

Il ruolo di una terapia di combinazione nella gestione delle dislipidemie miste: meccanismi d'azione e sinergie di estratti erballi sui lipidi plasmatici

Raffaele Palmese

Medico di Medicina Generale, Specialista in Cardiologia, ASL Napoli 1 Centro

I livelli di colesterolo e di lipidi plasmatici sono da sempre al primo posto tra gli screening per valutare la salute cardio- e cerebro-vascolare dei pazienti. Molti sono gli estratti di origine naturale che, similmente a specifiche classi di farmaci si pongono l'obiettivo di ridurre i livelli circolanti di lipidi. Il presente lavoro aveva lo scopo di valutare l'efficacia della somministrazione a 50 pazienti di un preparato appartenente alla categoria degli integratori alimentari a base di Recapsoma® (bergamotto, berberina liposomiale, *Ipomoea batatas*, oleuropeina, policosanoli e vitamina E) nella dose di una compressa al giorno sulla riduzione dei livelli di colesterolo e trigliceridi (Tg). I risultati del lavoro hanno evidenziato una significativa azione di controllo dei lipidi plasmatici in tutti i soggetti trattati, con una riduzione media del colesterolo LDL (C-LDL) (lipoproteine a bassa densità) del 30,7% e del colesterolo totale (C-Tot) del 21,7%. La terapia è stata ben tollerata da tutti i soggetti, senza la comparsa di dolori muscolari e aumento delle CPK. Questa osservazione consente di affermare che Recapsoma® rappresenta una valida alternativa alla classica terapia con statine per il trattamento

dei pazienti con dislipidemia mista lieve e moderata.

Background

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra i livelli di colesterolo circolante e l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari (CV), come la malattia cardiovascolare aterosclerotica (MCVA). Queste raccolte hanno ampiamente evidenziato come il numero di manifestazioni quali ictus ischemico, infarto del miocardio o morte cardiaca improvvisa, cresca progressivamente con l'aumento dei valori di colesterolo plasmatico¹.

La dislipidemia è caratterizzata dall'incremento dei livelli plasmatici di C-Tot, oltre che dall'aumento dei livelli di C-LDL, Tg, o il decremento di C-HDL (lipo-proteine ad alta densità). Gli interventi terapeutici mirati a ridurre il rischio CV legato ai livelli di colesterolo sono molteplici e in continua evoluzione. Le statine sono la terapia di prima linea per le dislipidemie e sono raccomandate dalle linee guida internazionali di pratica clinica e hanno ampiamente dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio CV². Nonostante il loro largo impiego, le stati-

ne sono tuttavia associate a varie reazioni avverse tra cui disturbi epatobiliari e renali, ma soprattutto mialgie con comparsa di forti dolori muscolari e aumento delle CPK³. Di conseguenza, la gestione delle dislipidemie resta ancora una sfida importante per i pazienti che non possono tollerare gli effetti collaterali di questi farmaci. Negli ultimi anni, sempre maggiore importanza è affidata all'utilizzo di sostanze derivate da estratti erballi che hanno dimostrato di possedere la capacità di ridurre i livelli di lipidi plasmatici. Il mercato degli integratori alimentari ha raggiunto in Italia a fine 2019 un valore di circa 3,6 miliardi di euro, cresciuto del 3,6% rispetto al 2018. L'utilizzo di integratori si è consolidato ancor più nei mesi cruciali dell'emergenza sanitaria da COVID-19. In particolare la vendita di prodotti per il colesterolo è aumentata del 39%⁴.

Una doverosa menzione va fatta alla monacolina K, che negli ultimi anni è stata al centro dell'interesse di aziende specializzate nella produzione di farmaci e integratori alimentari per il controllo del colesterolo. La monacolina K ha ampiamente dimostrato la sua efficacia nella riduzione della sintesi epatica di colesterolo tramite inibizione

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite: Palmese R. Il ruolo di una terapia di combinazione nella gestione delle dislipidemie miste: meccanismi d'azione e sinergie di estratti erballi sui lipidi plasmatici. Rivista SIMG 2021;29(2):42-45.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

dell'enzima HMG-CoA reduttasi, stesso meccanismo d'azione delle statine ^{5,6}.

Parere ESFA e monacolina K

Già nel 2018, su richiesta della Commissione europea, l'*European Food Safety Authority* (EFSA) aveva valutato la sicurezza dei supplementi contenenti monacolina K, senza però riuscire a stabilire un livello di assunzione senza rischi per la salute. Sono stati quindi condotti vari studi di sicurezza e realizzate metanalisi per valutare il profilo di sicurezza della monacolina K, raccogliendo i dati relativi a 52 studi clinici randomizzati e controllati che hanno incluso più di 8.500 pazienti seguiti nel tempo. Alla base dei sospetti ESFA sulla sicurezza della monacolina K vi è la presenza di tossine derivanti dalla fermentazione del riso rosso e all'incidenza di comparsa di miopatie nei pazienti in terapia con monacolina K. Nel 2021 e con decorrenza dal 2022 EFSA ha concluso che non è possibile assicurare la sicurezza della sostanza a un dosaggio che sia ≥ 3 mg. Questi continui sviluppi legislativi e regolatori in merito all'utilizzo dei prodotti a base di riso rosso fermentato e suoi derivati hanno reso necessario lo studio su possibili alternative naturali per la produzione di integratori alimentari per il controllo del colesterolo.

Metodi

Con questo articolo, si è voluto ricercare il ruolo di una terapia di combinazione composta da principi attivi naturali provenienti da estratti botanici che hanno dimostrato di possedere una spiccata azione di riduzione dei livelli di colesterolo e Tg. Lo studio è stato condotto presso lo studio medico dell'autore, dott. Raffaele Palmese, medico di medicina generale, specialista in cardiologia, ove 50 pazienti con dislipidemia mista sono stati trattati con un integratore alimentare contenente Recapsoma® a base di bergamotto, berberina liposomiale, *Ipomoea batatas*, oleuropeina, policosanoli e vitamina E. I pazienti sono stati trattati per 3 mesi e rivisitati secondo la buona pratica clinica e le procedure seguite erano in accordo con gli standard etici della Dichiarazione di Helsinki del 1975 riveduta nel 1983. I dati raccolti in forma anonima, sono stati elaborati e interpretati per ottene-

re un confronto tra i valori basali del quadro lipidico dei pazienti in trattamento, rispetto ai valori dopo 3 mesi di terapia.

Meccanismi d'azione ipocolesterolemizzanti di Recapsoma®

La tecnologia Recapsoma® basa la sua attività di riduzione del colesterolo e dei Tg sulla sinergia di principi attivi ed estratti erbali che hanno ampiamente dimostrato di svolgere azione ipocolesterolemizzante su vari fronti.

Bergamotto

Il bergamotto è una pianta endemica originaria del sud Italia. Possiede un profilo unico in flavonoidi e polifenoli in termini quali/quantitativi. Il bergamotto si differenzia dagli altri agrumi non solo per la composizione dei suoi principi attivi, ma anche per la loro elevata concentrazione. Questi flavonoidi, competono con l'enzima HMG-CoA reduttasi, responsabile della sintesi di colesterolo endogeno, portando una riduzione dei livelli di lipidi ematici ⁷.

Nel fegato, il colesterolo endogeno viene esterificato dall'enzima ACAT (Acil-CoA colesterolo Acil-transferasi) per essere trasportato ai tessuti periferici via VLDL. L'esterificazione rende la molecola di colesterolo ancora più lipofila e adatta al trasporto tramite lipoproteine plasmatiche (VLDL). Il bergamotto ha dimostrato di inibire l'enzima ACAT ⁸.

Inoltre i flavonoidi del bergamotto riducono la sintesi dei Tg mediante inibizione dell'enzima PAP (fosfatidico fosfolidrolasi) ⁹.

Studi condotti su pazienti con ipercolesterolemia moderata hanno analizzato l'effetto dell'estratto di bergamotto sui parametri cardio-metabolici, lipidi plasmatici, lipoproteine e l'aterosclerosi subclinica in un periodo di osservazione di 6 mesi di trattamento. I pazienti arruolati sono stati suddivisi in gruppo trattamento e gruppo controllo. Il gruppo trattamento ha ricevuto ogni giorno una dose di estratto di bergamotto pari a 150 mg. I risultati hanno mostrato che il trattamento con estratto di bergamotto ha ridotto significativamente i lipidi plasmatici e migliorato il profilo delle lipoproteine, ma soprattutto ha ridotto significativamente lo spessore intimale (cIMT) nel periodo di osservazione di 6 mesi ¹⁰.

Berberina liposomiale

La berberina è un inibitore naturale della

PCSK9 (proteina convertase subtilisina/kexin type 9), enzima che promuove la degradazione del recettore delle LDL causandone l'aumento nei livelli plasmatici. L'inibizione della PCSK9 consente il corretto legame tra LDL e il loro recettore per consentirne il catabolismo a opera dei lisosomi epatici ¹¹. Inoltre, la berberina è in grado di aumentare l'espressione del recettore epatico per LDL.

Nonostante i complessi e molteplici meccanismi d'azione, la berberina possiede una biodisponibilità estremamente bassa (circa 0,7%) ¹². La difficoltà maggiore risiede nell'espulsione della sostanza dalla cellula. Esistono, infatti, dei meccanismi di estrusione cellulare (*multi drug resistance*, MDR) basati su alcune specifiche molecole (trasportatori ABC), in grado di espellere grandi quantità di berberina dalle cellule intestinali. Quindi la difficoltà nel raggiungere un'adeguata concentrazione plasmatica di berberina non è dovuta solo a uno scarso assorbimento diretto, ma anche alla sua massiva eliminazione nel lume intestinale da parte di questi trasportatori specifici. Questo fenomeno è particolarmente importante in quanto si stima che fino al 90% della berberina somministrata per via orale viene espulsa. Pertanto, la biologia e la chimica farmaceutica hanno testato formulazioni finalizzate ad aumentare l'assorbimento intestinale della berberina. Una di queste è rappresentata dall'utilizzo di berberina liposomiale, che grazie alla presenza della doppia membrana fosfolipidica del liposoma, dentro la quale è racchiusa la berberina, salta l'assorbimento intestinale e la sua espulsione da parte dell'enterocita, utilizzando la via linfatica.

Ipomoea batatas

Una delle azioni più specifiche di *Ipomoea batatas* è considerata l'inibizione del 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) ¹³, enzima responsabile della sintesi di colesterolo nel fegato. Inibire tale enzima equivale a ridurre significativamente i livelli di colesterolo circolanti. I flavonoidi della patata dolce partecipano anche all'inibizione dell'esterificazione del colesterolo attraverso l'azione inibitoria sull'enzima colesterolo acil transferasi (ACAT). Questo enzima è indispensabile per far in modo che il colesterolo, trasportato dalle lipoproteine VLDL, esca dal fegato e raggiunga i tessuti periferici ¹⁴.

Oleuropeina

I polifenoli contenuti nell'olio e nelle foglie di oliva, svolgono una notevole azione di inibizione dell'enzima HMG CoA-reduttasi, enzima implicato nella sintesi epatica di colesterolo¹⁵. Il risultato di questa inibizione è la sensibile riduzione dei livelli circolanti di colesterolo. Studi epidemiologici hanno dimostrato che il consumo regolare di cibi ricchi di fenoli è inversamente associato alle malattie CV¹⁶. L'oleuropeina ha un effetto benefico su diversi aspetti delle malattie CV attraverso le sue proprietà ipolipemizzanti, vasodilatatrici, antiaggreganti piastriniche, antinfiammatorie e antiossidanti¹⁷.

Policosanoli

Sono costituiti da una miscela di alcoli alifatici lineari a lunga catena (octacosanolo, tetra-cosanolo, esacosanolo), in grado di inibire la trascrizione del gene che codifica l'enzima HMG-CoA-reduttasi determinando la riduzione della sintesi del colesterolo. Alcuni studi hanno dimostrato che i policosanoli deprimono, in modo concentrazione-dipendente, l'espressione della HMG-CoA reduttasi nei fibroblasti, inibendo la trascrizione del gene che codifica per questo enzima responsabile della sintesi endogena del colesterolo. Inoltre hanno azione antiaggregante piastrinica e pertanto si previene la formazione di trombi, riducono la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vascolare con riduzione dell'aterosclerosi¹⁸.

Vitamina E

Le membrane biologiche fungono da partizione tra le cellule e il loro ambiente. Sotto stress ossidativo, i lipidi insaturi, presenti nelle membrane cellulari, possono essere esposti agli attacchi dei radicali liberi, cioè alla perossidazione lipidica. L'ossidazione trasforma i lipidi di membrana e altera le proprietà del doppio strato. Le alterazioni si verificano in quanto le catene ossidate sono energeticamente sfavorevoli per rimanere all'interno del doppio strato lipidico e quindi si invertono.

Questa inversione causa grandi cambiamenti nelle proprietà della membrana, come l'assottigliamento del doppio strato e l'alterazione della permeabilità delle membrane cellulari. L'ossidazione rappresenta un rischio anche per le lipoproteine ricche di colesterolo come le LDL-C. La causa della placca ateromascica infatti si origina in seguito all'ossidazione delle LDL-C per lo stress ossidativo che richiama i monociti dal sangue. Questi monociti vengono attivati in macrofagi che fagocitano le LDL-OX innescando meccanismi pro-infiammatori e generando inspessimento della tonaca vasale con riduzione del lume¹⁹.

Valori basali

In prima visita, i pazienti hanno effettuato esami ematochimici per valutare il quadro lipidico (Fig. 1).

Valori a 3 mesi

In seconda visita, i pazienti hanno ripetuto gli esami ematochimici per valutare la riduzione del quadro lipidico, in particolare la riduzione del C-Tot, del C-LDL e dei Tg. Sulla base dei valori ottenuti, sono state espresse le riduzioni medie dei principali valori del quadro lipidico (Fig. 2).

Risultati

Il presente lavoro ha analizzato la riduzione del quadro lipidico in pazienti trattati con Recapsoma® nella dose di 1 compressa al giorno per 3 mesi. La riduzione del C-Tot, LDL e Tg si è dimostrata statisticamente significativa in seguito al trattamento. L'evoluzione del quadro lipidico è riportata in Figura 2. Dopo il trattamento con Recapsoma® si osserva una riduzione media del C-Tot del 21,8%, una riduzione del C-LDL media del 30,7% e una riduzione dei Tg media del 17%. Inoltre, il trattamento ha evidenziato un aumento del C-HDL del 36,8%. Questi dati dimostrano una chiara correlazione tra l'assunzione di estratti erballi ipolipemizzanti e l'abbassamento dei livelli di lipidi plasmatici entro i

livelli di sicurezza con riduzione del rischio di eventi avversi CV.

Discussioni

I risultati dello studio hanno evidenziato che il trattamento di 3 mesi con Recapsoma® ha sensibilmente ridotto il quadro lipidico dei soggetti trattati. In particolare, gli estratti di Recapsoma® si sono dimostrati efficaci nella riduzione della produzione e sintesi di colesterolo epatico grazie all'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi. Inoltre, gli estratti erballi presenti in Recapsoma® hanno significativamente ridotto l'esterificazione del colesterolo epatico e la sintesi di Tg con conseguente diminuzione dei livelli plasmatici di C-LDL e Tg. Questo è in parte dovuto all'azione di inibizione degli enzimi ACAT e PAP da parte dei polifenoli contenuti.

Si ritiene dunque, alla luce di questi dati, che Recapsoma® può rappresentare una valida strategia terapeutica, anche in considerazione di una eventuale sostituzione alla terapia con statine, per il controllo del quadro lipidico in pazienti con dislipidemie miste lievi e moderate. Il presente studio, fornisce la prova che la combinazione di estratti naturali Recapsoma® a base di bergamotto, berberina liposomiale, *Ipomoea batatas*, oleuropeina, policosanoli e vitamina E, può migliorare significativamente il profilo lipidico nei soggetti nei quali una terapia ipolipemica con statine non è ancora indicata o non è ben tollerata o è controindicata. Inoltre, i risultati sono in accordo con quelli riportati in diversi studi clinici basati sugli estratti presenti in Recapsoma®, i quali da tempo sono utilizzati per il controllo del colesterolo.

Negli ultimi anni, l'assortimento dei prodotti nutraceutici è diventato molto variegato, per cui sono molti i prodotti venduti presso farmacie, parafarmacie e store che promettono di ridurre sensibilmente i livelli di colesterolo. Occorre quindi prestare attenzione a quelli che possono essere valide scelte che assicurino composizione e qualità standardizzate e costanti e di cui sia documentata l'effica-

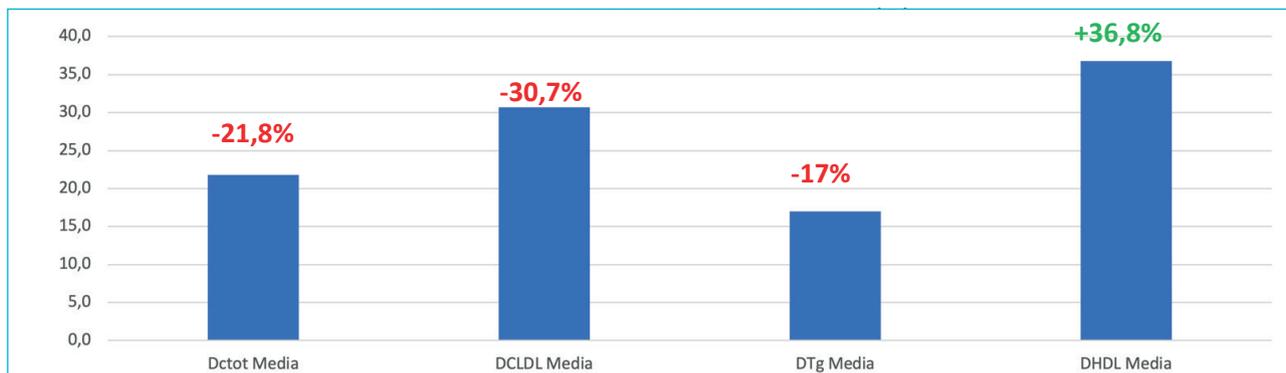
FIGURA 1.

Caratteristiche vitali al baseline.

Gruppo	Età	Genere (% F/M)	cTOT	cLDL	cHDL	TG
n=50	62,51	62/38	251	170	43	151

FIGURA 2.

Variazione media quadro lipidico (%).



cia clinica e la sicurezza dichiarate. Questo studio ha dimostrato che il trattamento con Recapsoma® si è dimostrato efficace indipendentemente dalle classi di età e sesso dei soggetti trattati. Alla fine dei 3 mesi, tutti i soggetti hanno registrato sensibili riduzioni nei livelli plasmatici di C-Tot, C-LDL, Tg e un incremento del C-HDL. Cosa rilevante, questa terapia non ha causato alcun effetto collaterale come aumento delle CPK o dolori muscolari, per cui la terapia è stata ben tollerata. L'insorgenza della mialgia correlata alla maggioranza dei nutraceutici per il controllo del colesterolo è legata alla monocolina K, la cui struttura molecolare corrisponde a quella di una statina (lovastatina). Come conclusione finale, la varietà dei dati disponibili supporta il razionale per raccomandare la combinazione di estratti erbali contenuti in Recapsoma® come approccio efficace ai pazienti dislipidemici.

Bibliografia

- Chait A, Eckel RH. Lipids, lipoproteins, and cardiovascular disease: clinical pharmacology now and in the future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:804-814. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3940>
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:935-955 <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1039980>
- V indagine di settore: la filiera italiana dell'integratore alimentare 2019-2020. Centro Studi FederSalus. IQVUA Consumer Healt Global Insights e Multichannel View, MAT dicembre 2019.
- Prøven Bogsrud M, Ose L, Langslet G, et al. HypoCol (red yeast rice) lowers plasma cholesterol – a randomized placebo controlled study. *Scand Cardiovasc J* 2010;44:197-200. <https://doi.org/10.3109/14017431003624123>
- Heber D, Lembertas A, Lu QY, et al. An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents. *J Altern Complement Med* 2004;7:133-139 <https://doi.org/10.1089/107555301750164181>
- Huang Y, Tocmo R, Nauman MC, et al. Defining the cholesterol lowering mechanism of bergamot (Citrus bergamia) extract in HepG2 and Caco-2 cells. *Nutrients* 2021;13:3156. <https://doi.org/10.3390/nu13093156>
- Musulino V, Gliozzi M, Nucera S, et al. The effect of bergamot polyphenolic fraction on lipid transfer protein system and vascular oxidative stress in a rat model of hyperlipemia. *Lipids Health Dis* 2019;18. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1061-0>
- Musulino V, Gliozzi M, Scarano F, et al. Bergamot polyphenols improve dyslipidemia and pathophysiological features in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2020;10:2565. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59485-3>
- Toth PP, Patti AM, Nikolic D, et al. Bergamot reduces plasma lipids, atherogenic small dense ldl and subclinical atherosclerosis in subjects with moderate hypercholesterolemia: a 6 months prospective study. *Front Pharmacol* 2016;6:299. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00299>
- Dong B, Li H, Singh AB, et al. Inhibition of PCSK9 transcription by berberine involves down-regulation of hepatic HNF1α protein expression through the ubiquitin-proteasome degradation pathway. *J Biol Chem* 2015;290:4047-4058. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.597229>
- Chen W, Miao YQ, Fan DJ, et al. Bioavailability study of berberine and the enhancing effects of tpgs on intestinal absorption in rats. *AAPS PharmSciTech* 2013;10:705-711. <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9632-z>
- Susanti NMP, Laksmani NPL, IMAG Wirasuta. HMG-CoA reductase inhibitor activity of anthocyanin from purple sweet potato (Ipomoea batatas L). 2020. <https://erepo.unud.ac.id/id/eprint/9523>
- Ntchapda F, Tchatchouanga FC, Miaffo D, et al. Hypolipidemic and anti-atherosclerogenic effects of aqueous extract of Ipomoea batatas leaves in diet-induced hypercholesterolemic rats. *J Integr Med* 2021;19:243-250. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2021.02.002>
- Lockyer S, Rowland I, Spencer JPE, et al. Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr* 2016;56:1421-1432. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1188-y>
- Stoclet JC, Chataigneau T, Ndiaye M, et al. Vascular protection by dietary polyphenols. *Eur J Pharmacol* October 2004;500:299-313. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.034>
- Hadrich F, Mahmoudi A, Bouallagui Z, et al. Evaluation of hypocholesterolemic effect of oleuropein in cholesterol-fed rats. *Chem Biol Interact* 2016;252:54-60 <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.03.026>
- Oliaro-Bosso S, Calcio Gaudino E, Mantegna S, et al. Regulation of HMGCoA reductase activity by policosanol and octacosadienol, a new synthetic analogue of octacosanol. *Lipids* 2009;44:907-916. <https://doi.org/10.1007/s11745-009-3338-y>
- Princen HMG, van Duyvenvoorde W, Buytenhek R, et al. Supplementation with low doses of vitamin e protects ldl from lipid peroxidation in men and women. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995;15:325-333. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.15.3.325>