

# Il ruolo dei nutraceutici nella gestione della sindrome metabolica

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

**N**egli ultimi anni come confermato dall'Oms (Organizzazione Mondiale della Sanità) il crescente numero dei casi di obesità associati a diabete ha portato i clinici a definire una "nuova" condizione patologica definita come "diabesity". Alla base di tale disagio vi sono diversi fattori di rischio facenti parte della più comune sindrome metabolica (MetS), collegati ad uno stile di vita sedentario e ad un'alimentazione caratterizzata da un consumo eccessivo di acidi grassi saturi, zuccheri semplici e sale. Il trattamento del "diabesity" e più in generale della MetS si basa su un approccio multidisciplinare che comprende l'utilizzo dei medicinali tradizionali (in particolare

per i soggetti ad alto rischio cardiovascolare), dei nutraceutici (in associazione o meno ai farmaci tradizionali) e uno stile di vita adeguato (alimentazione, attività fisica, ridotto consumo di alcool e fumo di sigarette). In particolare l'uso di nutraceutici ha mostrato avere un miglior rapporto costo/efficacia in soggetti con parametri borderline o intolleranti ai farmaci. L'obiettivo del presente articolo è quello di riportare dalla letteratura le più importanti evidenze scientifiche relative all'uso dei nutraceutici in pazienti diabetici o pre-diabetici e/o con sindrome metabolica. Parole chiave: sindrome metabolica; ipertensione; dislipidemia; nutraceutici; insulino-resistenza; obesità.

Pubblichiamo la traduzione italiana dell'articolo "Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome" pubblicato sulla rivista "Phytomedicine" l'11 dicembre 2015.

Gli autori dell'articolo hanno curato questa versione in italiano dell'articolo per i lettori di Nuovo Collegamento, convinti come noi che sia necessario offrire ai farmacisti contenuti di alta valenza scientifica per favorire il consiglio in ambito di nutraceutici integratori alimentari.



Arrigo F.G. Cicero e Alessandro Colletti

caratterizzata dal miglioramento dello stile di vita: il consiglio del medico e/o del farmacista nella promozione di una dieta bilanciata a basso apporto calorico unita da una regolare attività fisica è indispensabile. In associazione a questi aspetti, i nutraceutici da soli e in combinazione, hanno mostrato un ruolo additivo e/o sinergico sia in pazienti in terapia farmacologica sia in soggetti con parametri "borderline" (Tabella 1) [Graf et al. (2010)]. È importante sottolineare come nella maggior parte dei casi, l'utilizzo di nutraceutici associati ad uno stile di vita sano e alla correzione delle abitudini di vita scorrette riescono ad evitare l'approccio farmacologico e quindi il carico dei relativi effetti collaterali e di spese economiche [Grundy et al. (2005); NCEP expert panel (2001)]. Nel 2016 i nutraceutici con presunta azione "miracolista" sulla sindrome metabolica sono molteplici e sponsorizzati attraverso ogni via di comunicazione: tuttavia è bene sottolineare fin da subito che i principi attivi o le combinazioni di principi attivi con manifesta attività sulla MetS provata attraverso trials clinici non sono altresì numerosi. L'obiettivo del presente articolo è quindi di focalizzare l'attenzione sui risultati ottenuti negli studi clinici e di trarre le conclusioni per una migliore prevenzione e terapia di questa condizione.

## Introduzione

Quando si parla di sindrome metabolica (MetS) si fa riferimento ad una condizione patologica in crescente aumento in Italia come nei Paesi occidentali caratterizzata da un quadro clinico eterogeneo che include almeno 3 su 5 dei seguenti fattori secondo l'Adult Treatment Panel III (ATPIII): obesità addominale (circonferenza vita: uomini >102 cm, donne >88 cm), ipertrigliceridemia (>150 mg/dl), basso colesterolo HDL (uomini <40 mg/dl, donne <50 mg/dl), ipertensione arteriosa (>130/85 mmHg), iperglicemia (a digiuno >110 mg/dl). È ormai noto che tali fattori di rischio, soprattutto se associati, causano un aumento del rischio di sviluppare patologie cardiovascolari e diabete mellito di tipo II [Wu et al. (2010)]. La base della prevenzione e del trattamento della MetS è

## Fibre solubili

Le fibre introdotte con la dieta, in particolare quelle solubili, hanno mostrato effetti significativi su alcuni parametri della MetS: in particolare le fibre con maggiori evidenze cliniche sono quelle dello Psyllium che oltre ad essere economiche sono solitamente ben tollerate [NCEP expert panel (2001), Pal S, Radavelli-Bagatini S (2012)]. Sono numerosi infatti gli studi clinici che sottolineano l'effetto ipocolesterolemizzante, antidiabetico, antipertensivo e dimagrante dello Psyllium sull'uomo [Cicero, et al. (2010)], oltre alla riduzione del rischio cardiovascolare [Adam, et al. (2013)]. L'effetto ipocolesterolemizzante è dovuto principalmente ad una riduzione dell'assorbimento

# NUTRACEUTICI

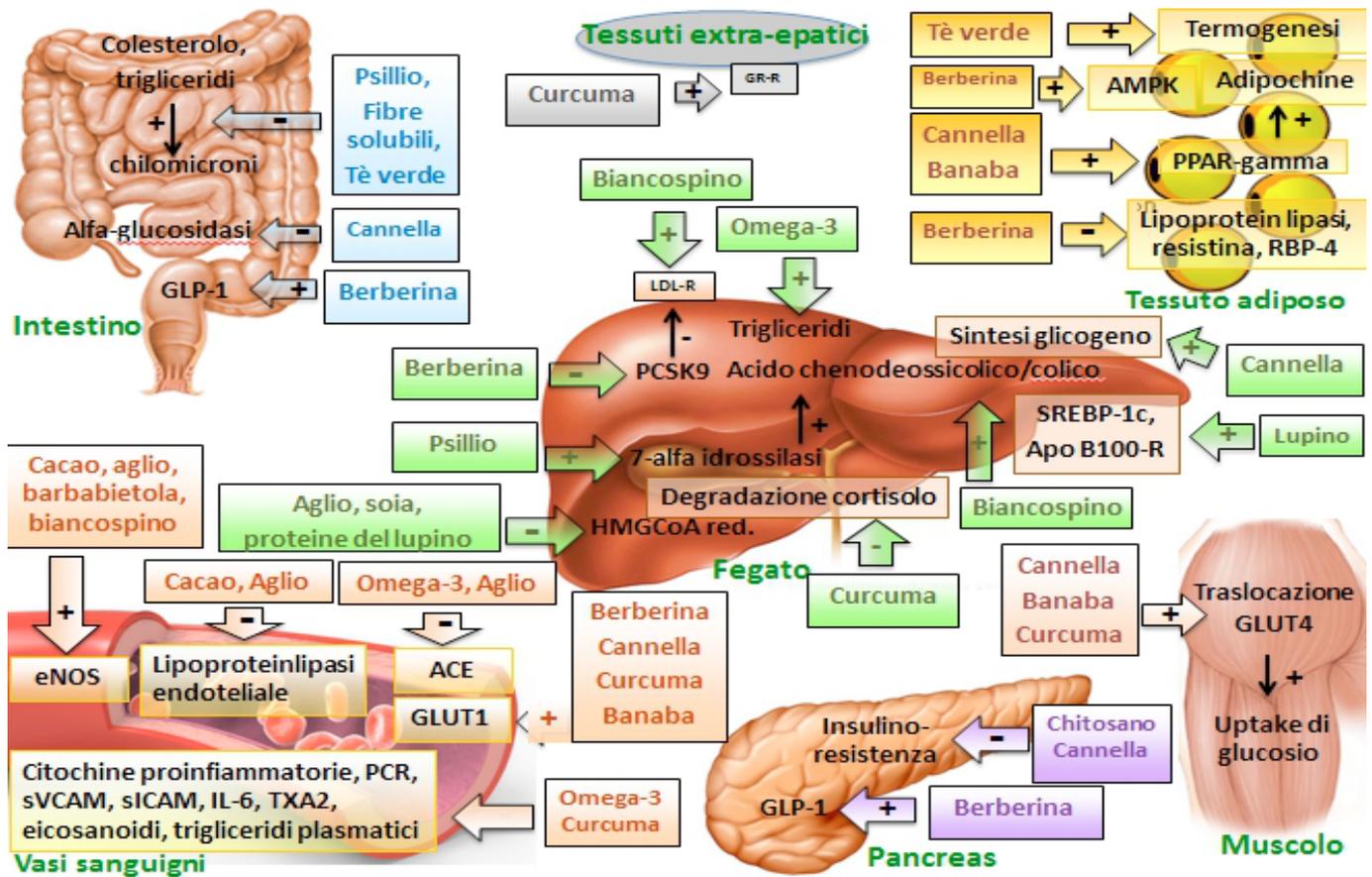
nutraceutici e sindrome metabolica



intestinale di colesterolo e ad un aumento del turn over dell'acido chenodeossicolico e colico [Everson, et al. (1992)]. Numerose meta-analisi sostengono che il supplemento di 10 g/die di fibre solubili a base di Psyllium abbia un effetto sulla riduzione della colesterolemia LDL del 7% (effetto dose e tempo dipendente) [Wei ZH, et al. (2009)]. Inoltre, se tali fibre vengono associate ai farmaci/nutraceutici "sequestranti degli acidi biliari" quali la colestiramina o i fitosteroli l'attività 3 ipolipemizzante diventa sinergica [Cicero, et al. (2014)]. Anche l'associazione statine e fibre solubili ha mostrato risultati soddisfacenti e sinergici nella riduzione della colesterolemia: è evidente che ciò sia dovuto ai differenti meccanismi d'azione putativi (le statine bloccano la sintesi endogena di colesterolo attraverso l'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi, le fibre invece riducono l'assorbimento intestinale di colesterolo esogeno e aumentano il turn over degli acidi biliari) [Agrawal, et al. (2007)]. Oltre all'effetto ipolipemizzante, le fibre solubili hanno mostrato risultati positivi anche sulla riduzione della glicemia, in particolare quella post-prandiale (picco più lineare) migliorando i parametri ematici relativi all'insulino resistenza [Bajorek, Morello. (2010)]. Inoltre studi clinici randomizzati ne hanno mostrato gli effetti benefici sulla pressione arteriosa sistolica e diastolica con dosi di 3,5 g/due volte al giorno, assunte 20 minuti prima dei due pasti principali [Cicero, et al. (2007)]. È stato anche dimostrato un miglioramento della funzione vascolare misurata attraverso l'indice di dilatazione dei vasi [Pal, et al. (2012)]. Infine buoni risultati sono stati rilevati sulla riduzione del peso corporeo, probabilmente dovuti ad un'azione dello Psyllium saziante, oltre ad una diminuzione dell'assorbimento intestinale di zuccheri e grassi. Tuttavia sono necessari studi a lungo termine che verifichino soprattutto il mantenimento effettivo della perdita del peso maturata con la somministrazione delle fibre [Pittler, Ernst. (2004)]. I trials clinici e le meta-analisi disponibili sostengono la buona tollerabilità e sicurezza degli integratori a base di Psyllium. Tuttavia, sono possibili effetti collaterali gastrointestinali transitori, che usualmente non sono severi e che riducono solo moderatamente la compliance al trattamento [Cicero

AF, et al. (2012)]. Il principale problema di sicurezza che riguarda le fibre come agenti ipocolesterolemizzanti è il rischio di interazione farmacologica con i farmaci antidiabetici orali, la digitale, il warfarin, il litio, il ferro, gli steroidi orali, gli antidepressivi tricyclici, la carbamazepina e altre molecole [Mechanick, et al. (2003)]. Oltre allo Psyllium, altre fibre solubili quali la gomma guar, il chitosano, il glucomannano ed il fieno greco hanno dimostrato un'efficacia su almeno due componenti della sindrome metabolica. Ad esempio, la gomma guar ha mostrato effetti benefici sull'ipercolesterolemia, sull'insulinoresistenza e sull'obesità [Den Besten, et al. (2015)]. Tali azioni sembrerebbero dovute agli acidi grassi a corta catena, che interagiscono con una serie di segnali che portano ad un'inibizione di PPAR-  $\gamma$  e all'attivazione dell'AMPK [Den Besten, et al. (2014)]. Attraverso tali meccanismi, la somministrazione di gomma guar in ratti ha mostrato un miglioramento dei principali parametri della MetS (peso corporeo, tessuto adiposo, trigliceridi, livelli di glucosio e insulina e HOMA-IR) in modo dose-dipendente. Questi dati sono stati parzialmente confermati sull'uomo in pazienti diabetici, soprattutto per quanto riguarda il controllo glicemico e la perdita di peso [Mello, et al. (2009)]. Inoltre, è stato rilevato anche un effetto antipertensivo, ipocolesterolemizzante e ipoglicemizzante, tutte caratteristiche che ne confermano il ruolo potenziale nel trattamento della sindrome metabolica [Landin, et al. (1992)]. Per quanto riguarda le fibre alimentari derivate dal fieno greco (*Trigonella foenum-graecum*), si sostiene che possiedano anch'esse un effetto ipocolesterolemizzante, attraverso la regolazione della produzione del colesterolo da parte del fegato, ma altri interessanti effetti metabolici centrali sono tuttora in fase di studio [Roberts. (2011)]. Il chitosano, una chitina deacetilata, è associata a un miglioramento nel breve termine del peso corporeo e della pressione arteriosa [Jull, et al. (2008)], dei lipidi plasmatici [Choi, et al. (2012)] e dell'insulino-resistenza [Hernández-González, et al. (2010)]. Per concludere il paragrafo "fibre", l'assunzione di glucomannano in pazienti con MetS, si è mostrata efficace nel migliorare i parametri glicemici e lipidici, ma non sulla regolazione della pressione arteriosa.

• FIG.1.  
**NUTRACEUTICI E SINDROME METABOLICA: MECCANISMI D'AZIONE**



## Cinnamaldeide, acido cinnamico e altri nutraceutici derivati dalla cannella

La cannella (*Cinnamomum zeylanicum*) è una spezia molto antica, usata da centinaia di anni nell'alimentazione per le sue note proprietà benefiche sulla salute [Varker, et al. (2012)]. Contiene principalmente oli essenziali e altri derivati, in particolare la cinnamaldeide, l'acido cinnamico e il cinnamato [Rao, et al. (2014)]. Sono disponibili un gran numero di specie, tra queste il *Cinnamomum aromaticum* (Cassia) e il *Cinnamomum zeylanicum* sono state oggetto di ricerca. Gli studi clinici ne hanno dimostrato l'attività ipoglicemizzante e ipocolesterolemizzante, oltre che anti-ipertensiva [Bandara, et al. (2012)]. L'acido cinnamico in vitro aumenta significativamente la secrezione di insulina stimolata dal glucosio nelle isole del pancreas [Hafizur, et al. (2015)]; in vivo agisce contro l'insulino-resistenza [Kim, Choung. (2010); Cao,

et al. (2010)], il diabete e l'ipercolesterolemia correlate all'obesità [Sheng, et al. (2008); Huang, et al. (2011)]. Il meccanismo d'azione è stato valutato in primis su ratti con diabete indotto dalla streptozocina, dove è stato rilevato che l'assunzione orale di cannella inibisce in modo reversibile e competitivo l'alfa-glucosidasi e migliora l'iperglicemia post-prandiale [Mohamed Sham Shihabudeen, et al. (2011)]. Inoltre, la somministrazione di cinnamaldeide a ratti diabetici per circa 2 mesi ha migliorato il contenuto epatico e muscolare di glicogeno, aumentando l'uptake di glucosio attraverso la traslocazione di GLUT-4 nei tessuti periferici [Anand, et al. (2010)]. Riduce i livelli di glicemia in modo dose-dipendente, come è stato dimostrato in ratti non obesi con diabete di tipo II: il miglioramento ottenuto con 10 mg/kg di acido cinnamico è stato paragonabile a quello della sulfanilurea glibenclamide (5 mg/kg). I polifenoli presenti nella cannella agiscono sinergicamente con la cinnamaldeide, aumentando i livelli di GLUT-4 e del recettore beta per l'insulina [Cao, et al. (2007)] e inibendo la formazione di prodotti finali della glica-

zione, permettendo di prevenire le complicanze del diabete [Peng, et al. (2008)]. Tuttavia non è chiaro quali componenti della cannella abbiano la maggiore biodisponibilità nell'uomo. In una recente meta-analisi di trials clinici randomizzati, 435 pazienti arruolati in studi di durata tra i 40 giorni e i 4 mesi, che hanno assunto dosi di cannella tra 1 e 6 grammi al giorno, si è riscontrata una riduzione significativa dell'HbA1c [0.09%; 95% CI: 0.04-0.14] e della glicemia a digiuno [0.84 mmol/l; 95% CI 0.66-1.02] [Akilen, et al. (2012)]; dati simili sono stati osservati anche in soggetti prediabetici [Davis, Yokoyama. (2011)]. Inoltre sono stati rilevati degli effetti ipotrigliceridemizzanti sia sugli animali [Qin, et al. (2009)] che sull'uomo [Khan, et al. 2003] ed antipertensivi in soggetti diabetici [Akilen, et al. (2010); Wainstein, et al. (2011); El-Basossy, et al. (2011)]. Infine, per quanto riguarda la sicurezza della somministrazione di cinnamaldehyde, non si è riusciti a raggiungere la dose media letale (LD50) neanche con dosi 20 volte superiori (0.4 g/kg bw) alla sua dose efficace [Ranasinghe, et al. (2012)], risultato confermato dalla buona tollerabilità mostrata negli studi clinici [Akilen, et al. (2012); Davis, Yokoyama. (2011)].

## Acido corosolico della banaba

La Lagerstroemia speciosa, chiamata dalla medicina tradizionale asiatica "banaba", è una pianta a cui sono state attribuite proprietà anti-diabetiche e anti-obesità [Klein, et al. (2007)]. Nonostante il meccanismo d'azione non sia ancora chiaro, questi effetti sono dati verosimilmente dall'aumento dell'uptake cellulare di glucosio, dall'inibizione dell'idrolisi del saccarosio e degli amidi, dall'inibizione della gluconeogenesi e dalla regolazione del metabolismo lipidico, mediato da PPAR, MAPK, NF-κB e altri fattori di trasduzione del segnale [Stohs, et al. (2012)]. I principali componenti attivi dell'estratto di banaba sono l'acido corosolico, gli ellagitannini, l'acido tannico e il penta-O-galloil-glucopirannosio [Liu, et al. (2005); Saumya, Basha. (2011)]. Nei ratti, la banaba impedisce l'aumento della glicemia e del colesterolo plasmatico totale [Kakuda, et al. (1996)], diminuisce il contenuto lipidico epatico e il peso corporeo [Suzuki, et al. (1999)]. Inibisce, inoltre, la differenziazione degli adipociti in preadipociti in modo dose-dipendente [Liu, et al. (2001)]. Nell'uomo, l'estratto di banaba, standardizzato all'1% di acido corosolico somministrato per due settimane, ha portato alla ri-

duzione della glicemia del 30% [Judy, et al. (2003); Kouzi, et al. (2015)]. In un altro studio, l'assunzione di 10 mg di acido corosolico o placebo 5 minuti prima di un carico orale da 75 g di glucosio (OGTT) ha ridotto in modo significativo la glicemia [Fukushima, et al. (2006)]. Inoltre, gli studi controllati sull'uomo e i dati provenienti da trials sugli animali non hanno evidenziato effetti collaterali inerenti l'uso di questi principi attivi [Miura, et al. (2012)]. Tuttavia, ulteriori studi clinici sono necessari per valutarne l'efficacia e la tollerabilità nell'uomo, in particolare focalizzandosi sugli effetti dose-dipendenti.

## Carantina del melone amaro

Il melone amaro (*Momordica charantia* L.) è un tipico vegetale tropicale, usato nella medicina tradizionale nella prevenzione o nel trattamento del diabete [Chaturvedi. (2012)]. È stato dimostrato, nei ratti con diabete mellito di tipo II, che l'assunzione di 200 mg/kg/die per 8 settimane aumenta la sensibilità all'insulina [Wang, et al. (2012)]. Inoltre, il melone amaro liofilizzato è stato testato anche sull'uomo, in soggetti con sindrome metabolica: i risultati hanno mostrato che l'assunzione di 4,8 g/die per 7 settimane riduce in modo significativo la glicemia a digiuno e la circonferenza vita; alla fine del trattamento i pazienti non rientravano più nei criteri per definire la sindrome metabolica [Tsai, et al. (2012)]. Nei pazienti con nuova diagnosi di diabete mellito di tipo II l'assunzione di 2 g/giorno di melone amaro ha dimostrato un modesto effetto ipoglicemizzante paragonato alla somministrazione di 1 g/giorno di metformina [Fuangchan, et al. (2011)], ma è risultato più efficace del rosiglitazone nella gestione complessiva del diabete mellito di tipo II [Huang, et al. (2011)]. L'associazione del melone amaro con altri nutraceutici, in particolare riso rosso fermentato, chlorella, proteine della soia e liquirizia, è stata valutata in un trial clinico che ha incluso soggetti affetti da sindrome metabolica, che hanno ricevuto il trattamento attivo o il placebo per 12 settimane: gli estratti della pianta hanno mostrato di essere efficaci nel ridurre il colesterolo LDL (3.4±0.7 to 2.7±0.5 mmol/L, P<0.001) e i trigliceridi (-0.5±0.8 vs -0.2±1.0 mmol/L, P= 0.039) oltre a migliorare i valori di pressione arteriosa [Lee, et al. (2012)]. La supplementazione con melone amaro sembra essere sicura, dal momento che non induce ipoglicemia acuta o altri effetti metabolici negativi in soggetti non diabetici [Kasbia, et al. (2009)].

## Berberina

La berberina è un estratto vegetale di sale di ammonio quaternario, che presenta un'attività ipocolesterolemizzante, ipoglicemizzante, antinfiammatoria e antipertensiva, ma una bassa biodisponibilità sistemica [Cicero, Ertek. (2009)]. Il suo meccanismo di azione si basa sulla stabilizzazione dell'mRNA del recettore epatico delle LDL e effetti modulatori su PPAR-gamma e alfa [Brusq, et al. (2006)], ma soprattutto sull'inibizione della trascrizione dell'mRNA codificante per la PCSK9, un enzima che facilita il distacco del recettore epatico delle LDL dalla superficie cellulare ai lisosomi dove viene degradato [Cameron, et al. (2008)]. I pazienti con dislipidemia mista, trattati con berberina, hanno sperimentato una riduzione media del 25% dei livelli di LDL e di trigliceridi, con dosi di 500-1500 mg/die [Zhang Y, et al. (2008); Yin, et al. (2008) 'a'; Dong, et al. (2013)]. La berberina presenta inoltre un effetto insulino-sensibilizzante paragonabile a quello della metformina, attraverso un meccanismo che coinvolge la proteina RPB-4 [Zhang W, et al. (2008)] e GLUT-1 [Kim, et al. (2007)], e un effetto insulintropico differente dalle sulfoniluree, attraverso l'aumento dell'espressione dell'mRNA del fattore HNF-4-alfa e dell'attività della glucochinasi [Wang, et al. (2008)]. Inoltre aumenta i livelli del peptide GLP-1, agendo direttamente sul pancreas [Yin, et al. (2008) 'b']. Le dosi standard di berberina (500-1000 mg/die) sono usualmente ben tollerate e sono rari gli effetti collaterali (soprattutto disturbi a livello gastrointestinale). Al contrario, dosi elevate (maggiori di 1000 mg/die) sono state associate a ipotensione arteriosa, dispnea, sintomi simil-influenzali, disturbi gastrointestinali, costipazione e danni cardiaci [Derosa, et al. (2012); Vuddanda, et al. (2010)]. I problemi principali riguardano le interazioni della berberina. Infatti spiazza la bilirubina dall'albumina in modo dieci volte maggiore rispetto al fenilbutazone, motivo per cui deve essere evitata in bambini con l'ittero e in donne in gravidanza [Chan E. (1993)]. La berberina spiazza anche il warfarin, il tiopentale e la tolbutamide dai loro siti di legame, aumentando i loro livelli plasmatici [Tan, et al. (2002)]. Allo stesso tempo, può aumentare marcatamente i livelli di ciclosporina A a causa dell'inibizione del citocromo P450 3A4 nel fegato, dell'inibizione della glicoproteina P nella parete intestinale e dell'aumento del tempo di svuotamento gastrico, che ne aumenta la biodisponibilità e ne diminuisce il metabolismo [Xin, et al. (2006)]. Di conseguenza la berberina non deve essere utilizzata in pazienti che assumono farmaci con uno stretto range terapeutico.



## Catechine e flavonoli del tè verde e del cacao

Il consumo di tè verde e del cacao può essere di beneficio in pazienti con sindrome metabolica. Infatti questi nutraceutici sono ricchi di agenti fitochimici, incluse le catechine e i fenoli, che hanno significative proprietà antiossidanti con evidenti benefici a livello cardiovascolare [USDA database for the flavonoid content of selected foods.; Grassi, et al. (2012)]. Gli studi su animali hanno mostrato che il tè verde riduce la pressione arteriosa inibendo l'attività della NADPH ossidasi e riducendo le specie reattive dell'ossigeno [Ihm, et al. (2012)]. Inoltre possiede un'attività ipocolesterolemizzante evidenziata in ratti dislipidemici, con una riduzione del 21% del colesterolo LDL e una riduzione del 13% dei trigliceridi. In ratti con ridotta tolleranza al glucosio si è osservata una riduzione della glicemia del 13%: se questi risultati fossero confermati nell'uomo, questa sarebbe un'ulteriore conferma dell'efficacia del tè verde in soggetti con sindrome metabolica [Yusaf, et al. (2014)]. Una meta analisi di 20 trials clinici randomizzati, con un totale di 1536 partecipanti, che hanno assunto regolarmente tè verde, ha mostrato una lieve riduzione della pressione arteriosa sistolica (MD: -1.94 mmHg; 95% CI: -2.95 to -0.93; I<sup>2</sup> = 8%; p = 0.0002), così come una riduzione moderata del colesterolo LDL (MD: -0.19 mmol / L; 95% CI: -0.3 to -0.09; I<sup>2</sup> = 70%; p = 0.0004) [Onakpoya, et al. (2014)]. Inoltre, l'estratto di tè verde ha mostrato un'azione nella riduzione dell'adipogenesi in pazienti con sindrome metabolica diminuendo l'espressione dei fattori di trascrizione C/EBP $\alpha$  e PPAR-gamma [Yang, et al. (2014)]. I flavonoidi del cacao sono i più studiati in campo clinico: in particolare è stato dimostrato che il



contenuto in flavonoli in alcune specie di cacao migliora la funzione endoteliale in soggetti sani e in pazienti ipertesi o con alterata tolleranza al glucosio, attraverso l'aumento della vasodilatazione flusso-mediata [Grassi, et al. (2008)]. Per quanto riguarda la pressione arteriosa, una recente meta-analisi di 20 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, che ha coinvolto un totale di 856 partecipanti per la maggior parte sani, ha rivelato un significativo effetto antipertensivo nei soggetti che hanno ricevuto 545 mg/die di flavonoli per un periodo compreso tra le 2 e le 8 settimane: la riduzione media della pressione arteriosa sistolica è stata di -2.77 mmHg (IC 95%: -4.72, -0.82;  $p = 0.005$ ), mentre la riduzione media della pressione diastolica è stata di -2.20 mmHg (IC 95%: -3.46, -0.93;  $p = 0.006$ ) [Ried, et al. (2012)]. Oltre agli effetti anti-ipertensivi, i flavonoli derivati dal cacao stimolano la termogenesi, la lipolisi e conseguentemente riducono il tessuto adiposo, con una diminuzione del peso corporeo, soprattutto in risposta a diete ad alto contenuto di grassi [Osakabe, et al. (2014)].

## Acidi grassi polinsaturi vegetali omega-3

L'azione ipocolesterolemizzante degli acidi grassi polinsaturi omega-3 è stata chiaramente dimostrata in numerosi trials clinici e meta-analisi, soprattutto per quanto riguarda l'acido alfa-linoleico e docosaesanoico [Wei, Jacobson. (2011)].

La frutta secca, le noci, i vegetali a foglia verde, i semi di lino e gli olii vegetali sono ricchi di acido alfa-linoleico, mentre alcune alghe sono costituite da acido docosaesanoico, in particolare la diatomea *Odontella aurita* [Mimouni, et al. (2012)]. Gli acidi grassi omega-3 stimolano la formazione di prostaglandine, inibiscono l'attività dell'enzima di conversione dell'angiotensina, riducono la formazione di angiotensina II e aumentano quella di ossido nitrico, infine inibiscono l'espressione del TGF-beta [Mohan, Das. (2001)]. L'acido alfa-linoleico sembra avere effetti benefici sulla sindrome metabolica e sul diabete di tipo II, grazie alla sua azione sulla colesterolemia,

sull'infiammazione, sull'ipertensione e sull'aggregazione piastrinica [Douglas. (2007)], tutte peculiarità che permettono un abbassamento del rischio di patologie cardiovascolari [Poudyal, et al. (2011)]. Gli effetti cardioprotettivi dell'acido alfa lipoico sono stati attribuiti al suo ruolo di precursore nella conversione in acido eicosapentanoico nel corpo [Salonen, et al. (1988); Djoussé, et al. (2005); Rajaram. (2014)]. In studi comparativi è stato confermato che gli acidi grassi monoinsaturi riducono la pressione arteriosa sistolica, i livelli di insulina, il colesterolo totale e LDL e il peso corporeo allo stesso modo, mentre l'acido alfa lipoico sembra avere un ruolo predominante nella riduzione dei trigliceridi plasmatici e della pressione arteriosa diastolica [Baxheinrich, et al. (2012)]; inoltre, l'acido docosaesanoico presenta una maggiore azione nella riduzione dei trigliceridi plasmatici, nell'aumento del colesterolo HDL e riduzione del LDL rispetto all'acido eicosapentanoico [Wei, Jacobson. (2011)]. Anche l'acido alfa lipoico presenta un moderato effetto ipocolesterolemizzante, ma di breve durata, e migliora la sensibilità insulinica in adulti dislipidemici [Bloedon, et al. (2008)]. Le dosi efficaci di omega-3 per ridurre la colesterolemia sono tra i 2 e i 4 g/giorno, che possono essere ottenuti solo attraverso una consistente supplementazione. L'assunzione di 4 g/giorno di acido alfa lipoico sembra avere effetti biologici paragonabili a quelli di 0.3 g/giorno di acidi grassi omega-3 a lunga catena: confrontando i risultati ottenuti si nota che l'acido eicosapentanoico e l'acido docosaesanoico producano effetti più rapidamente dell'acido alfa lipoico, ma allo stesso tempo quest'ultimo sembra essere più efficace nel lungo termine [Simopoulos. (2000)]. L'effetto ipotensivo risulta essere dose-dipendente, differente a seconda del grado di ipertensione [Cicero, et al. (2009) 'a']. I risultati suggeriscono quindi che una dieta ad alto contenuto di acido alfa lipoico possa essere una strategia efficace nella terapia di soggetti con la sindrome metabolica, ma i dati inerenti il dosaggio appropriato sono tuttora insufficienti per proporli come trattamento antipertensivo e ulteriori trials clinici sono necessari per confermare questi risultati [Sanders, et al. (2006)].



# STUDIO 3 FARMA

**Produzione conto terzi**, sia su nostre formulazioni che su indicazioni del cliente, curando l'**aspetto burocratico** per le notifiche al Ministero della Salute.

Possibilità di **personalizzare** il packaging.

Possibilità di ordinare anche **piccoli lotti**.

**Produzione**

**Personalizzazione**

**Anche piccoli lotti**

**Formulazioni nostre  
o del cliente**

studio**3**farma





## Alliina dell'aglio

L'alliina è una componente dell'aglio (*Allium sativum*), nota per le sue proprietà antidiabetiche, ipotensive, antinfiammatorie e ipocolesterolemizzanti, che suggeriscono il suo ruolo potenziale nella gestione della sindrome metabolica [Hosseini, Hosseinzadeh. (2015)]. L'effetto principale dell'estratto d'aglio si esplica nella riduzione della pressione arteriosa [Ried, Fakler. (2014)], grazie alla sua azione inibitoria sia sull'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) sia sui canali al calcio; inoltre causa un aumento dei livelli della bradichinina e dell'ossido nitrico, migliorando la compliance arteriosa [Butt, et al. (2009)]. In una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati con placebo, la riduzione media della pressione arteriosa sistolica è risultata essere di  $4.6 \pm 2.8$  mmHg; inoltre, nel sottogruppo di pazienti ipertesi è stata rilevata una riduzione media della pressione arteriosa sistolica di  $8.4 \pm 2.8$  mmHg e diastolica di  $7.3 \pm 1.5$  mmHg statisticamente significativi. Questi effetti sono risultati addittivi alla terapia farmacologica [Reid, et al. (2010)]. Per quanto riguarda il metabolismo lipidico, i dati ottenuti da differenti studi clinici mostrano che l'estratto d'aglio può agire in diversi modi, riducendo i livelli sierici di apolipoproteina B e aumentando il colesterolo HDL [Jung, et al. (2014)]. Per il controllo del peso corporeo, è stato dimostrato che l'assunzione di estratto di aglio invecchiato per 12 settimane è efficace nell'aumentare i livelli di adiponectina, una adipokina secreta dal tessuto adiposo il cui livello sierico è inversamente associato al peso corporeo e al rischio di patologie cardiovascolari [Gómez-Arbeláez, et al. (2013); Kumada, et al. (2003)]. Questo effetto è probabilmente legato a un effetto insulino-sensibilizzante, che nei pazienti diabetici riduce la glicemia a digiuno, la fruttosamina e i trigliceridi plasmatici [Sobenin, et al. (2008)].

## I peptidi della soia

La soia ha ricevuto un riconoscimento internazionale nel 2006 per la sua attività preventiva nei confronti del rischio cardiovascolare da parte dell'American Heart Association Nutrition Committee [Sacks, et al. (2006)]. In particolare, è stata esaltata la sua efficacia nella prevenzione del diabete e nel controllo del metabolismo lipidico, con una riduzione della sintesi delle LDL anche in soggetti con sindrome metabolica [Villegas, et al. (2008)].

Le proteine della soia riducono il rapporto insulina/glucagone, diminuendo la sintesi di LDL da parte del fegato [Davidson. (2008)] e aumentando l'espressione dei recettori per l'apolipoproteina B100 [Jones, et al. (2009)]. La riduzione delle LDL in risposta all'assunzione di soia è risultata tra il 7.9 % e il 10.3 % [Jenkins, et al. (2010)]. Inoltre la soia presenta un'azione antipertensiva e porta a una perdita di peso, dovuta al basso apporto calorico e alla capacità di indurre sazietà [Singh, et al. (2014)]. Grazie al contenuto di isoflavoni, presenta un'azione regolatoria sul metabolismo glucidico [Nanri, et al. (2010)]. Questi molteplici effetti rendono le proteine della soia un potenziale strumento nella prevenzione della sindrome metabolica, per il trattamento dei pazienti con valori borderline e per aumentare l'efficacia delle terapie mediche.

## La curcumina della *Curcuma longa*

La curcumina è ottenuta dalla pianta di *C. longa*: il suo principale costituente, la curcumina, è un polifenolo che deve la sua azione alla capacità di modulare numerosi pathways di trasmissione del segnale. La curcumina può agire favorevolmente su tutte le componenti della sindrome metabolica, inclusa l'insulino-resistenza, l'obesità, l'ipertrigliceridemia, la riduzione del colesterolo HDL e l'ipertensione arteriosa, prevenendone le complicanze, in particolare il diabete e i maggiori eventi cardiovascolari. Grazie alla sua azione antiossidante e antinfiammatoria, la curcumina può anche migliorare la disfunzione endoteliale, gli squilibri delle adipochine e l'iperuricemia, che spesso accompagnano la sindrome metabolica [Sahebkar. (2013)]. Inoltre, presenta un effetto ipoglicemizzante e insulinosensibilizzante: infatti è in grado di ridurre la glicemia plasmatica, riducendo la produzione di glucosio epatico e l'iperglicemia indotta dall'infiammazione, stimolando l'uptake di glucosio con la sovra-espressione di GLUT4, GLUT2 e GLUT3 e l'attivazione dell'AMP-chinasi, promuovendo l'attività del ligando di PPAR, stimolando la secrezione di insulina da parte del tessuto pancreatico, migliorando la funzionalità delle cellule pancreatiche e riducendo l'insulino-resistenza [Panahi, et al. (2014); Yao, et al. (2014)].

## Discussione

Le patologie cardiovascolari rappresentano ad oggi la causa primaria di mortalità e la principale causa di disabilità nei Paesi sviluppati. Nonostante ciò, siamo ancora lontani da raggiungere gli obiettivi di trattamento e di prevenzione primaria [Banegas, et al. (2011)]. È ormai noto che il passo fondamentale in termini di prevenzione e di rapporto costo/efficacia sia rappresentato da un cambiamento dello stile di vita, che comporti un aumento dell'attività fisica e un miglioramento delle abitudini dietetiche [Saha, et al. (2010); King, et al. (2011)]. La perdita di peso, considerata come riduzione del 7-10% del peso corporeo e un'attività fisica di moderata intensità (come camminare a passo veloce un'ora per 5-7 giorni/settimana), possono essere utili strumenti per ridurre la pressione arteriosa, il colesterolo LDL e la glicemia. È inoltre raccomandato di smettere di fumare. Tuttavia, i cambiamenti dello stile di vita sono spesso difficoltosi da seguire per lunghi periodi e alcuni fattori di rischio, in particolare la colesterolemia, sono relativamente resistenti ai cambiamenti delle abitudini dietetiche e dell'attività fisica [Cicero, et al. (2009) 'b']. Proprio per questo, un gran numero di nutraceutici è stato studiato per la loro supposta o dimostrata capacità di migliorare in sicurezza le componenti della sindrome metabolica nell'uomo (Tabella 1) [Davì, et al. (2010)]. Alcuni di essi possono agire simultaneamente su più componenti della sindrome metabolica, come gli acidi grassi omega-3, la berberina, lo psyllium e altre fibre solubili, la cannella, la banaba, il tè

verde e il cacao, l'aglio e il melone amaro [Figura 1]. Altri composti naturali, tra cui *Gymnema Silvestre*, *Crataegus Monogyna*, *Panax quinquefolium* e *Eugenia jambolana* hanno dimostrato di avere effetti positivi sul metabolismo del glucosio in piccoli studi clinici [Vasim, et al. (2012); Jie, et al. (2013)], ma l'efficacia sulle componenti della sindrome metabolica non sono ancora state investigate definitivamente. Oltre a questi, il consumo di succo di barbabietola è risultato efficace in pazienti ipertesi affetti da sindrome metabolica: infatti la barbabietola è nota per le sue proprietà antipertensive [Cicero, Colletti. (2015); William, et al. (2014)], dovute soprattutto alla presenza di nitrati inorganici, che sono responsabili della vasodilatazione delle arterie e dei vasi di resistenza [Coles, Clifton. (2012)]. È tuttavia importante valutare l'efficacia della barbabietola su tutte le componenti della sindrome metabolica e nuovi trials clinici stanno testando la sua azione sull'insulino-sensibilità. Tuttavia, nonostante l'importante ruolo che alcuni nutraceutici possono avere nella prevenzione e nel trattamento della sindrome metabolica, la maggior parte dei prodotti presenti in commercio non ha chiaramente dimostrato la sua efficacia a livello cardiometabolico. Le ragioni possono essere differenti, prime fra tutte la scarsa biodisponibilità (spesso neanche testata), la scarsa tollerabilità delle dosi efficaci, la breve durata degli studi, la bassa qualità della metodologia dei trials clinici.





## Conclusioni

La sindrome metabolica è una priorità medica in tutto il mondo, che richiede migliori strategie preventive e terapeutiche. Oltre ai farmaci tradizionali usati nei pazienti con forma severa, l'utilizzo di nutraceutici nel trattamento di soggetti con valori borderline può essere realmente utile per evitare la progressione della malattia così come per limitare gli effetti collaterali delle medicine. I fattori di rischio, in particolare l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, l'obesità e l'insulino-resistenza, sono tutti biologicamente correlati nello sviluppo della patologia e di conseguenza è necessario trattare tutti gli aspetti per aumentare l'efficacia della terapia. Oltre a questo, i pazienti con sindrome metabolica possono presentare pattern differenti e hanno bisogno di una terapia basata sul trattamento dei singoli fattori di rischio, motivo per cui una combinazione specifica di nutraceutici risulta essere molto importante in termini di efficacia.

Nonostante ci siano molti studi su singoli nutraceutici (Tabella 2), solo alcuni descrivono l'uso dei principi attivi su più componenti della sindrome metabolica e spesso sono di breve durata o di scarsa qualità nel metodo. Di conseguenza, sono necessari ulteriori trials clinici randomizzati ben progettati su un ampio ed eterogeneo gruppo di soggetti a rischio, al fine di valutare quali tra essi siano i migliori nutraceutici disponibili e per meglio comprendere il meccanismo d'azione di questi principi attivi da soli o in associazione (ed eventualmente possibili effetti additive e/o sinergici). È inoltre necessario tenere in considerazione il rapporto costo-efficacia e valutarne gli effetti e la sicurezza nel medio-lungo termine.

Chi fosse interessato alla bibliografia completa dell'articolo può richiederla via mail all'indirizzo [utifar@utifar.it](mailto:utifar@utifar.it) o contattare direttamente gli autori all'indirizzo [dott.alessandro.colletti@gmail.com](mailto:dott.alessandro.colletti@gmail.com).

### • TABELLA 1.

#### STUDI CLINICI SUI NUTRACEUTICI IN SOGGETTI CON METS: EVIDENCE BASED MEDICINE

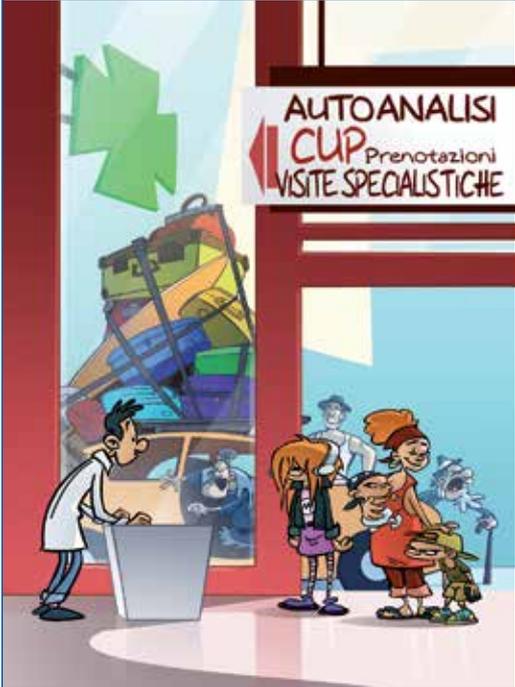
REFERENZA	INTERVENTO	PARTECIPANTI (N)	DURATA INTERVENTO	PARAMETRI RILEVATI	RISULTATI
<b>Vitamina C (acido ascorbico)</b>					
Dakhale et al. (2011)	Vitamina C (1 g/die) + metformina o placebo + metformina	Soggetti con diabete mellito tipo 2 (70)	12 settimane	HbA1c, glicemia a digiuno e post-prandiale,	Riduzione significativa di tutti i parametri.
<b>Vitamina E (α-tocoferolo)</b>					
The Heart Outcomes Prev. Evaluat. Study Invest. (2000)	Vitamina E (400 IU/die) o placebo confrontati con uno studio con ACE-inibitore(ramipril) o placebo	Soggetti ad alto rischio per patologie cardiovascolari, in particolare con patologie cardiovascolari o diabete in aggiunta ad un altro fattore di rischio. (9541)	4,5 anni	Eventi cardiovascolari maggiori	Apparentemente non efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare.
<b>Vitamina D</b>					
Pilz et al. (2015)	Vitamina D3 (2800 IU/die in gocce) o placebo	Soggetti ipertesi e con 25-OH vitamina D < 30 ng/mL (200)	8 settimane	Pressione arteriosa, trigliceridi, fattori di rischio cardiovascolare	Non ci sono stati effetti significativi sulla pressione arteriosa e sui fattori di rischio cardiovascolare. I trigliceridi sono aumentati in modo significativo.
Zhou et al. (2014)	Vitamina D3 (0.50 µg/die)	Soggetti con diabete mellito tipo 2 (164)	12 settimane	Circonferenza vita, BMI, glicemia e insulinemia a digiuno, HbA1C, HOMA-IR, insulino-resistenza	Miglioramento significativo in tutti i parametri.

REFERENZA	INTERVENTO	PARTECIPANTI (N)	DURATA INTERVENTO	PARAMETRI RILEVATI	RISULTATI
<b>Flavonoidi</b>					
Dower et al. (2015)	Epicatchine (100 mg/die), quercetina-3-glucoside (160 mg/die) o placebo	Soggetti con pressione arteriosa tra 125-160 mm Hg (37)	4 settimane	Funzione vascolare e parametri cardiometabolici.	Le epicatchine hanno migliorato l'insulinemia a digiuno e l'insulino-resistenza. Non ci sono stati altri risultati significativi né con la supplementazione con epicatchine né con la quercetina-3-glucoside.
West et al. (2014)	Gruppo attivo: 37 g/die di cioccolato amaro + 22 g/die di cacao (bevanda); Controllo: barretta di cioccolato a basso contenuto di flavonoli	Soggetti sovrappeso (30)	4 settimane	Rischio cardiovascolare e funzione endoteliale	Miglioramento della vasodilatazione e una riduzione significativo della rigidità arteriosa nelle donne.
Mink et al. (2007)	Assunzione di flavonoidi: 0.6–133.1 mg/die 133.2–201.8 mg/die 201.9–281.9 mg/die 282.0–425.2 mg/die 425.3–3524.4 mg/die	Donne in post-menopausa (34,489)	16 anni	Mortalità generale e per cause cardiovascolari	Ridotta mortalità generale e per cause cardiovascolari.
<b>Acidi grassi omega-3</b>					
Oh et al. (2014)	Omega-3 (1, 2 o 4 g/die) o placebo.	Soggetti sani e pazienti con sindrome metabolica, diabete mellito di tipo 2 (44)	2 mesi	Trigliceridi Insulino-sensibilità	Riduzione dei trigliceridi, miglioramento della vasodilatazione flusso-mediata. Non ci sono stati miglioramenti delle proteine di fase acuta e dell'insulino-sensibilità.
Farsi et al. (2014)	Omega-3 (4 g/die) o placebo	Pazienti con diabete mellito di tipo 2 (44)	10 settimane	Concentrazione degli acidi grassi non esterificati, insulino-sensibilità e insulino-resistenza, metabolismo glucidico e lipidico.	Miglioramento dell'insulino-sensibilità, diminuzione della concentrazione degli acidi grassi non esterificati.
<b>Magnesio</b>					
Rodríguez-Moran (2014)	MgCl <sub>2</sub> in soluzione al 5% (equivalente a 382 mg di magnesio) o placebo	Soggetti normopeso, metabolicamente obesi (47)	4 mesi	Pressione arteriosa, HOMA-IR, glicemia a digiuno, trigliceridi	Miglioramento del profilo metabolico e della pressione arteriosa.
<b>Acido α-lipoico</b>					
Huerta et al. (2015)	EPA (1.3 g/die), acido α-lipoico (0.3 g/die), EPA + acido α-lipoico (1.3 g/die + 0.3 g/die)	Donne sovrappeso/obese (174)	10 settimane	Peso corporeo, misure antropometriche	Perdita di peso.
<b>Fitoestrogeni</b>					
Acharjee (2015)	Gruppo attivo: dieta supplementata con 25 g di proteine della soia e 101 mg di isoflavoni. Controllo: dieta.	Donne post-menopausa (60)	8 settimane	Pressione arteriosa, livelli lipidici, molecole di adesione e markers infiammatori.	Nelle donne con sindrome metabolica significativa riduzione della pressione arteriosa diastolica, dei trigliceridi e della proteina C reattiva.
<b>Fibre dietetiche</b>					
Dall'Alba (2013)	Gomma guar parzialmente idrolizzata (10 g al giorno)	Pazienti con diabete mellito tipo 2 (44)	6 settimane	Fattori di rischio cardiovascolare	Riduzione della circonferenza vita, dell'HbA1c e dei trigliceridi plasmatici

# CalendariodellaSalute®

2017

...dal 1986 in Farmacia, solo per la Farmacia



SOLO IN FARMACIA

## CalendariodellaSalute®

2017

ESAMI CLINICI E TEST DIAGNOSTICI  
NEL CORSO DELLA VITA:  
CONSIGLI IN FARMACIA

Il primo,  
il più diffuso,  
il più richiesto dai cittadini,  
l'originale...  
sicuramente il più economico!

ESAMI CLINICI E TEST DIAGNOSTICI  
NEL CORSO DELLA VITA:  
CONSIGLI IN FARMACIA

I testi saranno curati dal  
Prof. Augusto Panà, Docente di Igiene  
presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia  
dell'Università di Tor Vergata di Roma.



“da tavolo  
triangolare”



“compatto  
da parete”

IN ALLEGATO A QUESTA RIVISTA IL DEPLIANT OFFERTA

Con il patrocinio di:



## CONTENITORE CalendariodellaSalute

Anche quest'anno potrete regalare il CalendariodellaSalute in una elegante confezione!!!

Il barattolo in latta, firmato Calendario della Salute, può contenere un calendario e una bottiglia, così da poter creare un regalo speciale per i vostri clienti più importanti!!! Sono disponibili 3 diverse colorazioni, per info e ordini [www.calendariodellasalute.it](http://www.calendariodellasalute.it) oppure 0861 59061

1,80 € cad.\*





• **TABELLA 2.**  
**NUTRACEUTICI: AZIONI SULLA SINDROME METABOLICA.**

Nutraceutici	Effetti sulla sindrome metabolica	Livello di evidenza
Fibre Psyllium	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-diabetico, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Gomma Guar	Ipocolesterolemizzante, insulino-sensibilizzante, anti-diabetico, anti-ipertensivo	TCR nell'uomo
Fibre del Fieno greco	Ipocolesterolemizzante, ipoglicemizzante	TCR nell'uomo
Chitosano	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-diabetico, anti-ipertensivo	TCR nell'uomo
Glucomannano	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-diabetico	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Cannella	Ipocolesterolemizzante, anti-diabetico, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Berberina	Ipocolesterolemizzante, insulino-sensibilizzante, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Acido corosolico	Ipocolesterolemizzante, anti-diabetico, anti-obesità	TCR nell'uomo
Carantina	Insulino-sensibilizzante, ipoglicemizzante, anti-obesità	TCR nell'uomo
Catechine e flavonoli	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Acidi grassi polinsaturi Omega-3	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, insulino-sensibilizzante, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Alliina dell'aglio	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-diabetico, insulino-sensibilizzante, anti-ipertensivo	Meta-analisi di TCR nell'uomo
Peptidi della soia	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, anti-diabetico, anti-ipertensivo	TCR nell'uomo
Curcumina della curcuma	Ipocolesterolemizzante, anti-obesità, ipoglicemizzante, insulino-sensibilizzante, anti-ipertensivo	TCR nell'uomo

TCR= trials clinici randomizzati