

Tollerabilità e sicurezza di impiego dei nutraceutici ipocolesterolemizzanti

A.F.G. Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

I nutraceutici ipolipemizzanti sono ampiamente utilizzati in popolazione generale, spesso senza il filtro di medici o altro personale sanitario. Si possono distinguere sulla base del meccanismo d'azione in 3 principali gruppi: inibitori dell'assorbimento del colesterolo intestinale, inibitori della sintesi del colesterolo epatico, ed induttori dell'escrezione biliare del colesterolo. Al primo gruppo appartengono sostanze con scarsissima possibilità di tossicità sistemica perché svolgono la loro azione a livello del lume intestinale (fitosteroli, fibre solubili, resine): i loro effetti collaterali sono principalmente gastrointestinali. I fitosteroli tendono a ridurre l'assorbimento di vitamine liposolubili. Nei rarissimi casi affetti da sitosterolemia familiare vengono assorbiti a livello sistemico e causano ateromasia precoci. Il prototipo dell'inibitore della sintesi epatica del colesterolo è il riso rosso fermentato, il cui principio attivo (la monacolina K) ad alto dosaggio può causare gli stessi effetti collaterali delle statine (mialgie, miopatia). La miotossicità della monacolina K è dose-dipendente, quindi non deve essere associata a statine di sintesi. La monacolina K è un substrato del CYP450 (in particolare 3A4 e 2D6): l'utilizzo concomitante di inibitori enzimatici (succo di pompelmo, ciclosporina, niacina, fibrati, verapamil, warfarin) possono aumentare la concentrazione ematica di monacoline aumentando quindi il rischio di miotossicità. Da un punto di vista tossicologica è necessario che gli estratti contengano citrinina a dosaggio inferiori a 0.2 mcg/kg perché questo prodotto della fermentazione del riso rosso può causare nefrotossicità e genotossicità. Fra gli altri inibitori della sintesi del colesterolo, estratti di carciofo e bergamotto sembrano sicuri e ben tollerati, mentre gli estratti di aglio invecchiato possono causare gastrite ed allungamento del tempo di sanguinamento. L'induttore di escrezione del colesterolo prototipico è la berberina. Avendo una bassissima biodisponibilità orale causa prevalentemente effetti collaterali intestinali. Inibendo la glicoproteina P tuttavia può aumentare la biodisponibilità (e quindi la tossicità) di farmaci substrato di questa proteina, come la ciclosporina. Fra le sostanze con meccanismo d'azione misto, il tè verde può inibire l'assorbimento intestinale di ferro ed acido folico. Gli isoflavoni della soia possono alterare la funzionalità tiroidea e la fertilità, mentre i fitati della soia l'assorbimento intestinale di diversi minerali. In conclusione, per quanto il profilo di sicurezza dei nutraceutici ad azione ipolipemizzante sia globalmente elevato, pazienti fragili e sottoposti a trattamenti con range terapeutico ristretto dovrebbero assumerli solo dietro prescrizione e controllo medico.

- Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablík M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017 Sep 1;75(9):731-767. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
- Cicero AF, Colletti A. An update on the safety of nutraceuticals and effects on lipid parameters. *Expert Opin Drug Safety* 2018; In press