica della monacolina K

mizzati tra RRF e placebo e sono stati seguiti per circa 7 anni. I pazienti trattati con RRF hanno ottenuto una riduzione del rischio cardiovascolare (31.0%, p=0.04), del rischio di morte per ogni causa (31.9%, p=0.01), del rischio di infarto (44.1%, p=0.04), necessità di bypass (48.6%, p=0.07) rispetto al placebo [6].
L'assunzione di RRF è associata a riduzione degli indici di flogosi vascolare e della funzione endoteliale aumentando la dilatazione flusso-mediata (FMD) e diminuendo la rigidità arteriosa (PWV). Dato il meccanismo d'azione non è tuttavia da escludere che l'RRF possa indurre mialgie nei rari pazienti realmente statino-intolleranti [7].
In funzione del profilo di sicurezza ed efficacia al **RYR (titolato il 10 mg di monacolina K)** è stato attribuito un claim salutistico dall'EFSA [8]. ed il suo impiego è stato classificato come raccomandabile **(Classe di raccomandazione A, livello di evidenza A)** dal documento multisocietario italiano [9] ed internazionale [10] sull'impiego dei nutraceutici ipolipemizzanti.

Come potenziare l'effetto del riso rosso fermentato?

Esistono diversi razionali per potenziare l'efficacia ipolipemizzante e/o vasoprotettiva del riso rosso fermentato. Dato che il RRF ha un meccanismo d'azione statino-simile, aumentare il dosaggio oltre il 10 mg di monacolina/die (oltre ad essere illegale e potenzialmente associato ad effetti collaterali) non porterà ad importanti aumenti di efficacia in termini di riduzione della colesterolemia per la nota legge del 6 (per la quale al raddoppio della dose di principio attivo la colesterolemia LDL si riduce solo di un 6%).
Da un punto di vista nutraceutico, seguendo sempre quanto citato dai precedenti documenti di consensus [9-10], si può pensare di associare sostanze sinergiche al RRF nel migliorare il quadro lipidico e/o nel ridurre il rischio residuo relativo a fattori extra-colesterolo. Nel caso di **Ezimega Plus**, per quanto riguarda l'aspetto lipidico, la scelta è ricaduta sugli acidi grassi polinsaturi della serie omega 3 (EPA/DHA) e sul policosanolo (Figura 2). I documenti di consensus intersocietari hanno classificato l'impiego di **EPA e DHA**, sia da soli che in associazione al RRF come nutraceutici di **classe A/evidenza A**, per l'azione ipolipemizzante, antiaggregante, antinfiammatoria e di prevenzione cardiovascolare. I **policosanoli** estratti dalla canna da zucchero, da soli non sarebbero consigliati, ma tornano ad essere classificati come di **classe A/evidenza A** quando associati al RRF per l'efficacia e sicurezza di impiego di tale associazione in numerosi trials clinici controllati [11].
A completare l'azione ipolipemizzante della Monacolina K, l'azione antiossidante e vasoprotettiva del **Resveratrolo**, potenziata dalla presenza di **Coenzima Q 10** e **Vitamine del gruppo B.**
Il risultato finale è che in uno studio controllato contro approccio nutraceutico standard la formulazione proposta

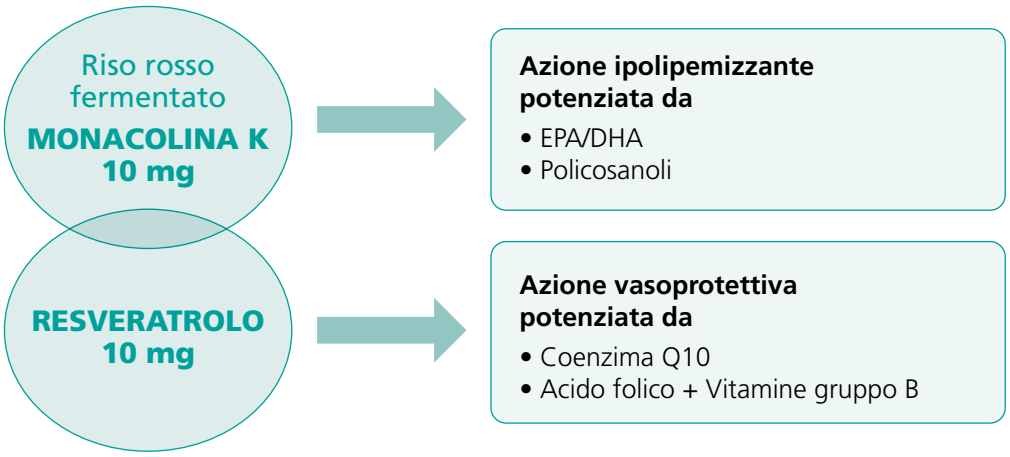

Fig. 2 Razionale di associazione di più nutraceutici ad azione ipolipemizzante e vasoprotettiva: il caso di Ezimega Plus

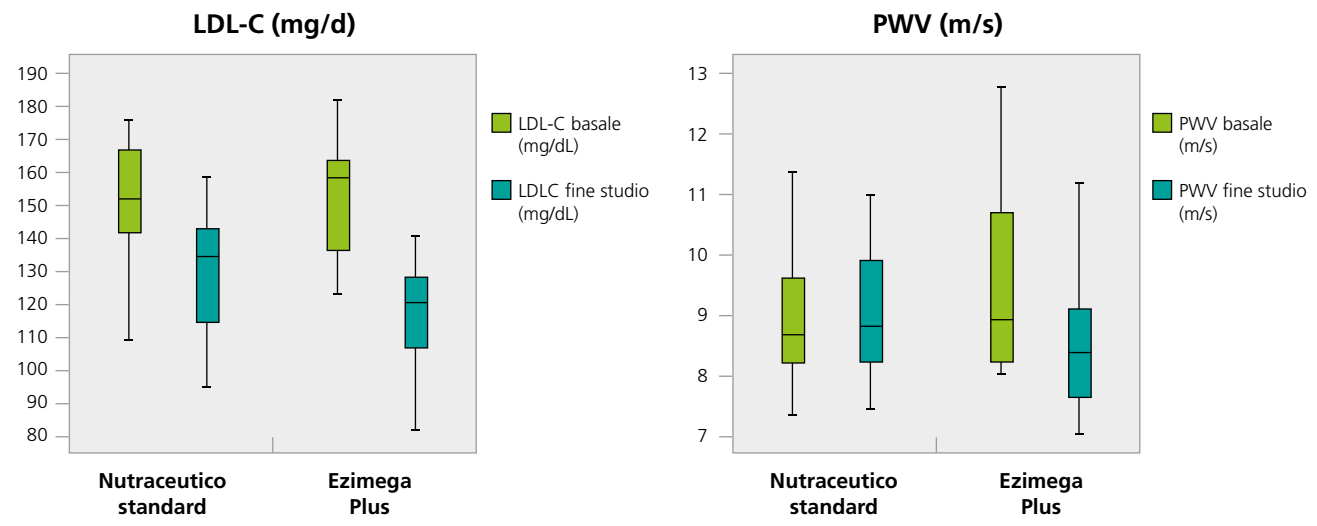

Fig. 3

ha portato ad un significativo miglioramento della colesterolemia LDL (atteso dalla letteratura disponibile) associato ad un miglioramento di un biomarcatore strumentale validato di invecchiamento vascolare, la ***pulse wave velocity*** (Figura 3) [12].

In conclusione, la strutturazione di nutraceutici combinati sulla base delle evidenze scientifiche disponibili circa gli effetti clinicamente misurabili dei componenti garantisce l'ottenimento di risultati positivi e tangibili nell'utente finale.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2016; 37(39): 2999-3058
2. Ma J, Li Y, Ye Q, Li J, Hua Y, Ju D, Zhang D, Cooper R, Chang M. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine. J Agric Food Chem. 2000; 48(11): 5220-5.
3. Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! Arch Intern Med. 2010; 170(19): 1722-7.
4. Yang CW, Mousa SA. The effect of red yeast rice (Monascus purpureus) in dyslipidemia and other disorders. Complement Ther Med. 2012 Dec; 20(6): 466-74.
5. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, Koks CH, Gerdes VE. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2015; 240(2): 415-23.
6. Ye P, Lu ZL, Du BM, Chen Z, Wu YF, Yu XH, Zhao YC; CCSPS Investigators. Effect of xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China Coronary Secondary Prevention Study. J Am Geriatr Soc. 2007; 55(7): 1015-22.
7. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A, Mikhailidis DP, Cicero AF, Rysz J, Banach M. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. Nutrition. 2016;32(11-12):1179-92.
8. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(7):2304 [16 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2304.
9. AAVV. Nutraceutici ipolipemizzanti in pratica clinica. Pharmanutrition Functional Foods 2017;S1: 1-32
10. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablík M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Nutr Rev. 2017; 75(9): 731-767.
11. Cicero AF, Colletti A. Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease: How does the evidence stack up? Trends Food Sci Technol. 2017; epub ahead of print
12. Cicero AF, Rosticci M, Parini A, Grandi E, Borghi C. Valutazione dell'efficacia ipolipemizzante e di modulazione della PWV di un nutraceutico ad alta dose di monacolina K vs. un nutraceutico a bassa dose di monacolina K. Italian Journal of Practice Cardiology 2015; 4(S1): 1-8.