

# NUOVE SOLUZIONI NATURALI PER IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE

La dislipidemia è un disordine metabolico molto diffuso basato su un'alterazione della quantità di lipoproteine presenti nel sangue; la forma più comune di dislipidemia è l'iperlipidemia, termine utilizzato per indicare l'aumento dei livelli ematici di uno o più grassi, per lo più colesterolo e trigliceridi.

L'ipercolesterolemia, caratterizzata da un'eccessiva concentrazione di colesterolo nel sangue, rappresenta un importante fattore di rischio per le patologie cardiovascolari.

I farmaci più utilizzati per il trattamento dell'ipercolesterolemia moderata/severa, sono le **statine**, che rallentano la produzione di colesterolo LDL detto anche "colesterolo cattivo" e incrementano la capacità del fegato di eliminare il colesterolo già in circolo nel sangue.

Le statine sono inibitori dell'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMGCoA) e, sebbene siano generalmente ben tollerate, alcuni pazienti manifestano eventi avversi durante il trattamento, come aumento del livello degli enzimi epatici, sintomi gastrointestinali e mialgie che includono dolori e debolezza muscolare. Tra gli eventi avversi gravi ci sono anche miositi (livelli elevati di creatina fosfochinasi) e rhabdomiolisi, considerate complicazioni importanti della terapia.

Proprio per gli effetti collaterali che possono generare, le statine devono essere assunte sotto stretto controllo medico e solo se il paziente rientra nelle categorie riportate dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Negli ultimi 10 anni, le possibilità di intervento nelle iperlipidemie si sono ampliate con l'uso di nutraceutici o integratori alimentari, il cui impiego da parte della popolazione è in continua crescita. Tali prodotti sono prescritti dal medico in caso di ipercolesterolemia borderline caratterizzata da valori di colesterolo totale tra 200 e 239 mg/dl e di colesterolo LDL tra 130 e 159 mg/dl.

Gli integratori per l'ipercolesterolemia attualmente disponibili sul mercato nazionale sono: fitosteroli, integratori a base di "riso rosso fermentato", beta-glucano e berberina. Bisogna però sottolineare che molti di questi prodotti non sono privi né di interazioni con altre terapie farmacologiche eventualmente in corso, né di effetti collaterali.

Un esempio è il riso rosso fermentato (*Red Yeast Rice*, o RYR), molto popolare nel nostro Paese. Il RYR è il prodotto purificato dell'attività di un fungo, il *Monascus Purpureus* che, fermentando il riso, produce un pigmento rosso e una famiglia di molecole ad attività inibitoria sulla sintesi epatica del colesterolo, tra cui prevale la **monacolina K**.

Chimicamente simile alla lovastatina, la monacolina K inibisce l'attività dell'enzima chia-

ve nella sintesi del colesterolo, l'HMGCoA reduttasi.

Gli integratori a base di riso rosso fermentato sono molto utilizzati in quanto sembrano caratterizzati da un migliore profilo di sicurezza rispetto alle statine, che si tradurrebbe anche in una maggiore compliance del paziente.

**È tuttavia possibile che tale maggiore tollerabilità rispetto alla lovastatina sia attribuibile ai bassi livelli di principio attivo (da 3 a 10 mg) presente negli integratori disponibili in Italia.**

Uno studio dell'Università La Sapienza di Roma ha analizzato le reazioni avverse attribuite ad integratori a base di riso rosso fermentato.

L'articolo pubblicato nel 2017 su "*British Journal of Clinical Pharmacology*" ha analizzato 1261 segnalazioni di reazioni avverse sospette, dal 2002 al 2015, di cui 55 segnalazioni riguardavano reazioni avverse manifestate con integratori a base di riso rosso fermentato. Le reazioni avverse consistevano in mialgia e/o aumento di creatina fosfochinasi (19), rhabdomiolisi (1), danno epatico (10), reazioni gastrointestinali (12), reazioni cutanee (9) e altre reazioni (4). Le donne erano coinvolte nel 70% dei casi. In 13 casi, la reazione ha richiesto ricovero ospedaliero.

La valutazione caso per caso eseguita in questo studio ha evidenziato le miopatie e il danno epatico come potenziali problemi legati alla sicurezza di questi integratori, suggerendo che il riso rosso fermentato possa in realtà avere un profilo di safety simile alle statine. La percentuale di segnalazioni di eventi gravi (27%), il tempo relativamente rapido di insorgenza e la mancanza di farmaci concomitanti/predisponenti in molti dei casi analizzati, dimostrano che occorre un monitoraggio continuo degli integratori alimentari a base di riso rosso fermentato per definire più chiaramente il loro profilo di safety.

Recentemente è stato messo in commercio un nuovo prodotto a base di silimarina, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 e selenometionina (Medronys epato®). Si tratta di un integratore alimentare completamente naturale, i cui componenti agiscono in sinergia a livello epatico sulla sintesi del colesterolo endogeno. L'azione dei singoli componenti ha documentata efficacia nel ridurre i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi senza effetti collaterali.

Gli effetti che gli attivi sembrano avere sul colesterolo hanno, come razionale ipotizzabile, l'azione diretta ed indiretta sulla funzionalità epatica. Un'alterazione metabolica epatica, anche se non visualizzabile diagnosticamente, ha i suoi effetti indiretti nell'alterare l'equilibrio dinamico del metabolismo del colesterolo, con la conseguenza di modificare i normali livelli lipidici ematici e causare dislipidemie.

Numerosi studi clinici dimostrano che silima-

rina, vitamine C ed E, CoQ10 e Selenometionina, contenuti in Medronys epato® da soli o in associazione, riducono i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.

La **silimarina** in particolare è nota per le sue proprietà epatoprotettive, riduce la perossidazione lipidica delle LDL, agendo come antiossidante attraverso la distruzione dei radicali liberi che possono danneggiare le cellule esposte alle tossine.

In pazienti con diabete di tipo II, il trattamento con silimarina per 4 mesi ha portato ad una riduzione del colesterolo totale e colesterolo LDL del 12% e ad una riduzione dei trigliceridi del 26%.<sup>(7)</sup> L'associazione di silimarina a selenometionina riduce colesterolo totale e colesterolo LDL fino a circa il 20%, mostrando l'attività sinergica dei due componenti. Il trattamento con silibina (principale costituente della silimarina) per 6 mesi ha dimostrato di abbassare i livelli di trigliceridi del 40% rispetto all'inizio del trattamento.

Altro componente importante è il **coenzima Q10** contenuto in Medronys epato, che ha una nota ed importante attività antiossidante e in particolare previene la perossidazione dei lipidi di membrana, fenomeno che ha un ruolo chiave nella patogenesi dell'aterosclerosi. Con l'età si manifesta un deficit di coenzima Q10 che può risultare ancora maggiore in caso di utilizzo di alcuni farmaci inibitori della HMG-CoA reduttasi, tra cui le statine. Le statine infatti riducono i livelli di colesterolo ma anche i livelli di Coenzima Q10 fino al 40%.

Uno studio condotto su 53 volontari sani ha valutato l'effetto di una supplementazione a base di CoQ10 sui livelli di colesterolo LDL. Dopo due settimane di trattamento con coenzima Q10 si è evidenziata una riduzione del 12,7% del colesterolo LDL nel sangue.

L'associazione di **coenzima Q10 e vitamina E**, somministrata per 3 mesi a 40 soggetti con lieve ipercolesterolemia ha dimostrato avere una forte attività antiossidante con aumento della resistenza all'ossidazione delle LDL responsabile del danno endoteliale oltre che una riduzione dei livelli di trigliceridi nel sangue del 17%.

Di particolare importanza è la possibilità di associare il coenzima Q10 alle statine riducendo l'intensità del dolore muscolare indotto dall'uso delle statine, come dimostrato da uno studio dal titolo "*Coenzyme Q10 Supplementation Decreases Statin-Related Mild-to-Moderate Muscle Symptoms: A Randomized Clinical Study*" pubblicato su Medical Science Monitor nel 2014 da Skarlovnik e collaboratori.

La **vitamina C** da sola e maggiormente se somministrata in associazione alla **vitamina E** riduce i livelli di colesterolo LDL del 27% dopo 4 mesi di trattamento; aumenta inoltre i livelli di colesterolo "buono" HDL, riducendo

il rischio di patologie cardiovascolari dal 10 al 15% dopo 8 mesi di trattamento.

Il complesso a base di silimarina, vitamina C, vitamina E, CoQ10 e selenometionina (Medronys epato®) è stato impiegato in uno studio osservazionale su 80 pazienti, per valutare l'efficacia del prodotto contenente agenti epatoprotettivi sul miglioramento dei parametri ematici nella steatosi epatica non alcolica. Numerosi pazienti con ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia associata alla steatosi hanno mostrato una notevole riduzione dei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi.

Ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia devono essere trattate prima possibile, in primis correggendo l'alimentazione e lo stile di vita. Spesso però questo non basta se consideriamo che soltanto il 30% circa del colesterolo è di derivazione alimentare. I componenti silimarina, vitamina C ed E, CoQ10 e selenometionina agiscono sul metabolismo epatico del colesterolo endogeno in maniera indiretta contribuendo a regolare i livelli di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi nel sangue.

È molto interessante che gli attivi sopra indicati agiscano in sinergia tra loro, con meccanismi diversi, raggiungendo lo stesso effetto in modo potenziato.

Sembra inoltre che la letteratura confermi l'elevata tollerabilità delle sostanze considerate non mostrando elementi di safety che ne riducano l'impiego terapeutico.

Tali dati sono sicuramente interessanti perché consentono di avere a disposizione un ulteriore mix di componenti (Medronys epato) di documentata efficacia nel trattamento delle dislipidemie di varia natura, prima di arrivare all'uso del farmaco vero e proprio o per evitare del tutto il trattamento farmacologico.

## Lectture consigliate

1. Kopin L, Lowenstein C. Dyslipidemia. Ann Intern Med. 2017 Dec 5; 167(11): ITC81-ITC96.
2. Reiss AB, Voloshyna I, De Leon J, Miyawaki N, Mattana J. Cholesterol Metabolism in CKD. Am J Kidney Dis. 2015 Dec;66(6):1071-82.
3. Arrigo F.G. Cicero, et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice. Nutr Rev. 2017 Sep 1; 75(9):731-767.
4. Flowers N, Hartley L, Todkill D, Stranges S, Rees K. Co-enzyme Q10 supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (12):CD010405.



**Vincenzo Barbera**  
UOC Nefrologia e Dialisi  
Ospedale Parodi Delfino, Colferro