

NUTRACEUTICA: DEFINIZIONE, REGOLAMENTAZIONE E APPLICAZIONI

Nutraceuticals: definitions, European regulations and clinical applications

Angela Pirillo^{1,2}, Alberico Luigi Catapano^{2,3}

¹Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini Hospital, Cinisello Balsamo (MI)

²IRCCS Multimedica, Milano

³Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Keywords

Nutraceuticals
Botanicals
Nutritional claims
Health claims

Abstract

Nutraceuticals are "food, or parts of food, that provide medical or health benefits, including the prevention and treatment of disease" and include dietary supplements, botanicals, functional foods and active principles. Nutraceuticals have elements of both foods and medicinal products, but do not completely satisfy the requirements of either regime. Contrarily to drugs, nutraceuticals are used with therapeutic value even in the absence of clinical trials that prove their efficacy; in addition, the natural origin of a nutraceutical does not necessarily correlate with safety. Due to the increasing number of food or nutraceuticals reporting nutritional and health claims, the European Union has adopted the Regulation (EU) N° 1924/2006 on the use of nutritional and health claims made on foods, which applies in all EU Member State to protect consumers for misleading or false claims. Nutritional claims are defined as any claim which states, suggests or implies that a food has particular beneficial nutritional properties due to the presence, absence, increased or reduced levels of a particular nutrient or other substance, while health claim is any claim that states, suggests or implies that a relationship exists between a food category, a food or one of its constituents and health. Botanicals products are to date not well defined by this Regulation, due to their peculiarity, and to the fact that, despite the use of botanical food supplements has increased significantly, evidence for their efficacy and safety has not been always well documented. A discussion is ongoing about the possibility to recognize the value of tradition of use for botanicals.

Nutraceutical use is applicable in several health areas. Many studies have demonstrated that some nutraceuticals have positive effects in the area of atherosclerosis and cardiovascular diseases; among them red yeast rice, long-chain omega-3 fatty acids and berberine.

Introduzione

Un nutraceutico è, nella sua definizione originale, un alimento, o parte di un alimento con comprovati effetti benefici e protettivi sulla salute sia fisica che psicologica dell'individuo. Esistono diverse categorie di nutraceutici, che includono:

- a) supplementi della dieta compresi i prodotti botanici (*botanicals*) (es. vitamine, minerali, coenzima Q, carnitina, ginseng, Gingko Biloba, erba di San Giovanni);
- b) alimenti funzionali, cioè quegli alimenti che, in aggiunta al loro valore nutrizionale, contengono sostanze (generalmente non nutrienti) che interagiscono con una più funzioni fisiologiche dell'organismo esercitando effetti benefici sulla salute o di prevenzione in grado di esercitare un effetto benefico;
- c) nutraceutici veri e propri, ovvero i principi attivi che presentano attività terapeutica o di prevenzione. Questi ultimi derivano da alimenti, da piante o da fonti microbiche, e vengono utilizzati ad esempio per la prevenzione o la cura di patologie o, per rallentare il processo di invecchiamento. Possono essere assunti o introducendo nella dieta gli alimenti funzionali che li contengono o sotto forma di integratori alimentari (formulazioni liquide, compresse, capsule).

Corrispondenza: Angela Pirillo, Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini, Via M. Gorki, 50 - 20092 Cinisello Balsamo (MI). E-mail: angela.pirillo@guest.unimi.it

Regolamentazione

L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare è incaricata della valutazione del rischio e di elaborare pareri sulla base dei più recenti dati scientifici, con lo scopo di tutelare il consumatore

A differenza dei farmaci, i nutraceutici vengono talora utilizzati in terapia anche in assenza di validi studi clinici che ne possano comprovare l'efficacia, e spesso le proprietà salutistiche vengono dedotte da studi di piccola entità o non controllati. La derivazione naturale di un nutraceutico non rappresenta una caratteristica di innocuità, oltre che di efficacia terapeutica, a cui si aggiunge anche l'assenza di monitoraggio post-marketing che non permette di valutare l'insorgenza di effetti avversi correlati all'utilizzo di questi prodotti. Proprio per ovviare a queste problematiche, nel 2002 è stata istituita l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*European Food Safety Agency*, EFSA), con lo scopo di migliorare la sicurezza alimentare nell'Unione Europea, assicurando così un alto grado di protezione dei consumatori. È un organismo incaricato della valutazione del rischio, dell'elaborazione di pareri scientifici e consulenza specialistica basata sui dati più aggiornati per fornire una solida base all'attività legislativa europea nel campo della sicurezza alimentare.

Considerato il numero crescente di prodotti alimentari recanti indicazioni nutrizionali e sulla salute, per tutelare il consumatore, è stato adottato un regolamento (Regolamento (CE) N. 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006) che stabilisce a livello europeo regole per l'uso delle indicazioni nutrizionali (ovvero qualunque indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che un alimento abbia particolari proprietà nutrizionali benefiche), sulla salute (indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda l'esistenza di un rapporto tra una categoria di alimenti, un alimento o un suo componente e la salute) e sulla riduzione di un rischio di malattia (indicazione che affermi, suggerisca o sottintenda che il consumo di una categoria di alimenti, o di un alimento o di un suo componente riduce significativamente un fattore di rischio di sviluppo di una malattia) fornite sui prodotti alimentari (art. 2); tali indicazioni devono avere fondatezza scientifica (art. 6). L'applicazione di questo regolamento ha lo scopo di tutelare il consumatore, vietando ogni informazione falsa, ambigua o fuorviante, che generi un dubbio circa la sicurezza e/o l'adeguatezza nutrizionale di altri alimenti, che incoraggi o tolleri un consumo eccessivo di un determinato alimento, che affermi, suggerisca o sottintenda che una dieta varia ed equilibrata non possa fornire quantità adeguate di tutte le sostanze nutritive, o che faccia riferimento a variazioni delle funzioni corporee che potrebbero suscitare o sfruttare timori nel consumatore (art. 3). Il regolamento stabilisce inoltre (art. 5) che l'impiego di indicazioni nutrizionali e sulla salute è permesso solo se:

- a) è dimostrato che la presenza, l'assenza o il contenuto ridotto della sostanza in questione in un alimento o in una categoria di alimenti ha un effetto nutrizionale o fisiologico benefico, sulla base di dati scientifici;
- b) la sostanza è presente nel prodotto in quantità significativa tale da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato sulla base di dati scientifici, o al contrario, non è presente o è presente in quantità ridotta in modo da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato;
- c) la sostanza è presente in forma utilizzabile dall'organismo;
- d) la quantità di prodotto che può ragionevolmente essere consumato fornisce una quantità di sostanza tale da produrre l'effetto indicato.

Le indicazioni sulla salute sono consentite (art. 10) solo se viene riportata una dicitura relativa all'importanza di una dieta varia ed equilibrata, se viene indicata la quantità di alimento e la modalità di consumo necessarie per avere l'effetto benefico, se esiste un'eventuale indicazione rivolta a coloro che ne dovrebbero evitare il consumo e un'avvertenza per quei prodotti che, se consumati in eccesso, potrebbero costituire un rischio per la salute. Al contrario, non sono consentite indicazioni (art. 12) che suggeriscano che la salute potrebbe essere compromessa dal mancato consumo dell'alimento, o che facciano riferimento alla percentuale o all'entità della perdita di peso, o che si riferiscano al parere di un singolo medico od operatore sanitario, o di associazioni non contemplate dal Regolamento. Le indicazioni sulla riduzione dei rischi di malattia possono essere fornite solo in seguito ad autorizzazione secondo le procedure descritte nel Regolamento e comunque devono riportare una dicitura indicante che la malattia a cui si fa riferimento è dovuta a molteplici fattori di rischio e che intervenire su uno di questi può anche non determinare alcun effetto benefico (art. 14).

Le indicazioni nutrizionali e salutistiche devono essere veritiere, non ambigue o fuorvianti, e sono consentite solo se vengono rispettati i criteri stabiliti dall'attuale normativa

I botanicals sono sostanze o preparati vegetali che possono avere effetti benefici per la salute; è tuttora in corso una discussione relativa alla regolamentazione di tali prodotti

Un argomento a parte è rappresentato dai cosiddetti *botanicals*, ovvero sostanze e preparati vegetali che includono non solo piante, ma anche alghe, funghi, licheni e comprendono sia la pianta in toto o sue parti in forma non trattata (generalmente essiccati) sia preparati vegetali ottenuti sottoponendo l'ingrediente vegetale a vari tipi di trattamento, quali estrazione, distillazione, purificazione, fermentazione (Linee guida sulla documentazione a supporto dell'impiego di sostanze e preparati vegetali (*botanicals*) negli integratori alimentari di cui al DM 9 luglio 2012, Revisione maggio 2013). Si tratta di sostanze non nutritive ma con possibili valenze salutistiche che spesso vengono utilizzate in forma di integratori; tuttavia non esiste una lista di estratti vegetali armonizzata a livello europeo, mentre esistono liste di estratti vegetali ammessi e non ammessi nei singoli Stati Membri. Nel 2009 il comitato scientifico dell'EFSA ha sviluppato un approccio per la valutazione della sicurezza dei *botanicals* destinati ad essere impiegati negli integratori alimentari, fornendo criteri per stabilire l'ordine di valutazione della sicurezza di tali prodotti e compilando un compendio di prodotti botanici che contengono sostanze tossiche, psicotrope, che inducono dipendenza o che comunque possono destare dubbi circa la sicurezza del loro utilizzo [1]. Sono richieste una serie di informazioni per poter definire la sicurezza dei *botanicals*:

1. Dati tecnici: denominazione, parte della pianta utilizzata, origine geografica, condizioni di crescita e di raccolta; descrizione del processo di preparazione e trasformazione; composizione chimica; indicazioni degli effetti nutrizionali o biologici dei componenti attivi, e dell'assenza o presenza in quantità limitate di sostanze tossiche o indesiderate; concentrazione dei principali gruppi di costituenti presenti nella preparazione (aminoacidi, lipidi, polisaccaridi, oli volatili, polifenoli e altri); informazioni sulla quantità massima di possibili contaminanti; indicazione della stabilità del *botanical* ed eventuali informazioni circa le condizioni di conservazione ideali.
2. Informazioni sul prodotto finito: massima dose giornaliera consigliata, modalità di utilizzo, indicazione delle possibili interazioni con altri *botanicals*/alimenti/farmaci.
3. Dati tossicologici [1].

Rimane ad oggi in sospenso l'inquadramento delle indicazioni salutistiche per i *botanicals* da parte della Commissione Europea, che ha chiesto agli Stati Membri di pronunciarsi in merito al mantenimento del Regolamento (UE) 1924/2006, con creazione di un registro delle indicazioni ammesse per gli integratori a base vegetale sulla base del criterio dell'evidenza scientifica (come per il settore farmaceutico), oppure alla revisione di tale regolamento con riconoscimento della tradizione d'uso delle componenti vegetali contenute negli integratori. Questa situazione implica che i cosiddetti medicinali vegetali tradizionali, che hanno chiaramente attività farmacologica e che sono in commercio da molti anni (almeno 30, di cui almeno 15 all'interno dell'UE) possono continuare a riportare le indicazioni salutistiche basate sulla lunga tradizione d'uso, secondo la Direttiva 2004/24/CE, che indicava una procedura semplificata per la loro registrazione e autorizzazione entro il 30 aprile 2011; oltre tale data, non è stato più possibile registrare e immettere nel mercato UE medicinali vegetali, e i nuovi *botanicals*, se soddisfano la legislazione alimentare applicabile, possono essere classificati come integratori alimentari e rientrano nel Regolamento (UE) N. 1924/2006.

Esempi di nutraceutici e loro applicazioni

Nutraceutici ed alimenti funzionali nel trattamento delle dislipidemie

La dislipidemia è una condizione clinica in cui sono presenti alterazioni dei livelli plasmatici di lipidi, in particolare trigliceridi (TG), colesterolo-LDL (C-LDL) e colesterolo-HDL (C-HDL) e rappresenta un fattore di rischio importante per le malattie cardiovascolari [2-4]. Numerosi farmaci sono in grado di correggere queste alterazioni del profilo lipidico (statine, fibrati, niacina, ecc.); tuttavia, c'è un crescente interesse nell'utilizzo di prodotti naturali in grado di intervenire su questi parametri in modo significativamente rilevante.

Riso rosso fermentato

Questo prodotto è ottenuto dalla fermentazione del comune riso ad opera del lievito *Monascus purpureus* (o lievito rosso); l'interesse scientifico è correlato all'arricchimento

mento, in seguito a fermentazione, in sostanze chiamate monacoline a cui è stata riconosciuta attività ipocolesterolemizzante [5]; la principale (75-90% del contenuto in monacoline) è la monacolina K, nota anche come lovastatina che agisce inibendo l'attività dell'enzima HMG-CoA reduttasi e la biosintesi del colesterolo [6]. Un recente studio ha dimostrato che la biodisponibilità orale della lovastatina assunta in forma di prodotti di riso rosso fermentato è significativamente maggiore rispetto a quella assunta in forma di compresse [7]. Una metanalisi che ha analizzato 13 studi clinici randomizzati e controllati con placebo ha evidenziato che in pazienti dislipidemici il riso rosso fermentato induce una significativa riduzione del colesterolo totale (-0,97 mmol/L; -37,5 mg/mL), C-LDL (-0,87 mmol/L; -33,6 mg/dL) e TG (-0,23 mmol/L; -20,3 mg/dL) rispetto al trattamento con placebo [8]. Non sono state evidenziate alterazioni rilevanti nei livelli degli enzimi epatici, creatinina e creatina chinasi, indicando che non c'è stata variazione nella funzionalità epatica, renale o muscolare, così come non vi è stata alterazione dei livelli di glicemia [8]. Questi risultati suggeriscono il riso rosso fermentato come una possibile efficace e sicura alternativa nel trattamento dei pazienti dislipidemici, soprattutto per quei soggetti che presentano intolleranza alle statine: uno studio randomizzato ha infatti mostrato una significativa riduzione dei livelli di colesterolo totale (-21,4% a 12 settimane e -14,9% a 24 settimane) e C-LDL (-27,3% a 12 settimane e -21,3% a 24 settimane), con dei livelli significativamente più bassi rispetto a quelli riportati nel gruppo placebo e senza riportare eventi avversi comuni alle terapie con statine quali dolore muscolare e aumento dei livelli di creatina chinasi [9]. Risultati simili sono stati riportati anche in altri studi [10, 11]. Nonostante affermi che l'alimento in sé, cioè il riso rosso fermentato, non sia sufficientemente caratterizzato in relazione all'effetto ipocolesterolemizzante, nel 2011 l'EFSA ha dato parere favorevole sull'indicazione salutistica che l'uso della monacolina K da preparazione di riso rosso fermentato contribuisce al mantenimento dei normali livelli di C-LDL in soggetti adulti della popolazione generale, a condizione che vengano consumati 10 mg/die di monacolina K da riso rosso fermentato per poter ottenere l'effetto indicato ([Regolamento \(UE\) N. 212/2014 della Commissione del 6 marzo 2014](#)) [12]. Il parere positivo deriva dalla consistenza del materiale fornito che prova una relazione causa-effetto tra il consumo di monacolina K da riso rosso fermentato e il mantenimento dei normali livelli plasmatici di C-LDL [12]. Questo regolamento definisce anche la quantità massima di citrinina, metabolita prodotto durante la fermentazione con attività nefrotossica [13], che può essere presente in alcuni preparati di riso rosso fermentato per garantire che l'eventuale esposizione rimanga notevolmente inferiore al livello indicato per la nefrotossicità.

Acidi grassi polinsaturi Omega-3

Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 a lunga catena, che includono acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), di origine animale, e acido α -linolenico (ALA), di origine vegetale, sono acidi grassi introdotti con la dieta che vantano una serie di proprietà benefiche sulla salute; infatti sono componenti delle membrane cellulari, hanno un ruolo anti-infiammatorio e sono essenziali per il normale sviluppo del feto e nei processi di invecchiamento; inoltre sono precursori di molti mediatori lipidici che svolgono ruoli importanti nella prevenzione o nel trattamento di malattie [14]. Molti studi hanno evidenziato una correlazione positiva tra consumo di omega-3 e riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare così come di altre patologie, inclusi diabete, ipertensione, cancro. EPA e DHA sono assunti prevalentemente col consumo di pesce e olio di pesce; di conseguenza, individui che seguono diete particolari (vegani e vegetariani) possono presentare carenze importanti di omega-3 [15, 16]. Una meta-analisi condotta su 17 studi di coorte con 315.812 partecipanti e un follow-up medio di 15,9 anni ha rivelato che il consumo ridotto (1 porzione a settimana) o moderato (2-4 porzioni a settimana) ha effetti benefici significativi in termini di prevenzione della mortalità per malattia coronarica [17]; l'analisi dell'effetto dose-risposta ha indicato che ogni 15 g di pesce in più al giorno riduce il rischio di mortalità per malattia coronarica del 6% [17]. Gli omega-3 sembrano avere effetti positivi su diversi fattori di rischio cardiovascolare, tra cui i livelli di lipidi plasmatici, in particolare i livelli di TG, pressione arteriosa, mediatori di infiammazione, elasticità delle arterie

[18-20]. Sembrano esistere differenze tra gli omega-3 di origine animale e vegetale, dato che EPA e DHA riducono i livelli di TG in modo dose-dipendente, mentre ALA non ha questo effetto, neppure a concentrazioni elevate [18]; allo stesso modo EPA e DHA riducono la pressione arteriosa, mentre ALA non ha effetto [18]. Tuttavia, l'evidenza suggerisce un effetto cardiovascolare positivo anche per ALA, anche se sono necessari studi clinici randomizzati per confermare queste evidenze [21]. EPA e DHA, forniti sia come alimento sia come supplemento per almeno 6 mesi riducono gli eventi cardiovascolari del 10%, morte cardiaca del 9% ed eventi coronarici del 18%, con un trend di riduzione anche della mortalità totale [22]; alcuni studi hanno però riportato dati contrastanti [18, 23].

Considerando i risultati ottenuti in numerosi studi, l'EFSA ha approvato alcune indicazioni sulla salute consentite relative agli omega-3 (Regolamento (UE) n° 432/2012 della Commissione del 16 maggio 2012; Regolamento UE n° 536/2013 della Commissione dell'11 giugno 2013), in particolare:

- EPA/DHA: "EPA e DHA contribuiscono alla normale funzione cardiaca"; questa indicazione può essere utilizzata solo per alimenti che siano almeno una fonte di EPA e DHA, accompagnata dall'indicazione che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 250 mg di EPA e DHA [24].
- DHA: "DHA contribuisce al mantenimento di livelli normali di TG nel sangue": può essere usato solo per alimenti che forniscano un apporto giornaliero di 2 g di DHA e che contenga DHA ed EPA, con l'indicazione che tale effetto si ottiene con l'assunzione giornaliera di 2 g al giorno di DHA; in caso di integratori o alimenti arricchiti deve essere riportata l'indicazione di non superare la dose di 5g al giorno di combinazioni di EPA e DHA [25].
- DHA/EPA: "DHA e EPA contribuiscono al mantenimento di livelli normali di TG nel sangue. Questa indicazione può essere impiegata solo per un alimento che fornisca un apporto giornaliero di 2 g di EPA e di DHA. L'indicazione va accompagnata dall'informazione al consumatore che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 2 g di EPA e di DHA [24].
- DHA/EPA: "DHA ed EPA contribuiscono al mantenimento di una normale pressione sanguigna"; Questa indicazione può essere impiegata solo per alimenti che forniscano un apporto quotidiano di 3 g della combinazione EPA e DHA, riportando che l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 3 g di EPA e di DHA. In caso di integratori o alimenti arricchiti deve essere riportata l'indicazione di non superare la dose giornaliera di 5 g della combinazione EPA/DHA [26].
- DHA: "DHA contribuisce al mantenimento della normale funzione cerebrale" e "DHA contribuisce al mantenimento della capacità visiva normale"; queste indicazioni possono essere usate solo per alimenti che contengano almeno 40 mg di DHA per 100 g e 100 Kcal e indicando che gli effetti benefici si ottengono con l'assunzione giornaliera di 250 mg di DHA [25].

Berberina

La berberina (BBR) è un alcaloide isochinolinico presente in molte piante della famiglia del genere *Berberis* e in altre specie [27], e possiede numerose proprietà farmacologiche, tra cui attività anti-microbica, anti-tumorale, immuno-modulatrice, ipocolesterolemizzante e ipoglicemizzante [27]; in aggiunta, BBR sembra avere effetti benefici sul sistema cardiovascolare, dovuti ad attività vaso-rilassante e ipotensiva, così come alla capacità di prevenire scompenso cardiaco congestizio, ipertrofia cardiaca e aritmia [27]. Elevati livelli di C-LDL rappresentano uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare e numerosi studi clinici hanno dimostrato che ridurre i livelli di colesterolo riduce significativamente il rischio cardiovascolare [28]. Le statine rappresentano la classe di farmaci più utilizzati per la modulazione dei livelli plasmatici di C-LDL e per la prevenzione primaria e secondaria di eventi cardiovascolari, sia in monoterapia che in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti [28]. Tuttavia, una percentuale piuttosto elevata di soggetti in trattamento con statine, stimata tra il 10-15%, manifesta intolleranza a questa classe di farmaci, legata prevalentemente a problemi muscolari, che rende spesso necessaria la loro sospensione e la scelta di farmaci alternativi che possano efficacemente ridurre i livelli di C-LDL [Pirillo A, Catapano AL,

Curr Cardiol Rep, 2014, submitted].

Le statine agiscono bloccando la sintesi endogena del colesterolo, risultando così nell'aumento dell'espressione del recettore LDL (LDLR) nel fegato e riduzione della concentrazione plasmatica delle LDL. Anche la berberina è in grado di aumentare i livelli epatici del LDLR [29], tramite un meccanismo di stabilizzazione dell'RNA messaggero, e, in aggiunta, modula negativamente l'espressione di PCSK9 (*pro-protein-convertase-subtilisin-kexin-9*) [30, 31], un inibitore fisiologico del LDLR che agisce promuovendone la degradazione intracellulare [32]. Al contrario, le statine aumentano l'espressione di PCSK9 [33, 34], il che potrebbe ridurre l'effetto globale delle statine stesse. Quando dati in combinazione, berberina e statina inducono l'espressione di LDLR in modo maggiore rispetto ai singoli trattamenti [30], suggerendo che la berberina potrebbe essere un efficace supplemento alle statine.

Una recente metanalisi ha mostrato che la somministrazione di berberina riduce significativamente i livelli plasmatici di colesterolo totale, C-LDL, TG, e aumenta i livelli di C-HDL [35]. Questa stessa meta-analisi ha confermato l'assenza di effetti collaterali rilevanti, suggerendo che la berberina potrebbe avere effetti benefici nel controllo dei livelli lipidici plasmatici [35].

Spesso la berberina viene usata in combinazione con altri prodotti naturali ad attività ipocolesterolemizzanti, quali riso rosso fermentato e policosanolo; queste combinazioni nutraceutiche riducono i livelli di colesterolo totale e C-LDL e aumentano la funzionalità endoteliale rispetto al trattamento con placebo [36]; inoltre, in soggetti con insulino-resistenza, la combinazione nutraceutica riduce l'indice di resistenza insulinica HOMA e aumenta la sensibilità all'insulina stessa [36, 37].

L'uso della berberina nel trattamento di pazienti diabetici ha dato risultati positivi: una meta-analisi ha confermato l'attività ipoglicemizzante, con riduzione della glicemia a digiuno e dei livelli di emoglobina glicata, oltre a un miglioramento del profilo lipidico [38]. L'effetto ipoglicemizzante è dovuto alla capacità della berberina di attivare la proteina chinasi AMP dipendente (AMPK) nel tessuto adiposo e muscolare (effetto analogo a quello della metformina), aumentando l'assorbimento e il consumo di glucosio [39, 40]. Quando paragonato all'effetto della metformina, berberina induce una riduzione della glicemia comparabile, associato però a un miglioramento del quadro lipidico, effetto che con la metformina non è apprezzabile [41].

Poiché la berberina ha una ridotta biodisponibilità (<5%), dovuta all'attività di trasportatori di membrana (tra cui la glicoproteina-P) che trasportano berberina fuori dalla cellula riducendone l'assorbimento [42-44], per aumentarne la biodisponibilità è stata messa a punto una formulazione contenente berberina in combinazione con silimarina, un inibitore della glicoproteina-P. Questa combinazione è stata aggiunta alla terapia ipoglicemizzante orale di pazienti con diabete di tipo 2 con controllo glicemico sub-ottimale, determinando una riduzione significativa dei parametri glicemici (emoglobina glicata, insulina basale, HOMA-IR) e lipidici (colesterolo totale, C-LDL, TG) [45]. Se comparata con il trattamento con sola berberina, entrambi i trattamenti hanno migliorato il profilo lipidico e i livelli di glucosio a digiuno, ma la combinazione con silimarina è risultata più efficiente nel ridurre l'emoglobina glicata [46]. In soggetti dislipidemici, questa combinazione riduce colesterolo totale, C-LDL, TG e aumenta C-HDL; quando la somministrazione della combinazione è stata sospesa, il profilo lipidico è risultato peggiorato, per migliorare nuovamente alla reintroduzione del nutraceutico [47]. Infine, in soggetti dislipidemici in sovrappeso, questa combinazione nutraceutica migliora il profilo lipidico, l'insulino-resistenza e i livelli di adipocitochine [48]. Queste evidenze sperimentali, associate all'assenza di particolari importanti effetti collaterali, suggeriscono l'utilizzo della berberina nel trattamento di ipercolesterolemia e diabete, soprattutto in quei pazienti che abbiano mostrato un'intolleranza alle statine.

Conclusioni

Molti studi hanno fornito evidenze sostanziali del beneficio indotto da alcuni nutraceutici in particolari aree della salute umana, a cominciare dall'area cardiovascolare, come descritto negli studi sopra riportati, a cui si possono aggiungere altri esempi di nutraceutici con attività positiva stabilita da studi clinici. Queste evidenze scientifiche

avvallano l'ipotesi che la nutrizione può effettivamente avere degli effetti positivi sulla salute dell'uomo e aprono il campo a futuri studi clinici per ampliare le conoscenze in questo settore.

Bibliografia

- [1] Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *EFSA Journal*. 2009; 7:1249.
- [2] Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384:626-35.
- [3] Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014; 384:618-25.
- [4] Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014; 384:607-17.
- [5] Lin YL, Wang TH, Lee MH, et al. Biologically active components and nutraceuticals in the *Monascus*-fermented rice: a review. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2008; 77:965-73.
- [6] Endo A, Monacolin K. A new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot. (Tokyo)* 1979; 32:852-4.
- [7] Chen CH, Yang JC, Uang YS, et al. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm*. 2013; 444:18-24.
- [8] Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014; 9:e98611.
- [9] Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150:830-9, W147-9.
- [10] Venero CV, Venero JV, Wortham DC, et al. Lipid-lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J Cardiol*. 2010; 105:664-6.
- [11] Halbert SC, French B, Gordon RY, et al. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol*. 2010; 105:198-204.
- [12] 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; 9:2304.
- [13] Ostry V, Malir F, Ruprich J. Producers and important dietary sources of ochratoxin A and citrinin. *Toxins. (Basel)* 2013; 5:1574-86.
- [14] Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr*. 2012; 3:1-7.
- [15] Rosell MS, Lloyd-Wright Z, Appleby PN, et al. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:327-34.
- [16] Welch AA, Shakya-Shrestha S, Lentjes MA, et al. Dietary intake and status of n-3 polyunsaturated fatty acids in a population of fish-eating and non-fish-eating meat-eaters, vegetarians, and vegans and the product-precursor ratio [corrected] of alpha-linolenic acid to long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: results from the EPIC-Norfolk cohort. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92:1040-51.
- [17] Zheng J, Huang T, Yu Y, et al. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr*. 2011; 15:725-37.
- [18] Sanders TA. Plant compared with marine n-3 fatty acid effects on cardiovascular risk factors and outcomes: what is the verdict? *Am J Clin Nutr*. 2014; 100:453S-58S.
- [19] Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia. *Atheroscler Suppl*. 2013; 14:237-42.
- [20] Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol*. 2013; 170:S16-20.
- [21] Fleming JA, Kris-Etherton PM. The Evidence for alpha-Linolenic Acid and Cardiovascular Disease Benefits: Comparisons with Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid. *Adv Nutr*. 2014; 5:863S-76S.
- [22] Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, et al. Long chain omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a systematic review. *Br J Nutr*. 2012; 107 Suppl 2:S201-13.
- [23] Marchioli R, Levantisi G. n-3 PUFAs in cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2013; 170:S33-8.
- [24] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), docosapentaenoic acid (DPA) and maintenance of normal cardiac function (ID 504, 506, 516, 527, 538, 703, 1128, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 566), maintenance of normal blood pressure (ID 506, 516, 703, 1317, 1324), maintenance of normal blood HDL-cholesterol concentrations (ID 506), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 506, 527, 538, 1317, 1324, 1325), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 527, 538, 1317, 1325, 4689), protection of the skin from photo-oxidative (UV-induced) damage (ID 530), improved absorption of EPA and DHA (ID 522, 523), contribution to the normal function of the immune system by decreasing the levels of eicosanoids, arachidonic acid-derived mediators and pro-inflammatory cytokines (ID 520, 2914), and "immunomodulating agent" (4690) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2010; 8:1796.
- [25] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to docosahexaenoic acid (DHA) and maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 533, 691, 3150), protection of blood lipids from oxidative damage (ID 630), contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 629), brain, eye and nerve development (ID 627, 689, 704, 742, 3148, 3151), maintenance of normal brain function (ID 565, 626, 631, 689, 690, 704, 742, 3148, 3151), maintenance of normal vision (ID 627, 632, 743, 3149) and maintenance of normal spermatozoa motility (ID 628) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2010; 8:1734.
- [26] Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA and maintenance of normal blood pressure (ID 502), maintenance of normal HDL-cholesterol concentrations (ID 515), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 517), maintenance of normal LDL-cholesterol concentrations (ID 528, 698) and maintenance of joints (ID 503, 505, 507, 511, 518, 524, 526, 535, 537) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2009; 7:1263.
- [27] Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytother Res*. 2008; 22:999-1012.
- [28] Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217:3-46.
- [29] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat*

- Med. 2004; 10:1344-51.
- [30] Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA, et al. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis*. 2008; 201:266-73.
 - [31] Li H, Dong B, Park SW, et al. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem*. 2009; 284:28885-95.
 - [32] Lambert G, Charlton F, Rye KA, et al. Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis*. 2009; 203:1-7.
 - [33] Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24:1454-9.
 - [34] Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res*. 2008; 49:394-8.
 - [35] Dong H, Zhao Y, Zhao L, et al. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Planta Med* 2013; 79:437-46.
 - [36] Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, et al. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:656-61.
 - [37] Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, et al. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanols) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther*. 2011; 28:1105-13.
 - [38] Dong H, Wang N, Zhao L, et al. Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012:591654.
 - [39] Yin J, Gao Z, Liu D, et al. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008; 294:E148-56.
 - [40] Chen C, Zhang Y, Huang C. Berberine inhibits PTP1B activity and mimics insulin action. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 397:543-7.
 - [41] Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008; 57:712-7.
 - [42] Maeng HJ, Yoo HJ, Kim IW, et al. P-glycoprotein-mediated transport of berberine across Caco-2 cell monolayers. *J Pharm Sci*. 2002; 91:2614-21.
 - [43] Shitan N, Tanaka M, Terai K, et al. Human MDR1 and MRP1 recognize berberine as their transport substrate. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007; 71:242-5.
 - [44] Pan GY, Wang GJ, Liu XD, et al. The involvement of P-glycoprotein in berberine absorption. *Pharmacol Toxicol*. 2002; 91:193-7.
 - [45] Di Pierro F, Villanova N, Agostini F, et al. Pilot study on the additive effects of berberine and oral type 2 diabetes agents for patients with suboptimal glycemic control. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012; 5:213-7.
 - [46] Di Pierro F, Putignano P, Villanova N, et al. Preliminary study about the possible glycemic clinical advantage in using a fixed combination of *Berberis aristata* and *Silybum marianum* standardized extracts versus only *Berberis aristata* in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol*. 2013; 5:167-74.
 - [47] Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, et al. *Berberis aristata*/*Silybum marianum* fixed combination on lipid profile and insulin secretion in dyslipidemic patients. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13: 1495-506.
 - [48] Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, et al. Effects of *Berberis aristata*/*Silybum marianum* association on metabolic parameters and adipocytokines in overweight dyslipidemic patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013; 27:717-28.