Nutraceutica e alimenti funzionali a supporto della terapia dell'obesità e della KD

SIFNUT
Società Italiana Formulatori in Nutraceutica

Ketogenic Diet Academy

Alessandro Colletti

Responsabile macroregionale SINut Piemonte e Valle d'Aosta

Segretario nazionale SIFNut

Dip. di Scienza e Tecnologia del Farmaco

Università degli Studi di Torino

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

Agenda

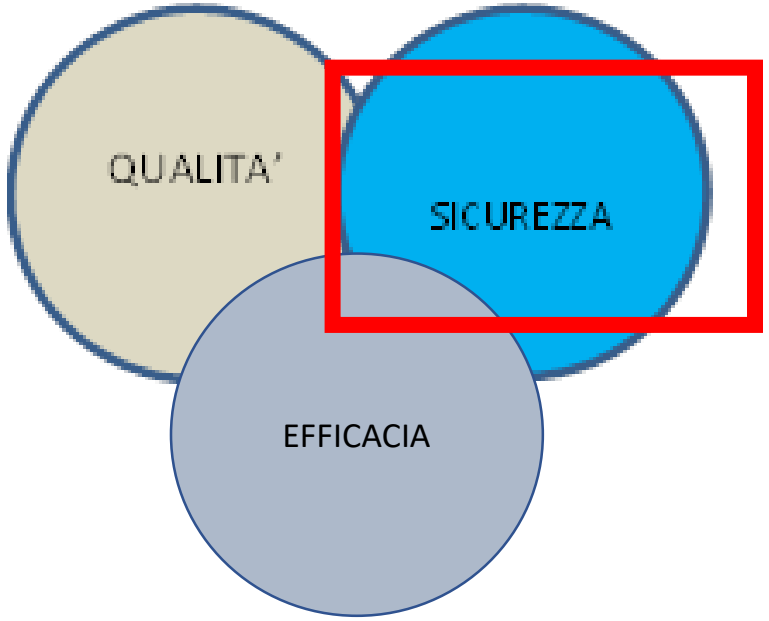
- *La storia dei nutraceutici. Inquadramento clinico e legislativo. Requisiti chiave nella scelta di un nutraceutico di qualità*
- *Esempi di nutraceutici utili nel trattamento dell'obesità: casi clinici esplicativi*
- *I nutraceutici nella gestione del paziente sovrappeso/obeso*
- *Conclusioni e take-home message*

- **Cosa significa ‘‘nutraceutico’’? Ci sono differenze con il farmaco da un punto di vista normativo?**

- **Quali sono i principali criteri nella scelta (e quindi nella prescrizione) di un nutraceutico?**

- **Cosa si intende per nutraceutico di qualità?**

Noi siamo quello che mangiamo - L'importanza delle materie prime



DEFINIZIONE DI INTEGRATORE ALIMENTARE

Un integratore alimentare è, legalmente, un ALIMENTO

Sottoposto alla regolamentazione alimentare
(con alcune peculiarità)

REGOLAMENTO EUROPEO 178/2002

1) Stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare
2) Istituisce l'Autorità per il controllo della Sicurezza Alimentare (EFSA)

UN PO' DI CHIAREZZA

«NUTRACEUTICO»

INTEGRATORE

NUTRACEUTICA : cos'è?

Comprende tutti quei prodotti che veicolino SOSTANZE ALIMENTARI (tal quali o processate) con un POSITIVO EFFETTO FISIOLOGICO

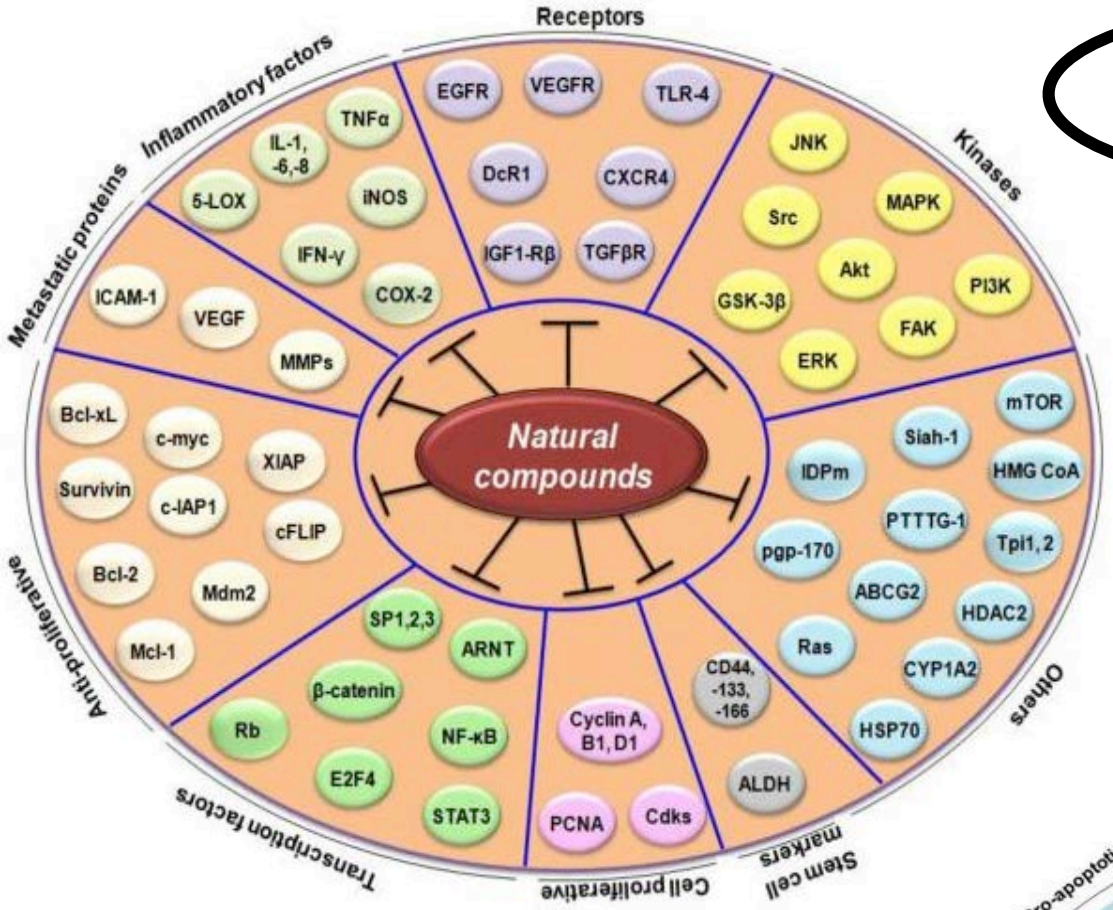
CIBI FUNZIONALI	CIBI ARRICCHITI	NOVEL FOODS	ALIMENTI FMS	INTEGRATORI ALIMENTARI
Alimenti **naturalmente ricchi** in «sostanze» che possono essere utili per il mantenimento della salute	Alimenti **addizionati** di sostanze per potenziarne gli effetti nutrizionali o fisiologici	Alimenti o sostanze alimentari «nuove» per uso, a cui sono riconosciuti effetti **nutrizionali e/o fisiologici**	Completi o meno nutrizionalmente possono presentare **adeguamenti** focalizzati su esigenze specifiche	Prodotti alimentari destinati ad **integrare** la comune dieta e che costituiscono una fonte **concentrata** di sostanze nutritive

TUTTI QUESTI PRODOTTI POSSONO ESSERE DEFINITI «NUTRACEUTICI»

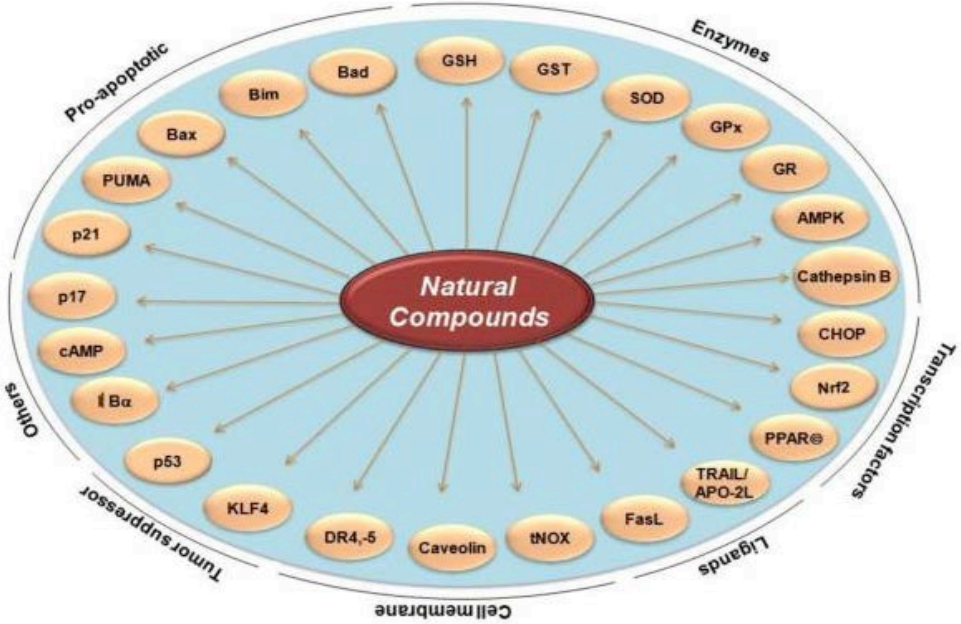
CLASSI DI SOSTANZE

VITAMINE	MINERALI	AA, PROTEINE, ACIDI GRASSI	FIBRE	BOTANICALS
2002/46/CE - Allegato I - Allegato II	2002/46/CE - Allegato I - Allegato II	Elenco «Altre sostanze»	Elenco «Altre sostanze»	Allegato 1 DM 09/07/12 Lista BELFRIT

INTEGRATORI E QUALITA’


Natural compounds
Receptors
EGFR
VEGFR
TLR-4
DcR1
CXCR4
IGF1-Rβ
TGFβR
Kinases
JNK
MAPK
Src
Akt
PI3K
GSK-3β
FAK
ERK
Others
mTOR
Siah-1
HMG CoA
IDPm
PTTTG-1
Tpl1, 2
pgp-170
ABCG2
HDAC2
Ras
CYP1A2
HSP70
Stem cell markers
CD44, -133, -166
ALDH
Cell proliferative
Cyclin A, B1, D1
PCNA
Cdks
Transcription factors
SP1,2,3
ARNT
β-catenin
NF-κB
Rb
E2F4
STAT3
Anti-proliferative
Bcl-xL
c-myc
XIAP
Survivin
c-IAP1
cFLIP
Bcl-2
Mdm2
Mcl-1
Metastatic proteins
ICAM-1
VEGF
MMPs
Inflammatory factors
TNFα
IL-1, -6,-8
5-LOX
iNOS
IFN-γ
COX-2

SURE?


Natural Compounds
Enzymes
GSH
GST
SOD
GPx
GR
AMPK
Cathepsin B
CHOP
Nrf2
PPARα
Transcription factors
TRAIL/ APO-2L
FasL
Ligands
tNOX
Caveolin
Cell membrane
DR4,-5
KLF4
Tumor suppressor
p53
Others
I Bα
cAMP
p17
p21
PUMA
Bax
Pro-apoptotic
Bim
Bad

Un esempio…

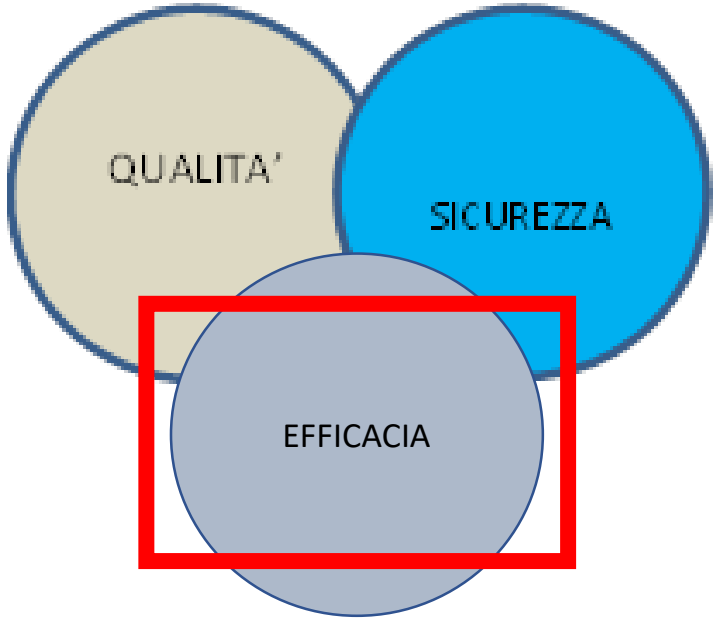
INGREDIENTI E COMPOSIZIONE

Carbonato di calcio (Calcio); Estratto di semi d'uva (Vitis vinifera L., seme); Agente di carica: Cellulosa; Stabilizzante: Polivinilpolipirrolidone, Polivinilpirrolidone; L-ascorbato di calcio (Vitamina C); Ossido di magnesio (Magnesio); Succinato acido di D-alfa-tocoferile (Vitamina E); Rivestimento della compressa; Estratto secco di chicchi di avena (Avena sativa L., frutto); Flavonoidi come complesso (Citrus arantium L., var. dulcis, estratto di buccia); Nicotinamide (Niacina); Cloridrato di tiamina (Vitamina B1); Colina bitartrato (Colina); Riboflavina (Vitamina B2); Inositolo; Agenti antiagglomeranti: Biossido di silicio, Sali di magnesio degli acidi grassi; D-pantotenato, calcio (Acido pantotenico); Bisglicinato di zinco (Zinco); Fumarato ferroso (Ferro); L-Lisina; Cloridrato di piridossina (Vitamina B6); Estratto secco di carciofo (Cynara scolymus L, foglia); Betacarotene (Vitamina A); Estratto secco di biancospino (Crataegus laevigata (Poir.) DC., foglie e fiori e Crataegus monogynaJacq., foglie e fiori); Estratto secco di camomilla (Matricaria Recutita L., fiori); Bisglicinato di manganese (Manganese); Estratto di foglie di prezzemolo (Petroselinum crispum A.W.Hil., foglia); Estratto secco di tè verde (Camellia sinensis(L.) Kuntze, foglia); Estratto di pomodoro (Lycopersicon esculentum Mill., frutto) (Licopene); Estratto secco di ginseng siberiano (Eleutherococcus senticosus (Rupr. & Maxim), radice); Aromi: Olio di menta (Mentha spicata L., olio parti aeree), Mentha x piperita L., olio parti aeree); Estratto secco di Centella (Centella asiatica L., parte aerea); Gluconato di rame (Rame); Estratto secco di sedano (Apium graveolens L, frutto) (sedano); Ubidecarenone (Coenzima Q10); Estratto secco di cardo mariano (Silybum marianum (L.) Gaertn., frutto); Estratto secco di Ginger (Zingiber officinalisRosc., rizoma); L-Tirosina; Succo essiccato di Papaya (Carica papaya L.,frutto); Estratto secco di liquirizia (Glycyrrhiza glabra L., radice); D-Biotina; Acido pteroil-monoglutammico (Acido folico); Estratto di mirtillo (Vaccinium myrtillus L., frutto); Carotenoidi (Luteina e zeaxantina); Ioduro di potassio (Iodio); L-selenometionina (Selenio); Picolinato di cromo (Cromo); Menachinone (Vitamina K2); Cianocobalamina (Vitamina B12); Colecalciferolo (Vitamina D3).*

**Rivestimento della compressa: Addensanti: Idrossi-propil-metilcellulosa, Idrossi-propil-cellulosa; Coloranti: Biossido di titanio, Ossidi e idrossidi di ferro; Umidificante: Acidi grassi; Agente di carica: Talco.*

59 SOSTANZE ATTIVE (SENZA CONTARE GLI ECCIPIENTI)

Noi siamo quello che mangiamo - L'importanza delle materie prime



I CLAIM AMMESSI

Individuiamo due categorie:

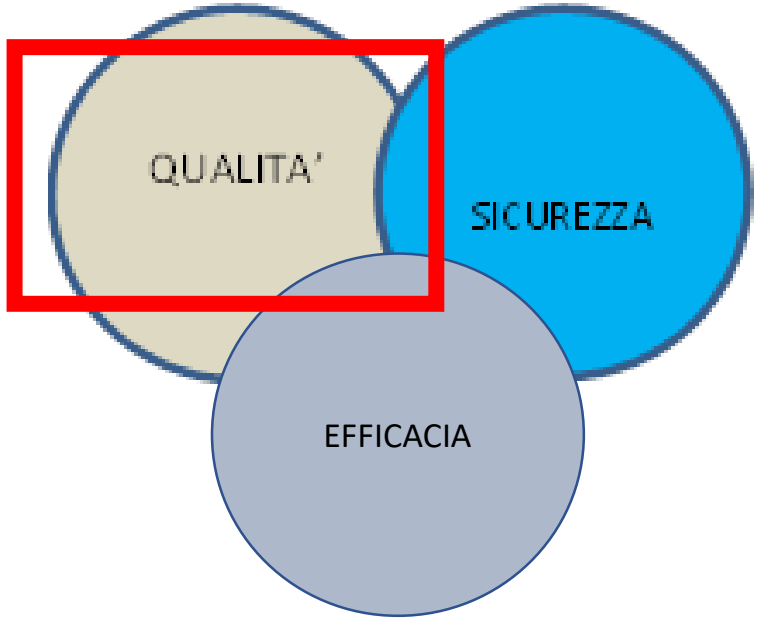
SALUTISTICI

Descrivono l'attività fisiologica benefica dei componenti inseriti nell'integratore alimentare.

DI PRODOTTO

Descrivono le caratteristiche della formulazione finita.

Noi siamo quello che mangiamo - L'importanza delle materie prime



QUALITA’

QUALITA’ “GLOBALE” DEL PRODOTTO

SICUREZZA

QUALITA’

EFFICACIA

- **Materie prime**
- **Formulazione (di sviluppo)**
- **Produzione**

Qualità materie prime

CONTROLLI QUALITA'

- **Pesticidi** (Reg. 839/2008/CE)
- **Metalli pesanti** (Reg.629/2008/CE)

Piombo < 3 ppm
Cadmio < 1 ppm
Mercurio < 0,1 ppm

- **Solventi residui** (Dir. 32/2009/CE)
- IPA (Reg. UE 1933/2015)

- Micotossine:
  - aflatossina B1 ≤ 5ppb
  - aflatossine B1+B2+G1+G2 ≤ 10 ppb
- **Carica microbica** ≤ 10^4 ufc/g
  - E.Coli
  - Salmonella
- **Lieviti e muffe** ≤ 10^3 ufc/g

BOTANICALS

POLVERI DI PIANTE

Pianta essicata e triturata

Pro:
veicolano l'intero fitocomplesso

Contro:
Non costituiscono fonte concentrata

ESTRATTI VEGETALI

-da pianta fresca o da pianta secca
-estratti con diverse tecniche e con diversi solventi
-Fluidi, Molli, Secchi

Pro:
Fonti concentrate di attivi
Standardizzati nei metaboliti sec.

Contro:
Materie prime più costose di altre

TINTURE E MACERATI

Pianta fresca macerata con solventi diversi

Pro:
Sono molto conosciute a livello tradizionale.
Le TM sono una fonte concentrata di attivi

Contro:
Le TM sono alcoliche
Non sono standardizzate

VARIABILITA’

PIANTA

Contenuto di umidità
Origine della pianta
Modalità di raccolta
Tempo di raccolta

ESTRAZIONE

Metodo estrattivo
Impianti di estrazione
Tipologia di solvente
Concentrazione solvente

PRODUZIONE

Batch size
Velocità di estrazione

COME DISTINGUERE UN BUON ESTRATTO VEGETALE

- ZONA DI COLTIVAZIONE

  Zone con caratteristiche climatiche simili a quelle dell’area geografica nativa della pianta

- PARTE BOTANICA

  Scelta della parte botanica più corretta per l’attivo che si vuole utilizzare

- METODO ESTRATTIVO E SOLVENTE

  Solventi d’estrazione innocui ma al contempo efficaci nell’estrarre i componenti di interesse

- STANDARDIZZAZIONE!!

  Per garantire la ripetibilità delle caratteristiche dell’estratto e di conseguenza del prodotto

STANDARDIZZAZIONE

Definisce le specifiche dell'estratto per rendere l'estratto quanto più RIPETIBILE possibile.

SPECIE DELLA PIANTA
PARTE DELLA PIANTA USATA
LUOGO DI RACCOLTA
PERIODO DI RACCOLTA
SOLVENTE DI ESTRAZIONE USATO
FORMA DELL'ESTRATTO (SOLIDO, MOLLE, LIQUIDO)
METODO ESTRATTIVO
DER (RAPPORTO DROGA/ESTRATTO)
MARKERS PER LA TITOLAZIONE

Solo con l'utilizzo di estratti standardizzati si potrà apportare sempre la stessa qualiquantitativa di molecole attive

SCOPO DEI CONTROLLI

- assenza di sofisticazioni, dovute all'uso di materiali meno pregiati o tossici
- assenza di materiale deteriorato, a seguito di preparazione e/o conservazione non idonee
- titolo del o dei principi attivi che devono rientrare nei limiti prescritti dalla farmacopea e indicate in ST
- determinazione dell'umidità residua (indice di buona conservazione)
- determinazione delle ceneri (come indice di eventuali sofisticazioni che ne aumenta il peso)
- determinazione della viscosità, per droghe non organizzate (gomme, resine)

ESEMPI PRATICI

Esistono limiti QUALITATIVI per i solventi usati

DENOMINAZIONE: PANAX GINSENG ESTRATTO SECCO/IDB GINSELECT(R)

TITOLO HPLC di ginsenosidi totali e di malonil ginsenosidi, riferito alla sostanza essiccata	>= 7,0	%
GINSENOSIDE Rg1 riferito alla sostanza essiccata	0,9 - 1,4	%
GINSENOSIDE Rb1 riferito alla sostanza essiccata	1,7 - 3,0	%
CARATTERI Polvere amorfa giallo marrone	Conforme	
IDENTIFICAZIONE HPLC	Conforme	
pH (c = 5, etanolo (30% v/v))	4,0 - 6,0	
PERDITA DI PESO (°C= 105, s.v., t= 3ore)	<= 7,0	%
CENERI SOLFORICHE Secondo Farm. Eur.	<= 9,0	%
PIOMBO	<= 5,0	ppm
CADMIO	<= 0,2	ppm
MERCURIO	<= 0,1	ppm
SOLVENTI RESIDUI TOTALI Secondo TM/0279	<= 0,5	%
Etanolo	<= 0,5	%
Esano	<= 50	ppm
Somma di altri solventi	<= 50	ppm

Solvente non ammesso negli integratori (non FOOD)

ESEMPI PRATICI

Esistono limiti QUANTITATIVI per i solventi usati e per la presenza di carica microbiologica

Description :

Extract obtained from Bacopa monniera.

Botanical name : *Bacopa monnieri (L.) Pennel*

Plant part used : Herb
Extraction solvent : Methanol 50 % / Water 50 %
Extract ratio : 25 / 1

Specifications :

Sensory quality :

Aspect :	Powder
Color :	brown to dark brown
Flavor :	Characteristic

Analytical quality :

Bacosides A & B content :	> 20 %
Moisture content :	< 10 %
Particle size :	100 % through 40 mesh
Tap density :	> 0.7 g/ml
Pesticide residues :	Complies with Eu Reg 396/2005/EC and modifications*
Residual methanol content :	< 100 ppm
Heavy metals content :	< 20.0 ppm*
Lead content :	< 3.0 ppm*
Arsenic content :	< 3.0 ppm*
Cadmium content :	< 1.0 ppm*
Mercury content :	< 0.10 ppm*
Irradiation detection :	Not irradiated (PPSL <700)

Solvente fuori specifica, il limite è 10 ppm

Microbiological quality :

Total plate count :	< 50 000 cfu/g
Yeasts and molds :	< 3 000 cfu/g
Coliforms :	< 100 cfu/g*
E. coli :	Negative/10g*
Salmonella :	Negative/10g*

Control Plan, Analysis performed once a year.

Lieviti e muffe fuori specifica, il limite è 500 ppm

Packaging :

Cardboard box with polyethylene bags : 25 kg net

Recommended storage conditions :

Ambient temperature, protected from light, moisture and oxygen.

Best before

24 months under the previously mentioned conditions and in its original packaging.

Qualità formulativa

The Nutraceutical Bioavailability Classification Scheme: Classifying Nutraceuticals According to Factors Limiting their Oral Bioavailability

Annual Review of Food Science and Technology
Vol. 6:299-327 (Volume publication date April 2015)

Nutraceutical bioavailability classification scheme

Major classes	Subclasses
B* Bioaccessibility	L: liberation S: solubilization I: interactions
A* Absorption	ML: mucus layer TJ: tight junction transport BP: bilayer permeability AT: active transporters ET: efflux transporters
T* Transformation	C: chemical degradation M: metabolism

Biopharmaceutical classification scheme

Type I High solubility High permeability	**Type II** Low solubility High permeability
Type III High solubility Low permeability	**Type IV** Low solubility Low permeability

Substances	B*			A*					T*		NuBACS	Reference
	L	I	S	ML	TJ	BP	AT	ET	M	C		
ACNs						*b				*	$B^*(+)$ $A^*(-)_{BP}$- $T^*(-)_C$	
	Easily liberated	May interact with proteins	High	Positive charge may improve absorp-tion	May pass through TJ	**Low:** log*P*: 0.39	SGLT1, Bilitranslo-case, LPH		**Limited:** Glucuronida-tion, Methylation	Acylation, Physiochemical degradation, Sensitivity to pH		
β -carotene	*		*		*		*	*		*	$B^*(-)_{L,I,S}$ $A^*(-)_{TJ,AT,ET}$ $T^*(-)_C$	
	May be trapped in plant tissue	Competition with other carotenoids	Low		Limiting	**High:** log*P*: 15.2	SR-B1 (saturable), CD-36	ABC efflux, ABCG5 efflux	**Limited:** Converted to retinoids by enzymes BCMO1 and BCMO2	Oxidation due to singlet oxygen, metal ions, and heat		
Curcumin	*		*		*		*	*	*	*	$B^*(-)_{L,S}$ $A^*(-)_{TJ,AT,ET}$ $T^*(-)_{M,C}$	
	May be trapped in plant tissue		Low		Limiting	**High:** log*P*: 3.28		P-gp	**Extensive:** (*a*) Stepwise reduction of olefinic heptanoid chain (*b*) Glu-curonidation Sulfation	Sensitive to alkaline pH and oxygen		Metzler et al. 2013, Wahlang et al. 2011, Pawar et al. 2012
EGCG	*		*		*		*	*	*	*	$B^*(-)_{L,S}$ $A^*(-)_{TJ,AT,ET}$ $T^*(-)_{M,C}$	
	May be trapped in plant tissue	May interact with proteins	Low		Limiting	**High:** log*P*: 3.09	Competition for MRP1	Extensive MRP2 efflux	**Extensive:** Glucuronida-tion, Sulfation, Methylation	Auto-oxidation, Sensitivity to metal ions		Henning et al. 2004, Hong et al. 2003, Lambert et al. 2007

Nutraceutical bioavailability classification scheme

Major classes	Subclasses
B* Bioaccessibility	L: liberation S: solubilization I: interactions
A* Absorption	ML: mucus layer TJ: tight junction transport BP: bilayer permeability AT: active transporters ET: efflux transporters
T* Transformation	C: chemical degradation M: metabolism

Qualità nella produzione

LA QUALITA' DEL PRODOTTO FINITO

Produzione integratore alimentare → Se gli ambienti e gli impianti di produzione non sono areati e sanificati, ci potrebbe essere cross contamination (es. presenza di allergeni o sostanze indesiderate); l'umidità ambientale potrebbe attivare reazioni enzimatiche (potenziale formazione di sostanze nocive) o far degradare il prodotto finito prima della data di scadenza

Prodotto finito → Il prodotto finito deve garantire quanto riportato in etichetta sia in termini qualitativi che quantitativi e per tutta la sua validità (es. titolo fitocomplesso)

Un integratore non contiene solo i principi attivi:

il concetto di qualità deve essere esteso anche agli eccipienti, inseriti nelle formulazioni con determinati scopi tecnologici (diluenti, conservanti, rivestimento, etc) e al materiale impiegato per il confezionamento primario.

Qualità globale di prodotto

STABILITA’

Mantenimento da parte di un prodotto, entro limiti definiti e nell’ambito del suo periodo di conservazione ed utilIzzo (*shelf life*) delle caratteristiche CHIMICHE, FISICHE, TERAPEUTICHE E TOSSICOLOGICHE che possedeva al momento della sua preparazione

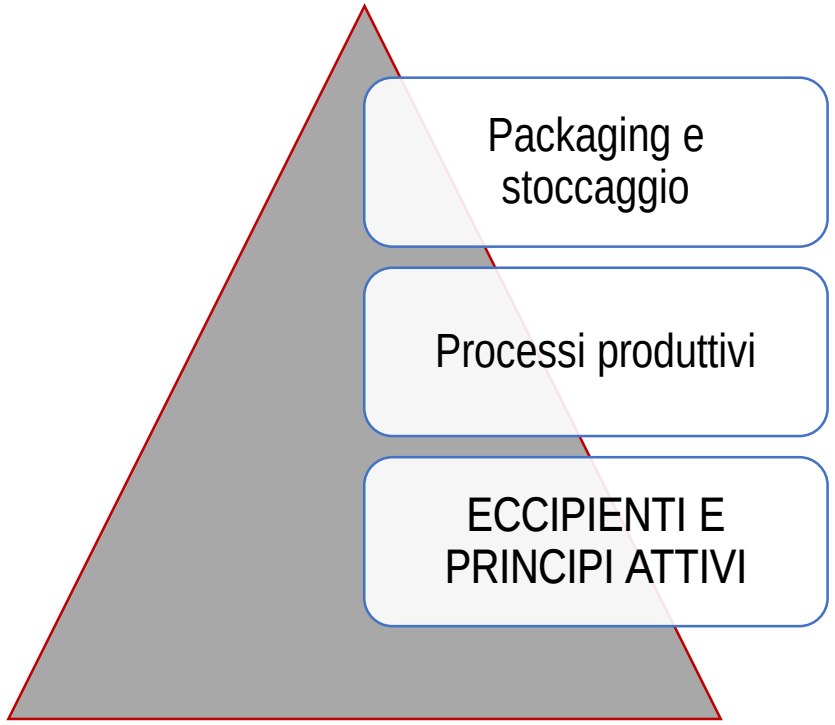
STUDIO DI STABILITA’

- Garantire la QUALITÀ e SICUREZZA
- Determinare la VALIDITÀ
- Scelta del PACKAGING
- Validazione di PROCESSI produttivi

TIPOLOGIE DI INSTABILITA’

CHIMICA	FISICA	MICROBIOLOGICA
• Degradazione p.a. • Variazioni pH • Ossidazione, idrolisi, complessazione, chelazione..	• Caratteristiche meccaniche • Separazioni di fase • Variazioni solubilità • Variazione stato di aggregazione	• Muffe • Lieviti • Patogeni • Inquinamento di m.p. • Inquinamento durante lavorazione

COSA INFLUISCE SULLA STABILITA'?



Agenda

- *La storia dei nutraceutici. Inquadramento clinico e legislativo. Requisiti chiave nella scelta di un nutraceutico di qualità*
- *Esempi di nutraceutici utili nel trattamento dell'obesità: casi clinici esplicativi*
- *I nutraceutici nella gestione del paziente sovrappeso/obeso*
- *Conclusioni e take-home message*

Caso esplicativo numero 1

- Uomo di 47 anni
- Obeso di grado I
- Disglicemico (FPG = 113 mg/dL)
- TG = 214 g/dL, TC = 215 mg/dL, LDL-C = 144 mg/dL
- PAS e PAD a target (130/80 mmHg)
- Esame ecografico evidenzia NAFLD

Quali nutraceutici/alimenti funzionali sceglieresteste come adiuvanti alla KD? E a quale scopo?

ARTICLES

nature medicine

Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins

Weijia Kong[1,5], Jing Wei[2,5], Parveen Abidi[3,5], Meihong Lin[3], Satoru Inaba[3], Cong Li[3], Yanling Wang[4], Zizheng Wang[2], Shuyi Si[1], Huaining Pan[2], Shukui Wang[2], Jingdan Wu[2], Yue Wang[4], Zhuorong Li[1], Jingwen Liu[3] & Jian-Dong Jiang[1,4]

Endocrine Care

Treatment of Type 2 Diabetes and Dyslipidemia with the Natural Plant Alkaloid Berberine

Yifei Zhang,* Xiaoying Li,* Dajin Zou, Wei Liu, Jialin Yang, Na Zhu, Li Huo, Peihong Wu, Guoguang Ren, and Guang Ning

Journal of Ethnopharmacology 161 (2015) 69–81

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Ethnopharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jep

ELSEVIER

Review

Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension

The Effects of Berberine on Blood Lipids: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

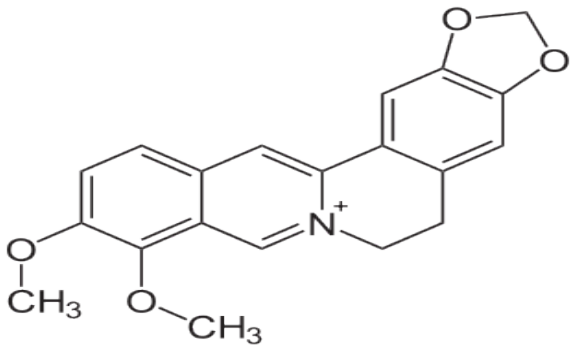
Authors: Hui Dong[1*], Yan Zhao[2], Li Zhao[1*], Fuer Lu[1]

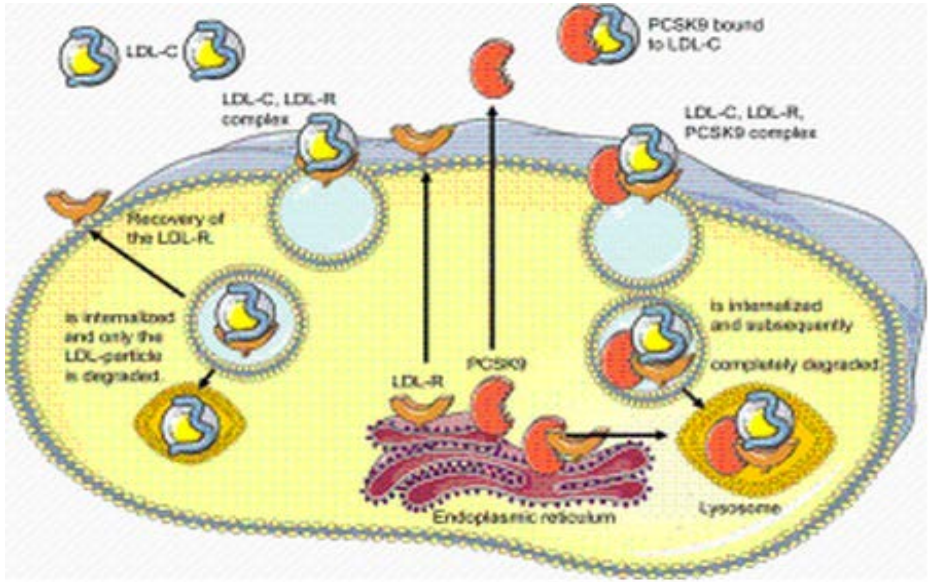
Affiliations:
[1] Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, P. R. China
[2] Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, P. R. China

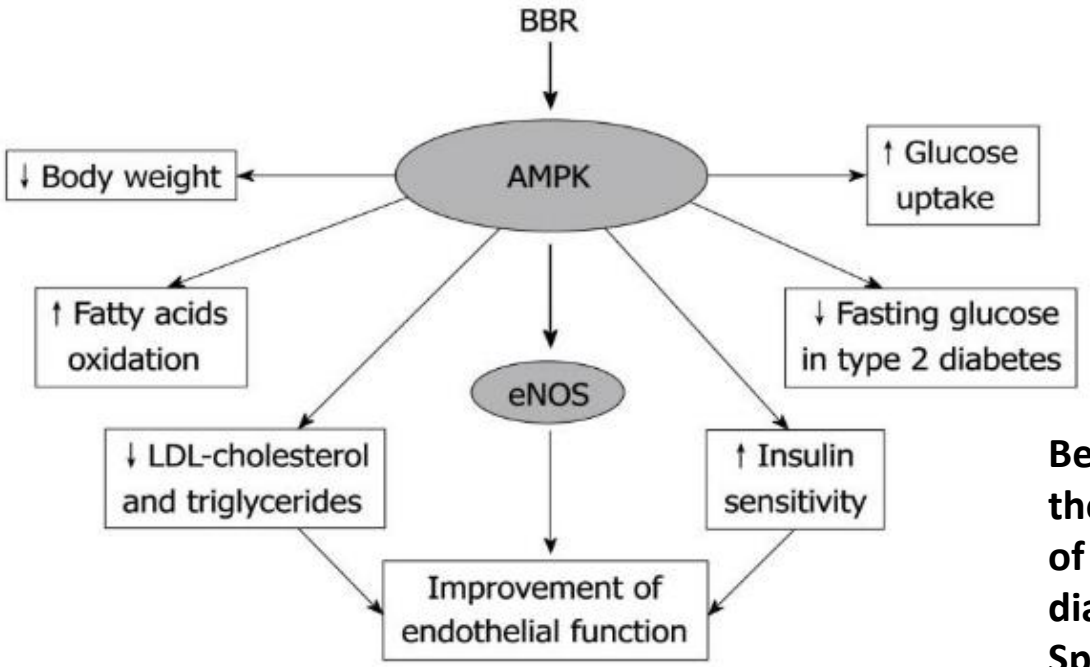
CrossMark

Berberina

	Berberine
Main source	*Coptis* (*Coptis chinensis*, *Coptis japonica*), *Hydrastis* (*Hydrastis canadensis*), *Berberis* (*Berberis aristata*, *Berberis vulgaris*, *Berberis croatica*)
Main indication	Mild-to-moderate hypercholesterolemia, hyperglycemia
Oral bioavailability	<2% Alternative approaches to increase the bioavailability of berberine have been studied, using permeability enhancers (sodium caprate, sodium deoxycholate and chitosan), P-gp inhibitors (silymarin), or modified release dosage form (nanoemulsions, micelles, liposomes, nanoparticles) with satisfactory results
Supposed main mechanism of action	Activation of Adenosin-Monophosphate-Kinase-alpha (AMPK) and the expression of LDL receptors, inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)
Level of support	Meta-analyses of randomized clinical trials
Population tested	Adults, children, elderly
Dose ranges	500-1500 mg/day
Duration of treatment	Long-term
Main expected effect	15-20% LDL
Secundary positive effects	Reduction of ApoB, Triglycerides (TG), high sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP), Interleukin (IL)-6, Monocyte Chmotactic Protein (MCP), Matrix Metallo-Proteinase (MMP), vascular adhesion molecules, Fasting Plasma Glucose, HbA1c, Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-index) and blood pressure
Possible side effects (for suggested dosages)	Mild gastrointestinal side effects
Relative controindication	Pregnacy and lactation
Possible pharmacokinetic interactions of clinical interest	Cyclosporine and medications Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) substrates (berberine might reduce the metabolism of these drugs)
Possible additive or synergistic nutraceuticals	Red yeast rice, sylimarin, phytosterols
Main recent comprehensive references	• Cicero AF et al. Arch Med Sci. 2017; 13(5): 965–1005. • Cicero AF, Baggioni A. Adv Exp Med Biol. 2016;928:27-45.







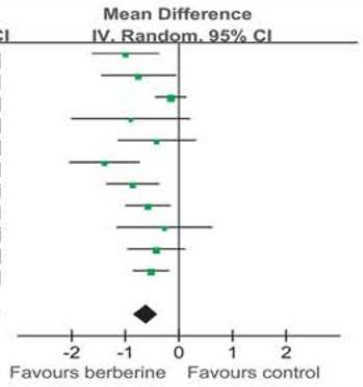
Berberine in the treatment of childhood diarrhoea. Springer (1970)

The Effects of Berberine on Blood Lipids: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

TC (mmol/L)

Study or Subgroup	Berberine Mean	Berberine SD	Berberine Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kong 2004	-1	1.42	63	0	1.35	28	8.1%	-1.00 [-1.61, -0.39]
Li 2007	-0.81	1.82	51	-0.06	1.7	50	7.0%	-0.75 [-1.44, -0.06]
Cao 2007	-0.3	0.61	30	-0.15	0.48	30	15.7%	-0.15 [-0.43, 0.13]
Ju 2007	-0.54	1.88	45	0.36	3.14	42	3.4%	-0.90 [-2.00, 0.20]
Wang 2008	-0.95	1.34	30	-0.54	1.51	31	6.6%	-0.41 [-1.13, 0.31]
Kong 2008	-1.96	1.27	23	-0.57	0.78	16	7.6%	-1.39 [-2.03, -0.75]
Zhang 2008	-0.96	1.36	58	-0.1	1.21	52	10.6%	-0.86 [-1.34, -0.38]
Zheng 2009	-1.66	1.03	33	-1.08	0.62	33	12.2%	-0.58 [-0.99, -0.17]
Ye 2010	-0.99	2.07	40	-0.72	1.94	40	4.9%	-0.27 [-1.15, 0.61]
Zhou 2011	-0.92	1.34	60	-0.5	1.58	60	9.6%	-0.42 [-0.94, 0.10]
Wei 2012	-1.2	0.65	31	-0.68	0.62	28	14.4%	-0.52 [-0.84, -0.20]
Total (95% CI)			**464**			**410**	**100.0%**	**-0.61 [-0.83, -0.39]**

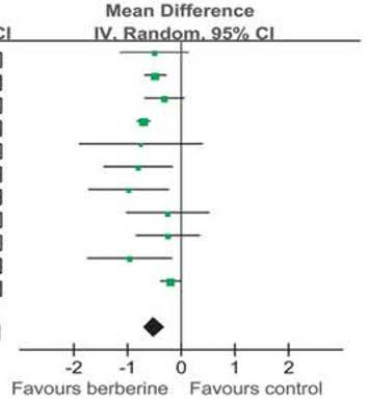
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 19.62, df = 10 (P = 0.03); I² = 49%
Test for overall effect: Z = 5.37 (P < 0.00001)



TG (mmol/L)

Study or Subgroup	Berberine Mean	Berberine SD	Berberine Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kong 2004	-0.6	1.78	63	-0.1	1.21	28	6.2%	-0.50 [-1.13, 0.13]
Li 2007	-0.42	0.47	51	0.06	0.51	50	16.7%	-0.48 [-0.67, -0.29]
Cao 2007	-0.36	0.78	30	-0.05	0.64	30	11.6%	-0.31 [-0.67, 0.05]
Ju 2007	-0.68	0.27	45	0.02	0.26	42	18.9%	-0.70 [-0.81, -0.59]
Wang 2008	-1.17	2.24	30	-0.42	2.3	31	2.4%	-0.75 [-1.89, 0.39]
Kong 2008	-1.06	0.71	23	-0.26	1.14	16	6.2%	-0.80 [-1.43, -0.17]
Zhang 2008	-0.9	2.33	58	0.08	1.58	52	4.9%	-0.98 [-1.72, -0.24]
Zheng 2009	-0.82	1.76	33	-0.57	1.38	33	4.6%	-0.25 [-1.01, 0.51]
Ye 2010	-0.93	0.26	40	-0.68	1.87	40	6.8%	-0.25 [-0.84, 0.34]
Zhou 2011	-1.35	2.17	60	-0.39	2.17	60	4.5%	-0.96 [-1.74, -0.18]
Wei 2012	-0.4	0.37	31	-0.2	0.32	28	17.2%	-0.20 [-0.38, -0.02]
Total (95% CI)			**464**			**410**	**100.0%**	**-0.50 [-0.69, -0.31]**

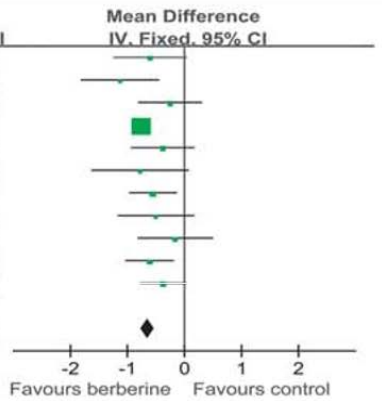
Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 28.97, df = 10 (P = 0.001); I² = 65%
Test for overall effect: Z = 5.25 (P < 0.00001)



LDL-C (mmol/L)

Study or Subgroup	Berberine Mean	Berberine SD	Berberine Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Kong 2004	-0.7	1.38	63	-0.1	1.43	28	3.1%	-0.60 [-1.23, 0.03]
Li 2007	-1.3	1.79	51	-0.17	1.66	50	2.7%	-1.13 [-1.80, -0.46]
Cao 2007	-0.39	0.98	30	-0.14	1.17	30	4.1%	-0.25 [-0.80, 0.30]
Ju 2007	-0.49	0.34	45	0.27	0.36	42	56.1%	-0.76 [-0.91, -0.61]
Wang 2008	-0.82	1.03	30	-0.44	1.14	31	4.1%	-0.38 [-0.92, 0.16]
Kong 2008	-1.39	1.35	23	-0.61	1.29	16	1.7%	-0.78 [-1.62, 0.06]
Zhang 2008	-0.68	1.13	58	-0.13	1.03	52	7.5%	-0.55 [-0.95, -0.15]
Zheng 2009	-1.28	1.44	33	-0.78	1.29	33	2.8%	-0.50 [-1.16, 0.16]
Ye 2010	-0.71	1.55	40	-0.55	1.39	40	2.9%	-0.16 [-0.81, 0.49]
Zhou 2011	-1.1	1.15	60	-0.49	1.15	60	7.2%	-0.61 [-1.02, -0.20]
Wei 2012	-0.6	0.82	31	-0.23	0.73	28	7.8%	-0.37 [-0.77, 0.03]
Total (95% CI)			**464**			**410**	**100.0%**	**-0.65 [-0.76, -0.54]**

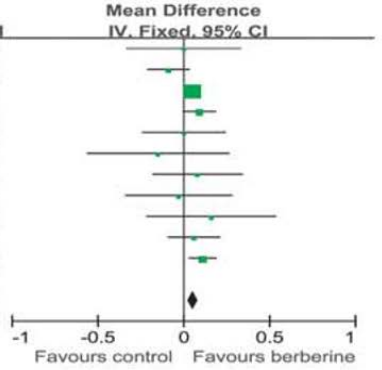
Heterogeneity: Chi² = 11.82, df = 10 (P = 0.30); I² = 15%
Test for overall effect: Z = 11.49 (P < 0.00001)



HDL-C (mmol/L)

Study or Subgroup	Berberine Mean	Berberine SD	Berberine Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Kong 2004	0	0.65	63	0	0.78	28	1.0%	0.00 [-0.33, 0.33]
Li 2007	-0.03	0.29	51	0.06	0.32	50	7.3%	-0.09 [-0.21, 0.03]
Cao 2007	0.07	0.06	30	0.02	0.11	30	51.7%	0.05 [0.01, 0.09]
Ju 2007	0.11	0.21	45	0.02	0.23	42	12.1%	0.09 [-0.00, 0.18]
Wang 2008	0.03	0.5	30	0.03	0.45	31	1.8%	0.00 [-0.24, 0.24]
Kong 2008	-0.12	0.66	23	0.03	0.63	16	0.6%	-0.15 [-0.56, 0.26]
Zhang 2008	0.06	0.93	58	-0.02	0.37	52	1.5%	0.08 [-0.18, 0.34]
Zheng 2009	-0.14	0.85	33	-0.11	0.31	33	1.1%	-0.03 [-0.34, 0.28]
Ye 2010	0.25	0.87	40	0.09	0.84	40	0.7%	0.16 [-0.21, 0.53]
Zhou 2011	0.08	0.43	60	0.02	0.4	60	4.7%	0.06 [-0.09, 0.21]
Wei 2012	0.13	0.14	31	0.02	0.16	28	17.5%	0.11 [0.03, 0.19]
Total (95% CI)			**464**			**410**	**100.0%**	**0.05 [0.02, 0.09]**

Heterogeneity: Chi² = 10.13, df = 10 (P = 0.43); I² = 1%
Test for overall effect: Z = 3.24 (P = 0.001)



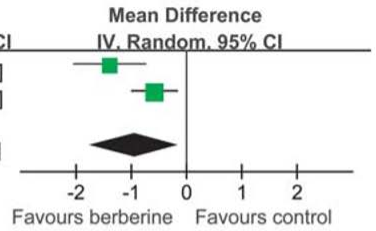
The Effects of Berberine on Blood Lipids: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

BBR + Lipid-lowering drugs vs lipid-lowering drugs

TC (mmol/L)

Study or Subgroup	Berberine Mean	Berberine SD	Berberine Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kong 2008	-1.96	1.27	23	-0.57	0.78	16	45.1%	-1.39 [-2.03, -0.75]
Zheng 2009	-1.66	1.03	33	-1.08	0.62	33	54.9%	-0.58 [-0.99, -0.17]
Total (95% CI)			**56**			**49**	**100.0%**	**-0.95 [-1.74, -0.16]**

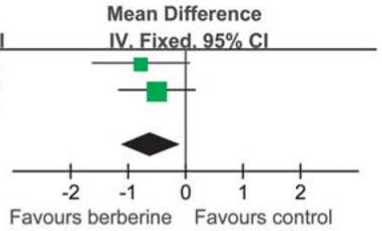
Heterogeneity: Tau² = 0.25; Chi² = 4.32, df = 1 (P = 0.04); I² = 77%
Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)



LDL-C (mmol/L)

Study or Subgroup	Berberine Mean	Berberine SD	Berberine Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Kong 2008	-1.39	1.35	23	-0.61	1.29	16	38.2%	-0.78 [-1.62, 0.06]
Zheng 2009	-1.28	1.44	33	-0.78	1.29	33	61.8%	-0.50 [-1.16, 0.16]
Total (95% CI)			**56**			**49**	**100.0%**	**-0.61 [-1.13, -0.09]**

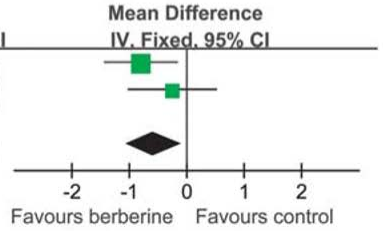
Heterogeneity: Chi² = 0.26, df = 1 (P = 0.61); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.29 (P = 0.02)



TG (mmol/L)

Study or Subgroup	Berberine Mean	Berberine SD	Berberine Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Kong 2008	-1.06	0.71	23	-0.26	1.14	16	59.5%	-0.80 [-1.43, -0.17]
Zheng 2009	-0.82	1.76	33	-0.57	1.38	33	40.5%	-0.25 [-1.01, 0.51]
Total (95% CI)			**56**			**49**	**100.0%**	**-0.58 [-1.06, -0.09]**

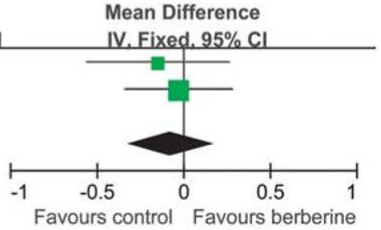
Heterogeneity: Chi² = 1.19, df = 1 (P = 0.28); I² = 16%
Test for overall effect: Z = 2.33 (P = 0.02)



HDL-C (mmol/L)

Study or Subgroup	Berberine Mean	Berberine SD	Berberine Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Kong 2008	-0.12	0.66	23	0.03	0.63	16	36.2%	-0.15 [-0.56, 0.26]
Zheng 2009	-0.14	0.85	33	-0.11	0.31	33	63.8%	-0.03 [-0.34, 0.28]
Total (95% CI)			**56**			**49**	**100.0%**	**-0.07 [-0.32, 0.17]**

Heterogeneity: Chi² = 0.21, df = 1 (P = 0.65); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)



Dong H et al. The Effects of… Planta Med 2013; 79: 437–446

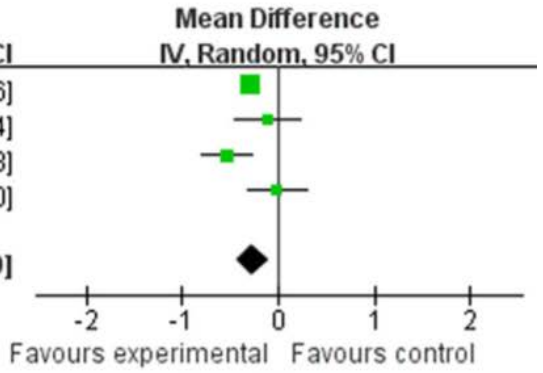
J Ethnopharmacol. 2015 Feb 23;161:69-81. doi: 10.1016/j.jep.2014.09.049. Epub 2014 Dec 10.

Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension.

Lan J[1], Zhao Y[2], Dong F[3], Yan Z[4], Zheng W[5], Fan J[6], Sun G[7].

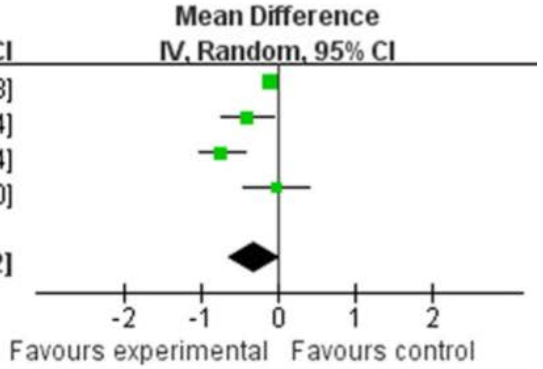
TC (mmol/L) Study or Subgroup	Experimental Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
He et al.2007	5.2	0.07	40	5.5	0.12	38	42.0%	-0.30 [-0.34, -0.26]
Su et al.2012	4.12	0.95	60	4.23	0.98	60	16.6%	-0.11 [-0.46, 0.24]
Yu et al.2007	4.37	0.58	50	4.91	0.74	50	22.5%	-0.54 [-0.80, -0.28]
Zheng et al.2009	4.62	0.76	33	4.63	0.49	33	18.9%	-0.01 [-0.32, 0.30]
Total (95% CI)			**183**			**181**	**100.0%**	**-0.27 [-0.45, -0.09]**

Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 7.81, df = 3 (P = 0.05); I² = 62%
Test for overall effect: Z = 2.93 (P = 0.003)



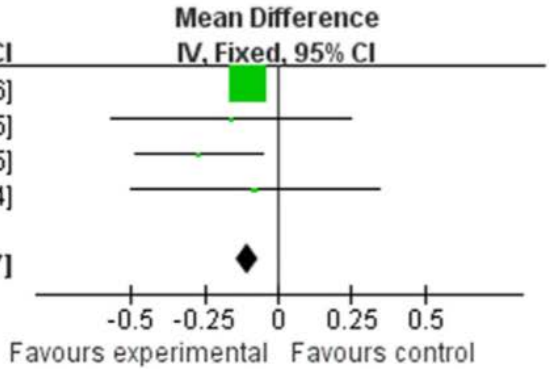
TG (mmol/L) Study or Subgroup	Experimental Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
He et al.2007	3.2	0.05	40	3.3	0.03	38	31.2%	-0.10 [-0.12, -0.08]
Su et al.2012	1.83	1.02	60	2.23	0.97	60	23.1%	-0.40 [-0.76, -0.04]
Yu et al.2007	1.28	0.42	50	2.02	0.98	50	25.1%	-0.74 [-1.04, -0.44]
Zheng et al.2009	1.53	0.95	33	1.56	0.82	33	20.7%	-0.03 [-0.46, 0.40]
Total (95% CI)			**183**			**181**	**100.0%**	**-0.32 [-0.65, 0.02]**

Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 20.73, df = 3 (P = 0.0001); I² = 86%
Test for overall effect: Z = 1.85 (P = 0.07)



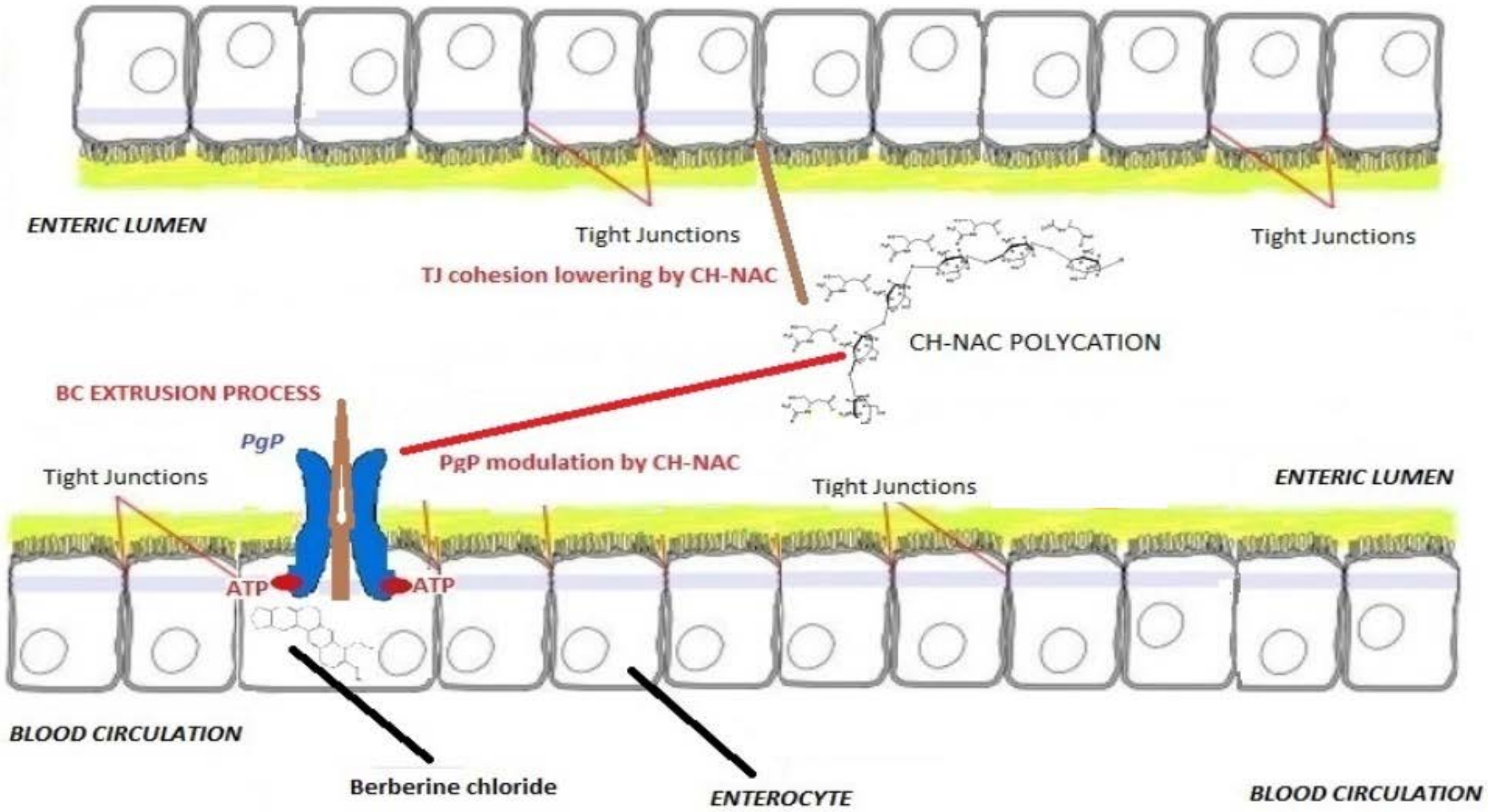
LDL-C (mmol/L) Study or Subgroup	Experimental Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
He et al.2007	2.9	0.07	40	3	0.1	38	95.4%	-0.10 [-0.14, -0.06]
Su et al.2012	2.98	1.04	60	3.14	1.23	60	0.9%	-0.16 [-0.57, 0.25]
Yu et al.2007	2.05	0.55	50	2.32	0.56	50	3.0%	-0.27 [-0.49, -0.05]
Zheng et al.2009	2.37	0.92	33	2.45	0.82	33	0.8%	-0.08 [-0.50, 0.34]
Total (95% CI)			**183**			**181**	**100.0%**	**-0.11 [-0.14, -0.07]**

Heterogeneity: Chi² = 2.36, df = 3 (P = 0.50); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 5.50 (P < 0.00001)



BBR + Lipid-lowering drugs vs Lipid lowering drugs

Rappresentazione del meccanismo di pumping off della Berberina da parte della P-gP e sua inibizione da parte del chitosano cationizzato con NAC



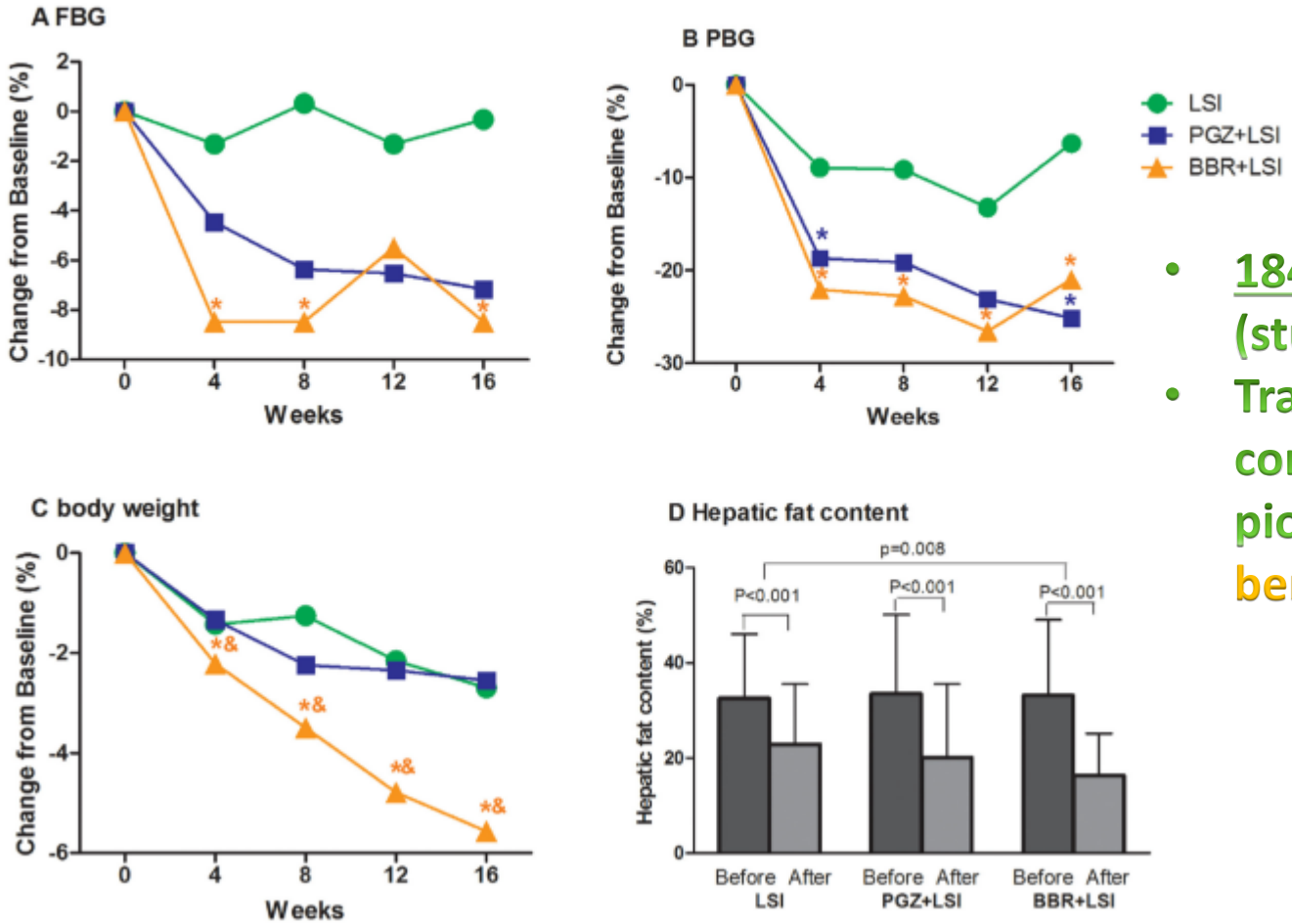
PLOS | ONE

RESEARCH ARTICLE

Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Hong-Mei Yan[1], Ming-Feng Xia[1], Yan Wang[2], Xin-Xia Chang[1], Xiu-Zhong Yao[3], Sheng-Xiang Rao[3], Meng-Su Zeng[3], Yin-Fang Tu[4], Ru Feng[2], Wei-Ping Jia[4], Jun Liu[5], Wei Deng[6], Jian-Dong Jiang[2]*, Xin Gao[1]*

Berberina



- 184 soggetti con NAFLD (studio multicentrico)
- Trattamento 6 settimane con stile di vita, pioglitazone + stile di vita, berberina + stile di vita

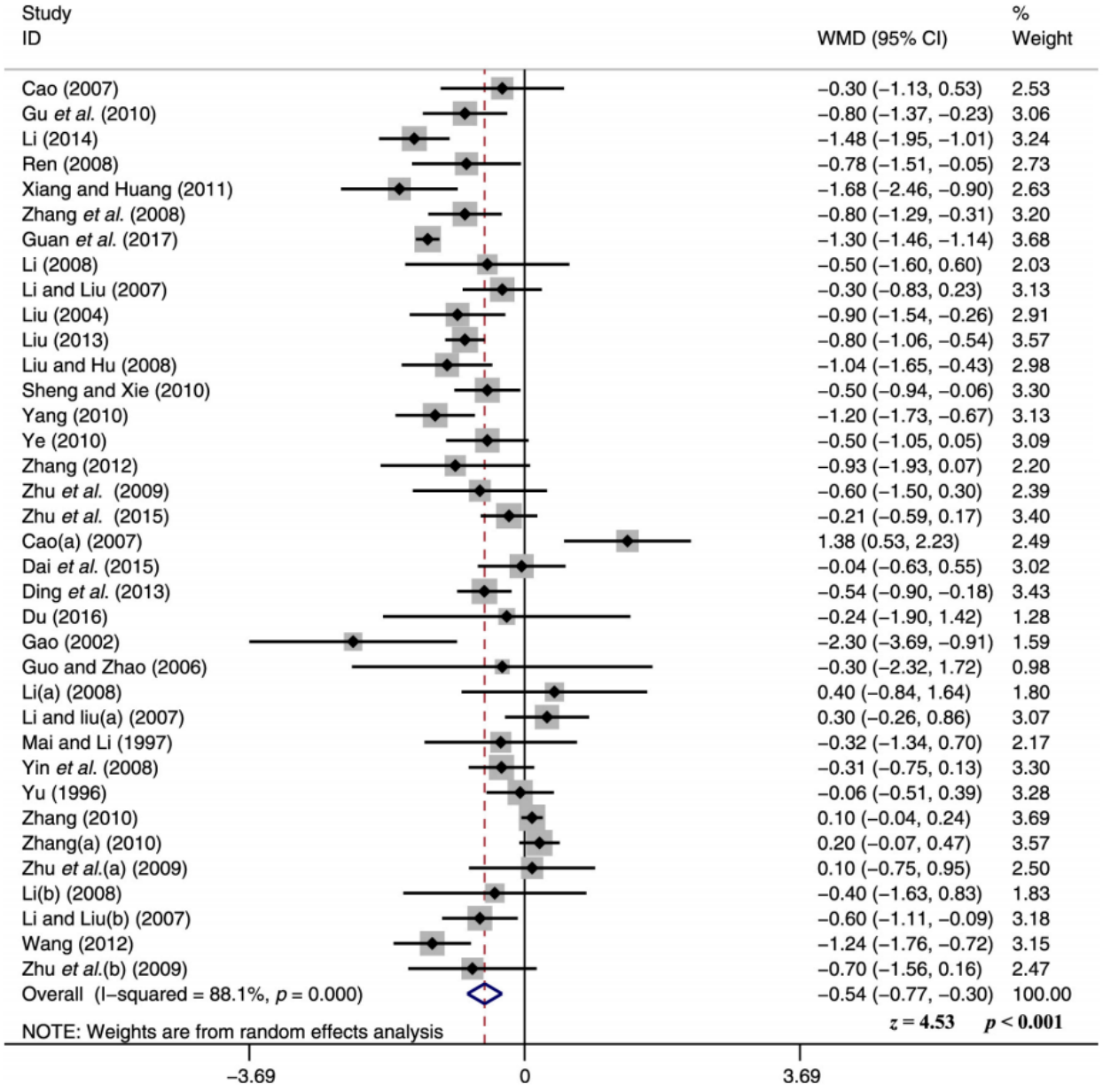


Fig. 2 Forest plots showing weighted mean difference and 95% confidence interval for FPG levels comparing Berberine alone or in combination with OHA to controls in a random effects model.

Endocrine Journal

Advance Publication
doi:10.1507/endocrj.EJ18-0109

ORIGINAL

Effects of berberine on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review and a meta-analysis

Yaping Liang[1),2)], Xiaojia Xu[1)], Mingjuan Yin[1)], Yan Zhang[1)], Lingfeng Huang[1)], Ruoling Chen[3)] and Jindong Ni[1)]

Berberina e FPG in combinazione o meno con terapia convenzionale

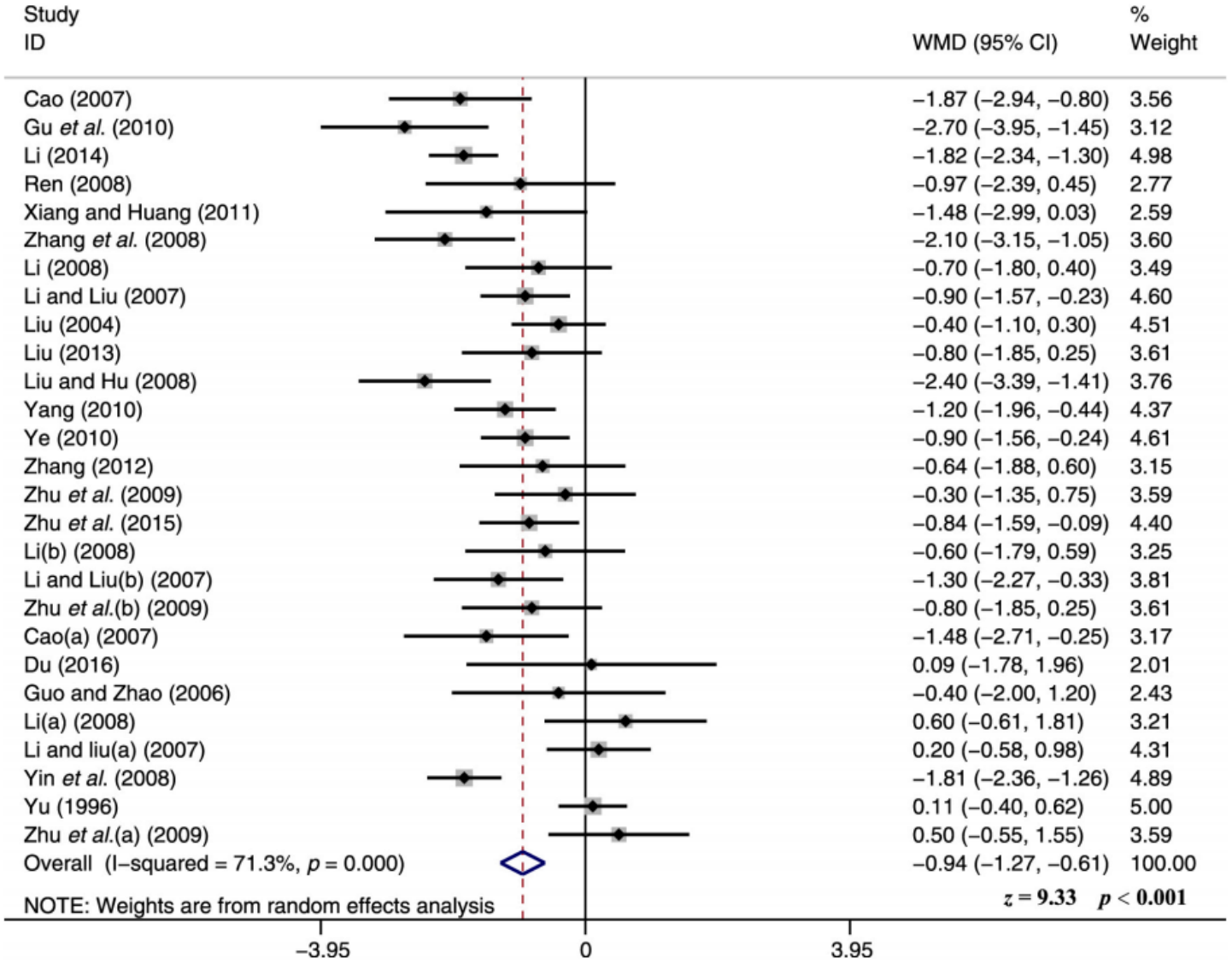
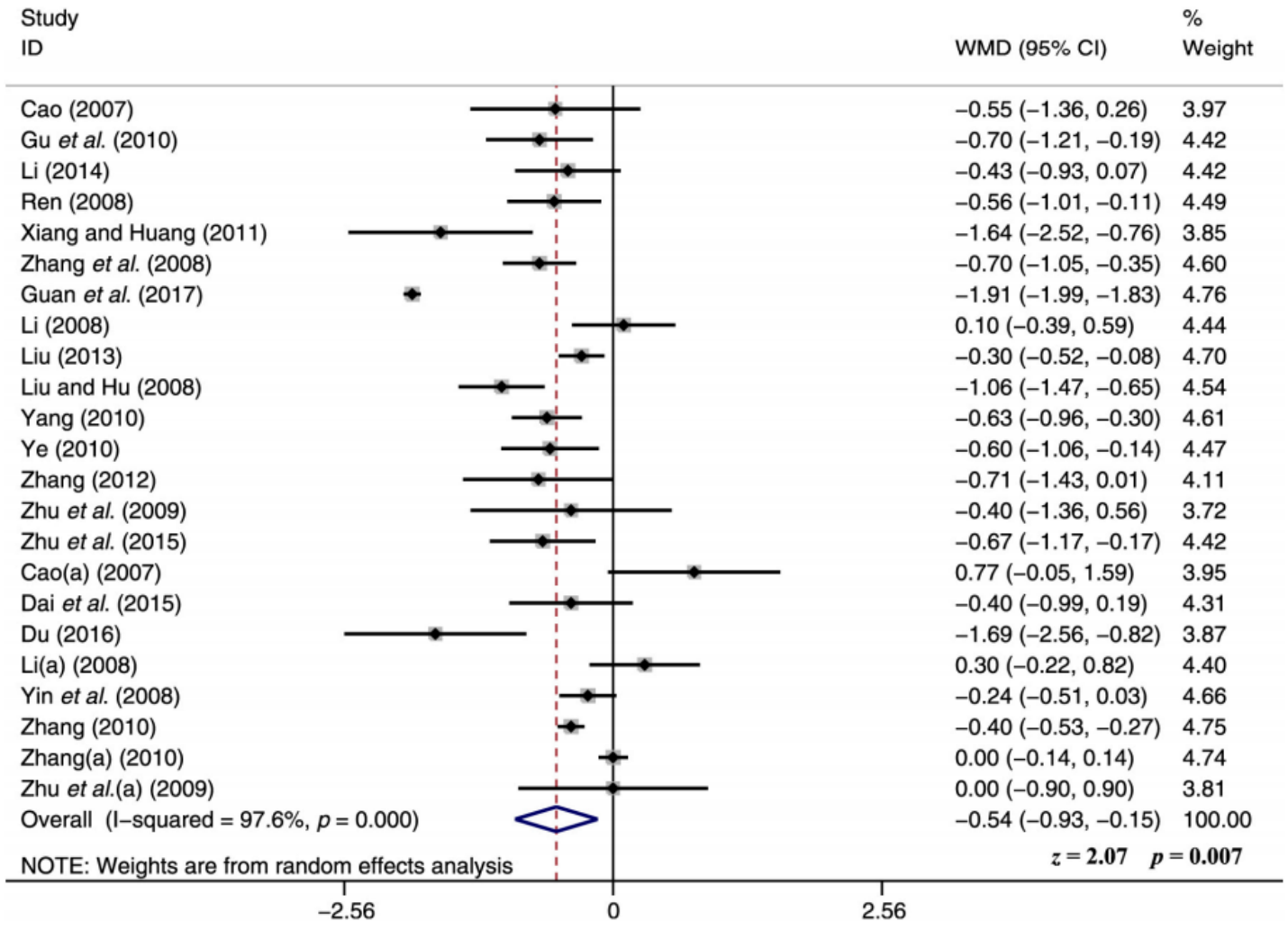


Fig. 3 Forest plots showing weighted mean difference and 95% confidence interval for PPG levels comparing Berberine alone or in combination with OHA to controls in a random effects model.

Berberina e PPG in combinazione o meno con terapia convenzionale



Berberina e HbA1c in combinazione o meno con terapia convenzionale

Caso esplicativo numero 2

- Donna di 36 anni
- Sovrappeso (BMI = 29)
- Stipsi cronica
- Esami ematochimici nella norma
- Esame del microbiota fecale rileva aumento dei *Firmicutes*, riduzione dei *Bacteroidetes*, e nello specifico riduzione dei Bifidi e Lactobacilli

Quali nutraceutici/alimenti funzionali sceglieresteste come adiuvanti alla KD?

E a quale scopo?

CARATTERISTICHE DELLA FIBRA ALIMENTARE E PREVALENTI UTILIZZAZIONI CLINICHE

Lignina e molte **emicellulose** sono in grado di ***fissare l'acqua***:

- aumento massa fecale
- accelerato transito intestinale
- minore pressione endoluminale

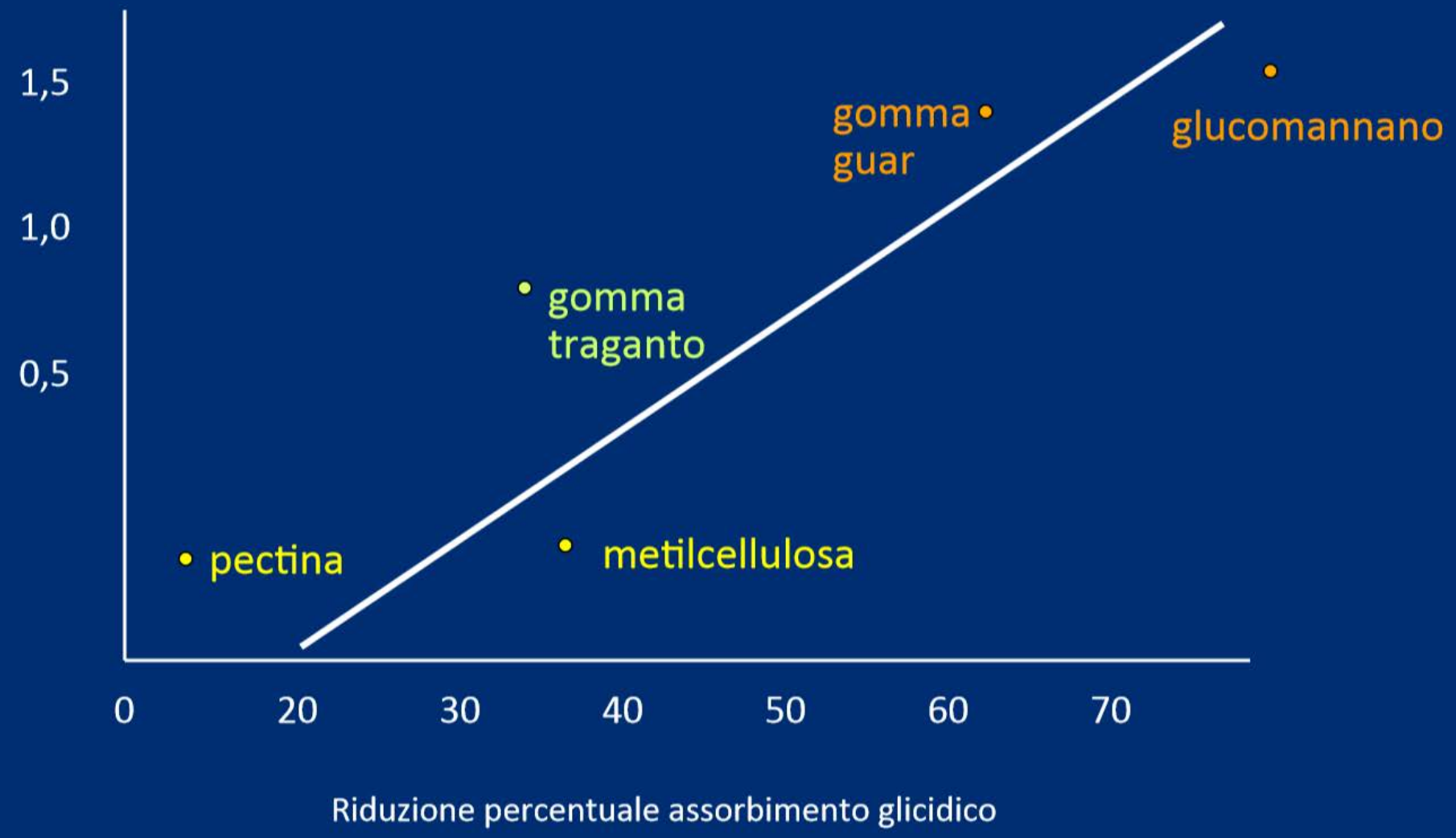
Indicazioni GASTROENTEROLOGICHE

Pectine, **gomme**, **guar** sono in grado di ***formare gel***:

- rallentato svuotamento gastrico
- rallentato transito intestinale
- interferenza assorbimento dei nutrienti

Indicazioni METABOLICHE

RAPPORTO FRA LA VISCOSITA' DELLE FIBRE E LA RIDUZIONE DELL'ASSORBIMENTO GLICIDICO



QUANTITA' OTTIMALE DI FIBRE

Federation of American Societies of Experimental Biology

25-35 grammi/die

(12 grammi /1000 Kcal)

da ricavare da fonti alimentari diverse

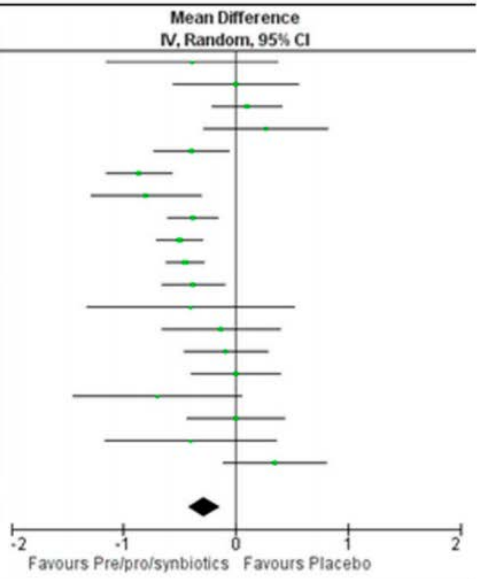
Consumo medio in Italia: 21 grammi/die

Prebiotici / Probiotici / Simbiotici ed obesità

A BMI

Study or Subgroup	Pre/pro/synbiotics Mean	SD	Total	Placebo Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Asemi 2013	-0.65	1.767	27	-0.26	0.99563156	27	2.6%	-0.39 [-1.16, 0.38]
Canfora 2017	0.4	1.0254	21	0.4	0.82028209	23	4.0%	0.00 [-0.55, 0.55]
Fernandes 2016	-0.4	0.3578	6	-0.5	0.1	3	6.7%	0.10 [-0.21, 0.41]
Gomes 2016	-0.45	0.7247	21	-0.72	1.09074387	22	4.0%	0.27 [-0.28, 0.82]
Higashikawa 2016	0.005	0.5043	42	0.4	0.6708	20	6.4%	-0.40 [-0.73, -0.06]
Javadi 2017	-0.6809	0.7876	56	0.18	0.4423	19	7.0%	-0.86 [-1.15, -0.57]
Jung 2013	-0.5	0.9	28	0.3	1	29	4.6%	-0.80 [-1.29, -0.31]
Jung 2015	-0.24	0.63	49	0.14	0.4747631	46	7.8%	-0.38 [-0.60, -0.16]
Kadooka 2010	-0.4	0.4874	43	0.1	0.49337595	44	8.1%	-0.50 [-0.71, -0.29]
Kadooka 2013	-0.3507	0.4209	140	0.1	0.6291	70	8.6%	-0.45 [-0.61, -0.29]
Kim 2017	-0.23	0.6223	32	0.15	0.52478567	34	7.1%	-0.38 [-0.66, -0.10]
Lambert 2017	-0.3	1.6899	22	0.1	1.42731048	22	2.0%	-0.40 [-1.32, 0.52]
Leber 2012	-0.18	0.78	13	-0.05	0.6	15	4.3%	-0.13 [-0.65, 0.39]
Madjd 2016	-2.06	0.8813	44	-1.97	0.91636158	45	5.9%	-0.09 [-0.46, 0.28]
Minami 2015	0.1	0.7248	19	0.1	0.58519926	25	5.6%	0.00 [-0.40, 0.40]
Rabiei 2015	-1.4	1.1693	20	-0.7	1.25307898	20	2.7%	-0.70 [-1.45, 0.05]
Reimer 2017	0.1	0.5099	26	0.1	1.03923048	27	5.1%	0.00 [-0.44, 0.44]
Sharafedtinov 2013	-2	1.2268	25	-1.6	0.99978355	11	2.6%	-0.40 [-1.16, 0.36]
Zarrati 2014	-1.55	0.8774	25	-1.9	0.78230366	25	4.9%	0.35 [-0.11, 0.81]
Total (95% CI)			**659**			**527**	**100.0%**	**-0.28 [-0.43, -0.14]**

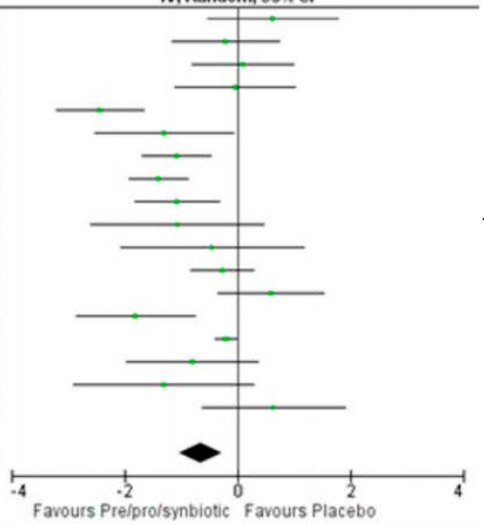
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 51.40, df = 18 (P < 0.0001); I² = 65%
Test for overall effect: Z = 3.79 (P = 0.0001)



B Body weight

Study or Subgroup	Pre/pro/synbiotics Mean	SD	Total	Placebo Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Asemi 2013	0	1.9448	27	-0.63	2.33787113	27	4.9%	0.63 [-0.52, 1.78]
Canfora 2017	1.1	1.8047	21	1.3	1.36325221	23	5.6%	-0.20 [-1.15, 0.75]
Fernandes 2016	-1.2	0.9571	6	-1.3	0.4	3	5.9%	0.10 [-0.79, 0.99]
Gomes 2016	-0.98	1.7765	21	-0.95	1.76986415	22	5.2%	-0.03 [-1.09, 1.03]
Javadi 2017	-1.9179	1.8334	39	0.51	1.163	19	6.4%	-2.43 [-3.21, -1.65]
Jung 2013	-1.1	2.2	25	0.2	2.4	29	4.6%	-1.30 [-2.53, -0.07]
Jung 2015	-0.65	1.61	49	0.42	1.4242893	46	7.1%	-1.07 [-1.68, -0.46]
Kadooka 2010	-1.1	1.2997	43	0.3	1.15121056	44	7.4%	-1.40 [-1.92, -0.88]
Kim 2017	-0.6	1.6971	32	0.46	1.39942846	34	6.5%	-1.06 [-1.81, -0.31]
Lambert 2017	-0.6	2.8025	22	0.46	2.34787596	22	3.6%	-1.06 [-2.59, 0.47]
Leber 2012	-0.58	2.54	13	-0.13	1.68	15	3.4%	-0.45 [-2.07, 1.17]
Madjd 2016	-5.3	1.4344	44	-5.03	1.23952522	45	7.3%	-0.27 [-0.83, 0.29]
Minami 2015	0.2	1.7355	19	-0.4	1.29675297	25	5.7%	0.60 [-0.33, 1.53]
Rabiei 2015	-3.6	1.9937	20	-1.8	1.30949072	20	5.3%	-1.80 [-2.85, -0.75]
Reimer 2017	0.2	0.3	26	0.4	0.4	27	8.4%	-0.20 [-0.39, -0.01]
Sanchez 2013	-4.2	3.2	52	-3.4	2.9	53	4.8%	-0.80 [-1.97, 0.37]
Sharafedtinov 2013	-5.7	2.8593	25	-4.4	1.90923822	11	3.5%	-1.30 [-2.89, 0.29]
Zarrati 2014	-4.23	2.0364	25	-4.87	2.50284419	25	4.5%	0.64 [-0.62, 1.90]
Total (95% CI)			**509**			**490**	**100.0%**	**-0.64 [-1.03, -0.26]**

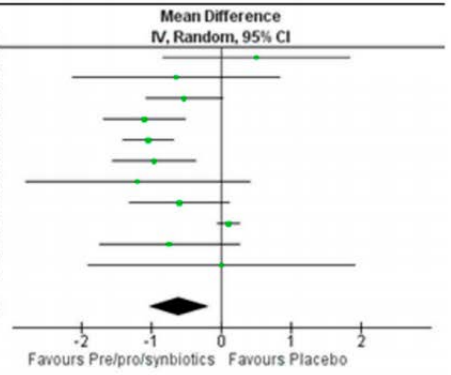
Heterogeneity: Tau² = 0.45; Chi² = 75.15, df = 17 (P < 0.00001); I² = 77%
Test for overall effect: Z = 3.29 (P = 0.001)



C Fat mass

Study or Subgroup	Pre/pro/synbiotics Mean	SD	Total	Placebo Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Canfora 2017	0.8	2.3125	21	0.3	2.2006022	23	6.2%	0.50 [-0.84, 1.84]
Gomes 2016	-1.33	1.9381	21	-0.68	2.93823231	22	5.5%	-0.65 [-2.13, 0.83]
Higashikawa 2016	-0.535	1.0461	42	0	1.0286	20	11.6%	-0.54 [-1.09, 0.02]
Kadooka 2010	-0.8	1.4622	43	0.3	1.31566921	44	11.3%	-1.10 [-1.68, -0.52]
Kadooka 2013	-0.5493	1.266	140	0.5	1.2582	70	12.9%	-1.05 [-1.41, -0.69]
Kim 2017	-0.72	1.3011	32	0.24	1.16619038	34	11.2%	-0.96 [-1.56, -0.36]
Lambert 2017	-0.8	2.7812	22	0.4	2.64981523	22	4.9%	-1.20 [-2.81, 0.41]
Minami 2015	-0.7	1.1595	19	-0.1	1.22813588	25	10.4%	-0.60 [-1.31, 0.11]
Reimer 2017	0.2	0.3	26	0.1	0.3	27	13.9%	0.10 [-0.06, 0.26]
Sanchez 2013	-3.51	2.39	52	-2.76	2.83	53	8.2%	-0.75 [-1.75, 0.25]
Sharafedtinov 2013	-4	2.6579	25	-4	2.732331	11	3.8%	0.00 [-1.92, 1.92]
Total (95% CI)			**443**			**351**	**100.0%**	**-0.60 [-1.05, -0.16]**

Heterogeneity: Tau² = 0.36; Chi² = 56.12, df = 10 (P < 0.00001); I² = 82%
Test for overall effect: Z = 2.68 (P = 0.007)



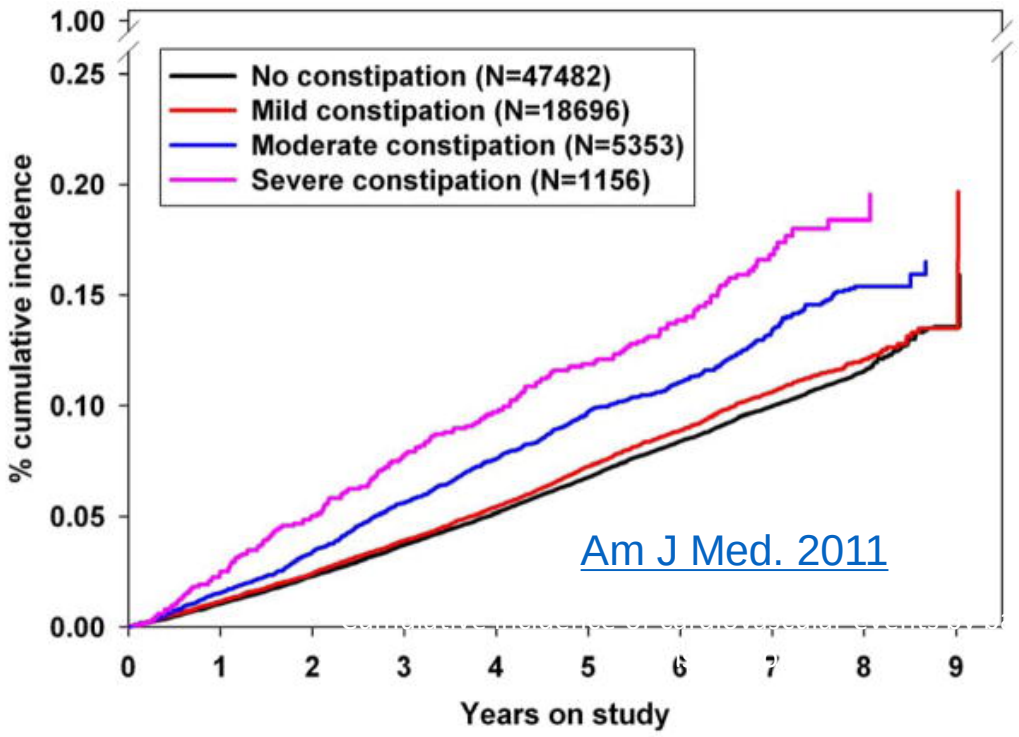
genes
MDPI
Review

Dietary Alteration of the Gut Microbiome and Its Impact on Weight and Fat Mass: A Systematic Review and Meta-Analysis

George Kunnackal John [1], Lin Wang [2], Julie Nanavati [1], Claire Twose [1], Rajdeep Singh [3] and Gerard Mullin [1,*]

UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY
ueg journal

k/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/2050640614558476
ueg.sagepub.com
SAGE



Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: the Ohsaki cohort study

Kenji Honkura, Yasutake Tomata, Kemmyo Sugiyama, Yu Kaiho, Takashi Watanabe, Shu Zhang, Yumi Sugawara, Ichiro Tsuji

Atherosclerosis

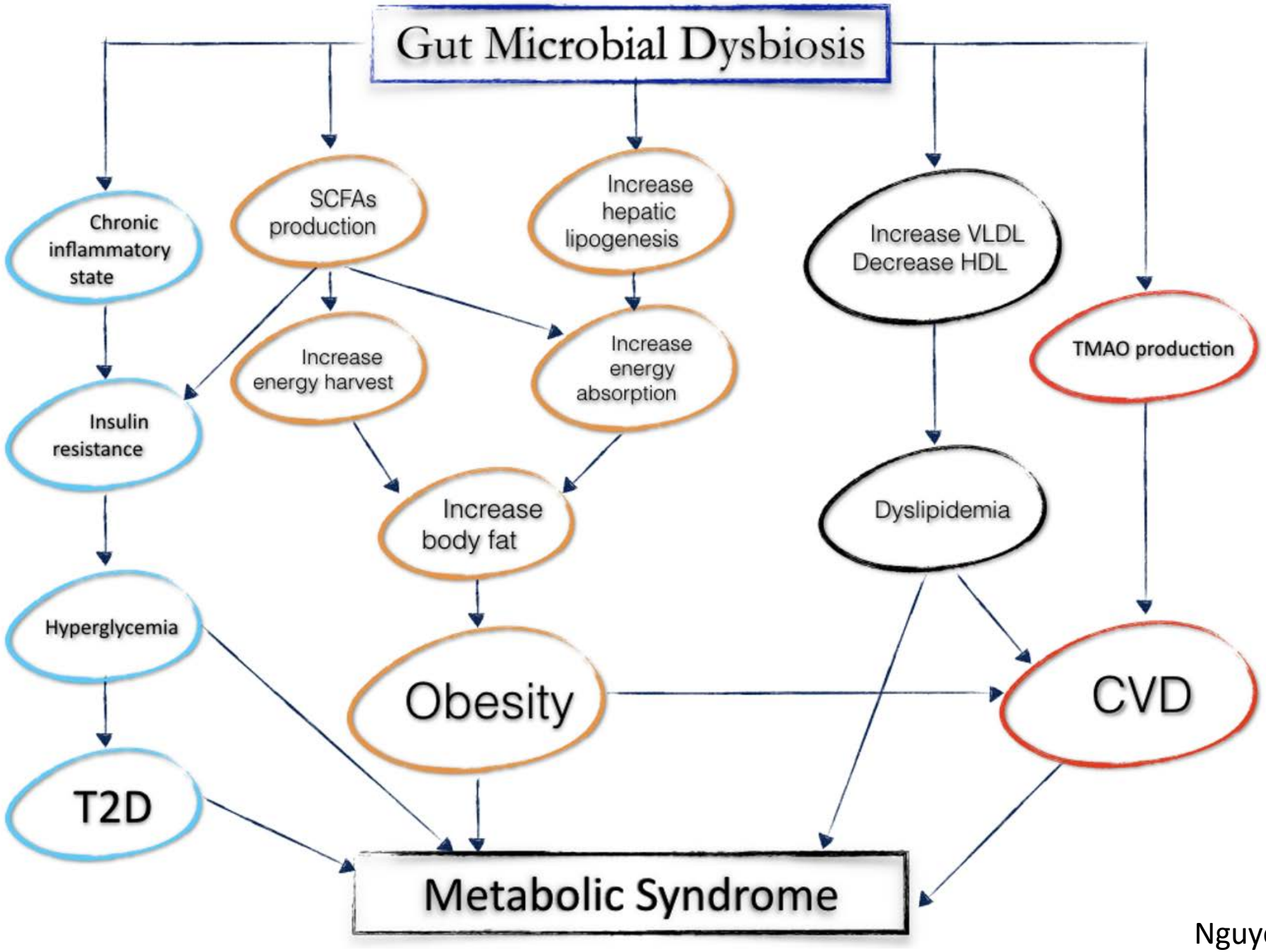
IMPORTANCE OF GUT MICROBIOTA IN CVD

REVIEW Open Access

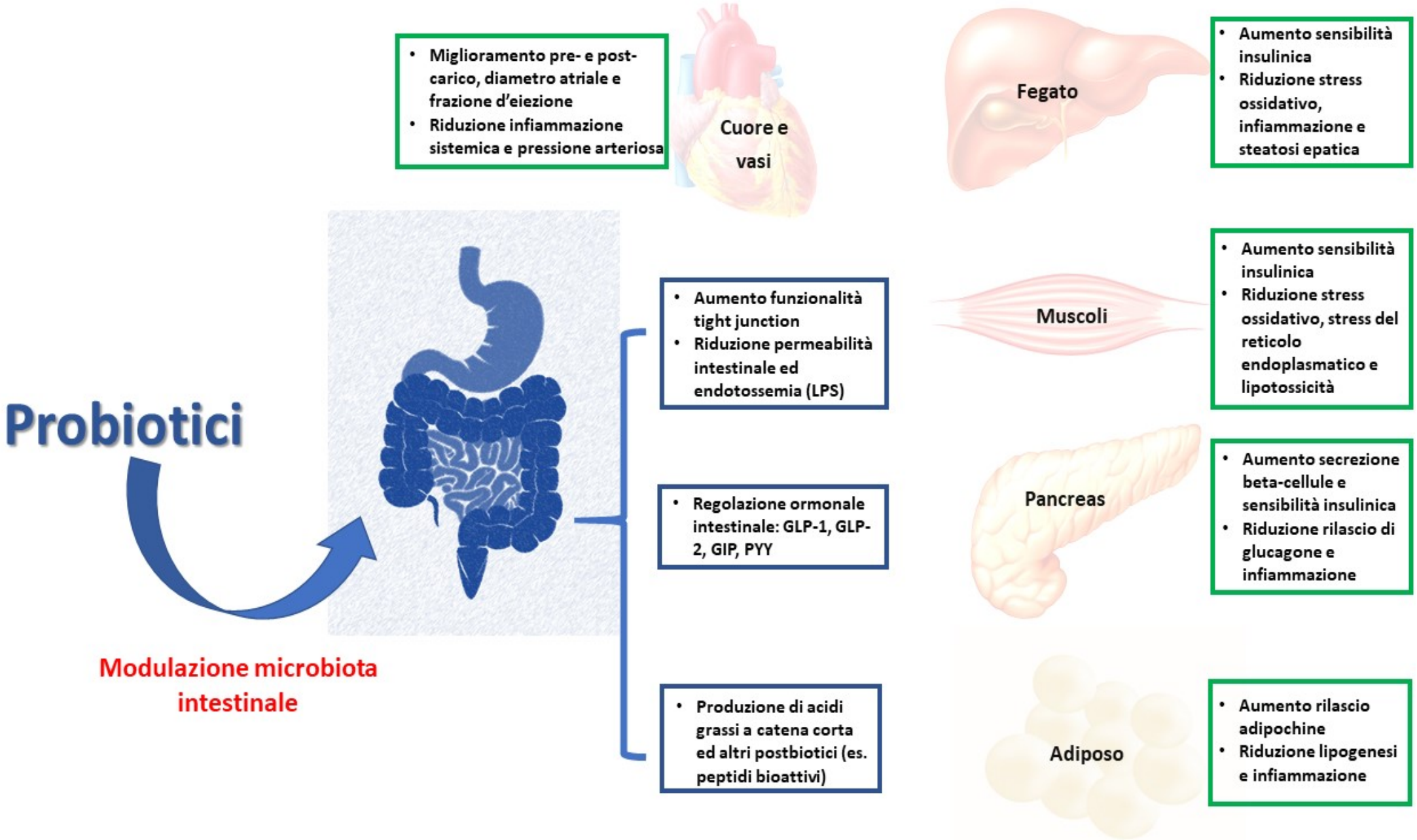
Intestinal microbiota and chronic constipation

Ying Zhao[1] and Yan-Bo Yu[2*]

SpringerPlus



Nguyen et al., 2017



Colletti A, Cicero AF et al. 2018 (In press)

Probiotici ed obesità

Study	Type of study	Type of probiotics	Duration of intervention	Key findings
Kadooka et al. 2010 [72]	multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial	*Lactobacillus gasseri SBT2055*	12 weeks	↓ abdominal visceral (on 4.6 %) and subcutaneous (3,3 %) fat areas as measured by CT ↓ body weight and BMI (on 1.5 %) ↑ serum adiponectin
Luoto et al. 2013 [50]	randomized, double-blind, prospective follow-up study	*Lactobacillus rhamnosus GG*	Mothers 4 weeks before expected delivery with extension for 6 months postnatally (in children)	↓ weight gain during the first years of life - most pronounced changes were observed at the age of 4 years ($P = 0.063$), with lack of efficiency in the later stages of development
Vrieze et al. 2012 [75]	randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial (FATLOSE trial)	*allogenic microbiota from lean donors to male recipients with metabolic syndrome or autologous microbiota*	12 weeks	↑ insulin sensitivity (6 weeks after infusion) ↑levels of butyrate-producing intestinal microbiota.
Mazloom et al. 2013 [76]	randomized, single- blinded, placebo-controlled trial	*Lactobacillus* acidophilus, L. bulgaricus, L. bifidum, and L. casei	6 weeks	↓ triglyceride ↓ malondialdehyde (MDA) ↓IL-6 and ↓insulin resistance All changes not statistically significant
Aller et al. 2011 [78]	randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial	*Lactobacillus bulgaricus vs Streptococcus thermophilus*	3 month	↓ liver aminotransferases levels in patients with NAFLD Anthropometric parameters and cardiovascular risk factors remained unchanged
Malaguarnera et al. 2012 [79]	open label study in patients with NASH	*Bifidobacterium longum* in combination with fructo-oligosaccharides (Fos) *versus* life style modification	24 weeks	Bifidobacterium longum with Fos when compared to lifestyle modification alone, significantly reduces TNF-α, CRP, serum AST levels, HOMA-IR, serum endotoxin, steatosis, and the NASH activity index.
Wong et al. 2013 [80]	randomized, open label study in patients with histology-proven	Lepicol probiotic formula vs usual care	6 month	↓ intrahepatic triglyceride content (IHTG) ↓ AST level
Vajro et al. 2011 [81]	double-blind, placebo-controlled pilot study in pediatric NAFLD	*Lactobacillus rhamnosus strain GG*	8 weeks	↓ALT TNF-α and US bright liver parameters remained fairly stable
Mykhalchyshyn et al. 2013 [83]	open label study in patients with NAFLD	"Symbiter" containing concentrated biomass of 14 alive probiotic bacteria	4 weeks	↓ IL-6, IL-8, TNF-α, IL-1β, IFN-γ (in elevated transaminases sub-group) ↓ IL-6, IL-8, TNF-α, (in normal transaminases sub-group)
Shavakhi et al. 2013 [84]	randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with histology-proven NASH	probiotic Protexin plus Metformin 500 mg (Met/Pro) *versus* Metformin 500 mg plus placebo(Met/P)	6 month	Probiotic combination with Metformin improves liver aminotransferases better than metformin alone. BMI, fasting blood glucose, cholesterol, and triglyceride fell significantly in both groups.

- **Riduzione grasso viscerale e sottocutaneo (1-5%)**
- **Miglioramento peso e BMI (0-5%)**
- **Miglioramento insulino-sensibilità e HOMA-IR**
- **Aumento produzione butirrato intestinale**
- **Riduzione trigliceridemia (0-10%), colesterolemia totale ed LDL (0-5%)**
- **Miglioramento NAFLD**
- **Riduzioni marcatori infiammatori (TNF-alfa, IL-6, IL-8, hsCRP)**

Nutr Metab (Lond). 2016; 13: 14.

Probiotici e prebiotici: non solo nel periodo di restrizione dietetica

Obes Facts. 2017 Jan; 9(6): 379–391.
Published online 2016 Nov 30. doi: 10.1159/000449506

PMCID: PMC5644845
PMID: 27898428

Beneficial Effects of a Dietary Weight Loss Intervention on Human Gut Microbiome Diversity and Metabolism Are Not Sustained during Weight Maintenance

Femke-Anouska Heinsen, [a] Daniela Fangmann, [b] Nike Müller, [b] Dominik M. Schulte, [b] Malte C. Rühlemann, [a] Kathrin Türk, [b] Ute Settgast, [b] Wolfgang Lieb, [c] John F. Baines, [d] Stefan Schreiber, [a, b] Andre Franke, [a] and Matthias Laudes [b,*]

Caso esplicativo numero 3

- Uomo di 29 anni
- Obeso di grado I (BMI = 32)
- Assenza di comorbidità
- Sedentario

Quali nutraceutici/alimenti funzionali scegliereste come adiuvanti alla KD?

E a quale scopo?

Citrus Aurantium

Il principale composto farmacologicamente attivo del Citrus è la p-sinefrina (para-sinefrina o ossedrina)

L'impiego di Citrus Aurantium, come integratore, è consentito e regolamentato dal Ministero della Salute

Dose massima giornaliera di sinefrina 30 mg da estratto secco

Corrispondenti a 800 mg di Citrus titolato al 4%

Altre formalità:

- Va riportata la titolazione in sinefrina
- Si sconsiglia l'uso in gravidanza e durante l'allattamento e al di sotto dei 12 anni
- Consultare il medico prima dell'uso se le condizioni CV non sono nella norma

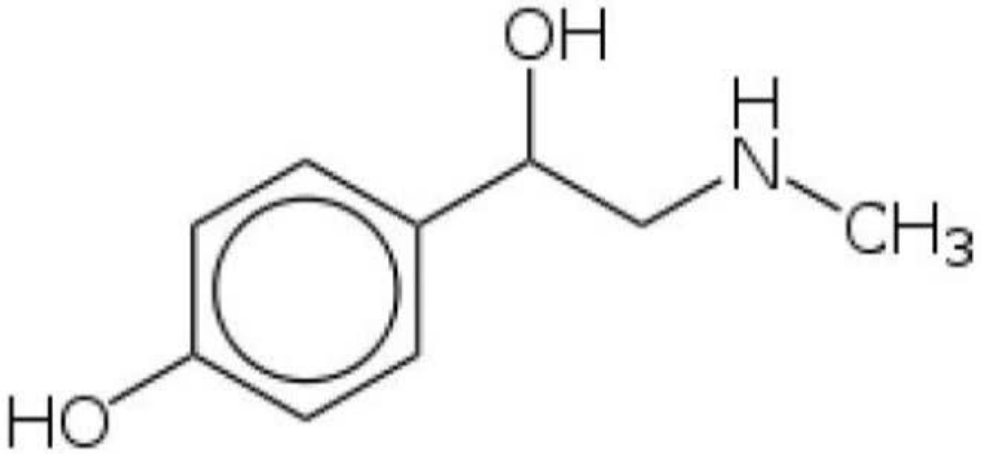
Esistono 6 possibili isomeri della sinefrina (orto, meta, para e, per ciascuno di essi la forma d (+) o l (-)

Il composto principale farmacologicamente attivo del Citrus è la p-sinefrina (para sinefrina o ossedrina)

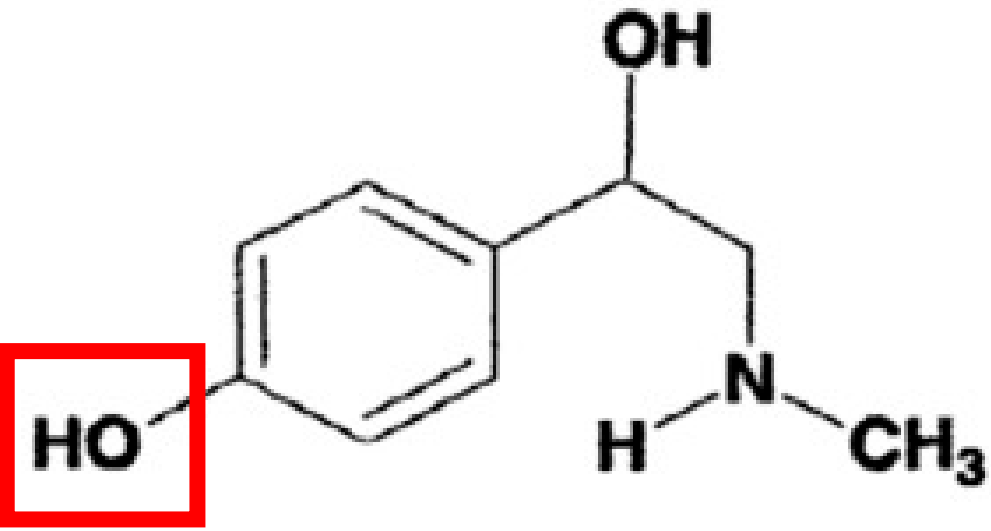
La p-sinefrina avrebbe un'azione stimolante i beta 3 recettori e quindi lipolitica, termogenica

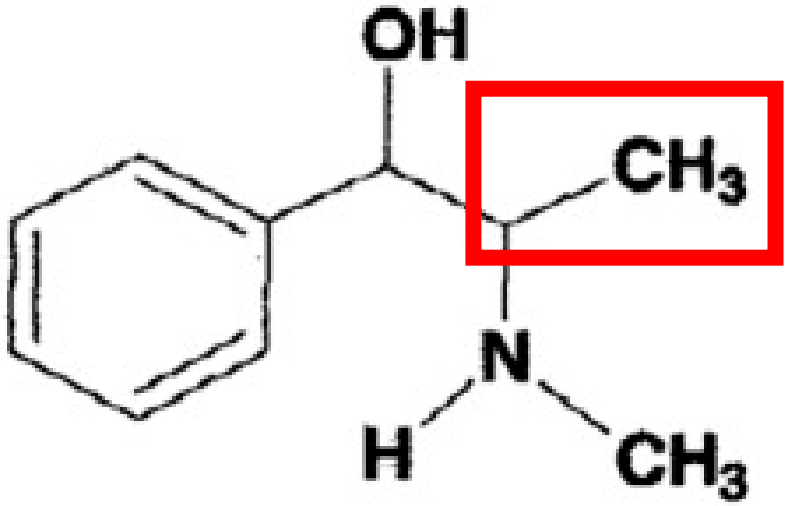
sinefrina

da estratto di frutti immaturi di **Citrus** (*Citrus aurantium var. amara L.*)



p-sinefrina ed efedrina





Gli estratti di arancia amara contengono la **p-sinefrina**, che comprende circa il **90% o più dei protoalcaloidi totali**.

La **p-sinefrina è un derivato della feniletilamina** con un gruppo ossidrile nella posizione para sull'anello benzenico della molecola e presenta alcune somiglianze strutturali con l'efedrina. Tuttavia, **l'efedrina è un derivato fenilpropilamminico** e non contiene un gruppo idrossilico sostituito sull'anello fenilico (benzene).

Citrus Aurantium

Review Article

A Review of the Receptor-Binding Properties of *p*-Synephrine as Related to Its Pharmacological Effects

Sidney J. Stohs,[1] Harry G. Preuss,[2] and Mohd Shara[3]

Hindawi Publishing Corporation
Oxidative Medicine and Cellular Longevity
Volume 2011, Article ID 482973, 9 pages
doi:10.1155/2011/482973

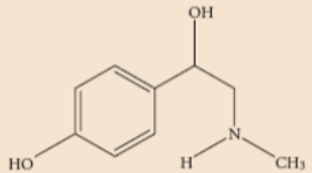


FIGURE 1: *p*-Synephrine.

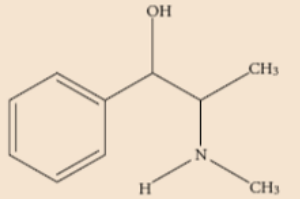


FIGURE 2: Ephedrine.

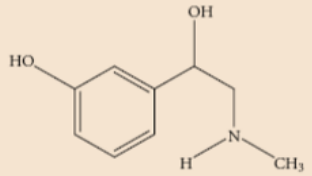


FIGURE 3: *m*-Synephrine.

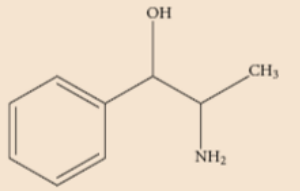


FIGURE 4: Phenylpropanolamine.

A causa della somiglianza strutturale della p-sinefrina con m-sinefrina, efedrina, noradrenalina e amfetamina è diffusa la percezione che tutte queste molecole abbiano proprietà simili e simile profilo di rischio

Invece esistono notevoli differenze

- La p-sinefrina non passa facilmente la barriera ematoencefalica
- La p-sinefrina è meno lipo-solubile dell'efedrina
- Ha un'azione stimolante il SNC e CV minima o assente rispetto a efedrina, noradrenalina, amfetamina
- **Diversa affinità recettoriale**

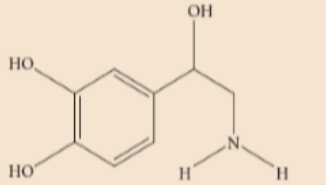


FIGURE 5: Nor-epinephrine (Nor-adrenaline).

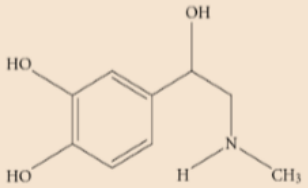


FIGURE 6: Epinephrine (Adrenaline).

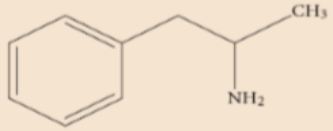


FIGURE 7: Amphetamine.

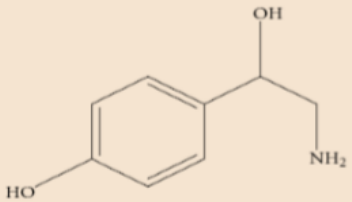


FIGURE 8: *p*-Octopamine.

Le differenze chimiche tra p-sinefrina ed efedrina alterano notevolmente la stereochimica, la farmacodinamica e la farmacocinetica, il legame del recettore adrenergico e le proprietà fisiologiche/farmacologiche.

La p-sinefrina è priva degli effetti avversi cardiovascolari associati all'efedrina alle dosi comunemente consigliate.

Diversi studi hanno concluso che è **il gruppo idrossile nella posizione meta** dell'anello che principalmente promuove il legame del recettore adrenergico ei successivi effetti cardiovascolari, mentre il singolo gruppo idrossile nella posizione para, come nel caso della p-sinefrina, diminuisce adrenergico legame con i recettori.

Phytother Res. 2017 Oct; 31(10): 1463–1474.
Published online 2017 Jul 28. doi: 10.1002/ptr.5879
PMCID: PMC5655712
PMID: 28752649

Safety, Efficacy, and Mechanistic Studies Regarding Citrus aurantium (Bitter Orange) Extract and *p*-Synephrine

Sidney J. Stohs[1]

- **Circa 30 studi sull'uomo (>600 soggetti) hanno dimostrato che la p-sinefrina non produce effetti cardiovascolari a dosi fino a 100 mg/die**.
- Il 45% dei soggetti era in sovrappeso od obesi e oltre il 40% dei soggetti ha assunto **caffeina in associazione**.
- La p-sinefrina lega fino a 10 volte più facilmente i recettori adrenergici nei roditori rispetto agli umani: questo può spiegare piccoli effetti cardiovascolari in alcuni studi sugli animali a dosi molto elevate.
- **La maggior parte delle controindicazioni all'utilizzo di p-sinefrina derivano da avvertenze estrapolate dai prodotti a base di efedra**.

Agenda

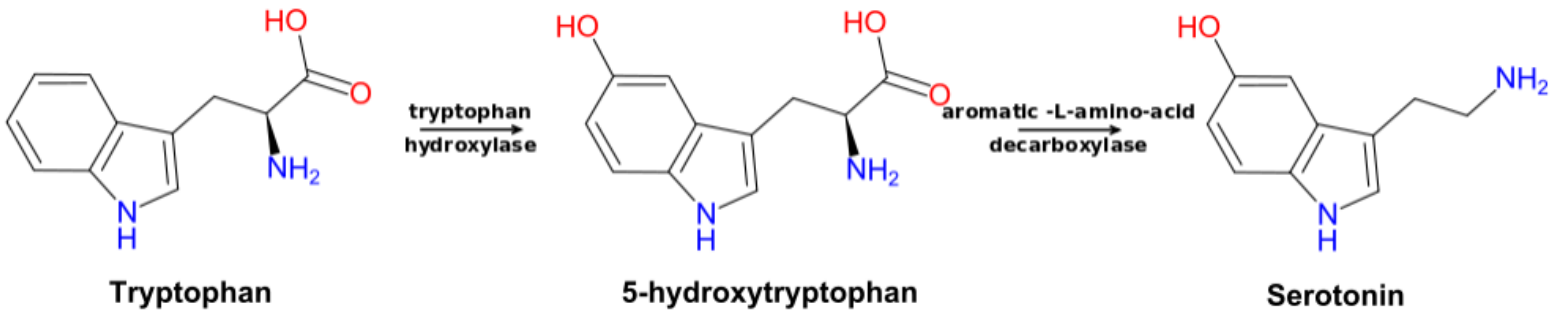
- *La storia dei nutraceutici. Inquadramento clinico e legislativo. Requisiti chiave nella scelta di un nutraceutico di qualità*
- *Esempi di nutraceutici utili nel trattamento dell'obesità: casi clinici esplicativi*
- *I nutraceutici nella gestione del paziente sovrappeso/obeso*
- *Conclusioni e take-home message*

Nutraceutici e peso corporeo

- **Nutraceutici modulanti l’assunzione di cibo**
- **Nutraceutici modulanti il dispendio energetico**
- **Nutraceutici modulanti il metabolismo lipidico e l’assorbimento di nutrienti**

Griffonia simplicifolia e 5-HTP

- Leguminosa delle regioni tropicali dell'Africa centroccidentale
- I semi contengono un'**elevata quantità di 5-HTP**
- La conversione (nello stomaco e a livello del sistema nervoso centrale) del 5-HTP in serotonina avviene ad opera dell'enzima **L-aminoacido-decarbossilasi aromatica + vitamina B6**
- Si utilizza 5-HTP e non triptofano perché triptofano idrossilasi è il rate limiting step nella sintesi della serotonina



NOME BOTANICO	*PARTE UTILIZZATA*	*RIFERIMENTO PER GLI EFFETTI*	*NOTE*
GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA (DC.) BAILL.	semen	semen: Normale tono dell'umore. Rilassamento e benessere mentale. Rilassamento e sonno. Controllo del senso di fame.	

Phytomedicine. 2011 Aug 15;18(11):947-52.

Influence of Griffonia simplicifolia on male sexual behavior in rats: behavioral and neurochemical study.

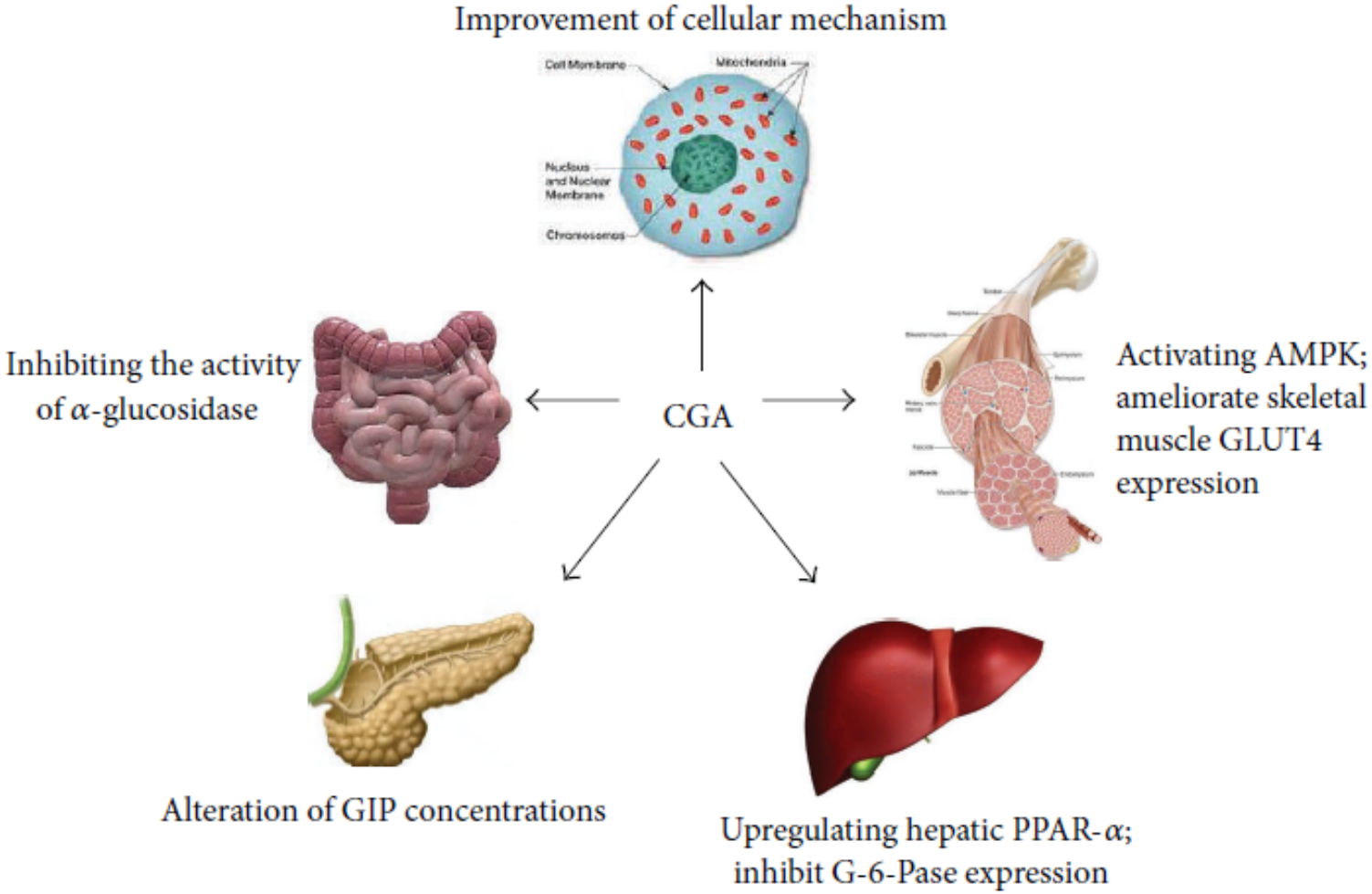
Carnevale G, Di Viesti V, Zavatti M, Benelli A, Zanoli P.

- **Studi prettamente preclinici, *in vivo* su modelli animali**
- **Dosaggi di 5HTP tra 50 e 100 mg/Kg possono ridurre significativamente il senso di appetito e il peso corporeo**
- **Attività pleiotropiche sul tono dell'umore**
- **Buon profilo di safety**
- **Necessari RCTs**

Nutraceutici e peso corporeo

- **Nutraceutici modulanti l'assunzione di cibo**
- **Nutraceutici modulanti il dispendio energetico**
- **Nutraceutici modulanti il metabolismo lipidico e l'assorbimento di nutrienti**

Acido clorogenico: metabolismo glucidico e lipidico



Shengxi Meng, et al. Roles of Chlorogenic Acid on Regulating Glucose and Lipids Metabolism: A Review. *Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2013, Article ID 801457, 11 pages*

Gastroenterol Res Pract. 2011;2011. pii: 382852. doi: 10.1155/2011/382852. Epub 2010 Aug 31.

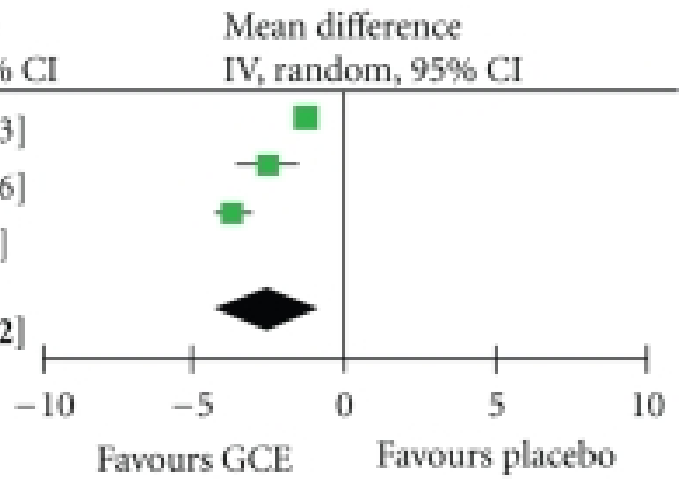
The use of green coffee extract as a weight loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials.

Onakpoya I[1], Terry R, Ernst E.

	GCE			Placebo				
Study or subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	Mean difference IV, random, 95% CI
Ayton 2009	−1.35	0.81	30	−0.12	0.27	32	34.6%	−1.23 [−1.53, −0.93]
Dellalibera 2007	−4.97	1.75	30	−2.45	1.66	20	31.6%	−2.52 [−3.48, −1.56]
Thom 2007	−5.4	0.6	15	−1.7	0.9	15	33.8%	−3.7 [−4.25, −3.15]
Total (95% CI)			**75**			**67**	**100%**	**−2.47 [−4.23, −0.72]**

Heterogeneity: $\tau^2 = 2.3$; $\chi^2 = 61.66$, $df = 2$ ($P < .00001$); $I^2 = 97\%$

Test for overall effect: $Z = 2.76$ ($P = .006$)



Conclusioni: ***caffè verde*** in grado di ridurre il peso nel breve periodo, ma sono necessari ulteriori studi a lungo termine per valutarne l'utilità

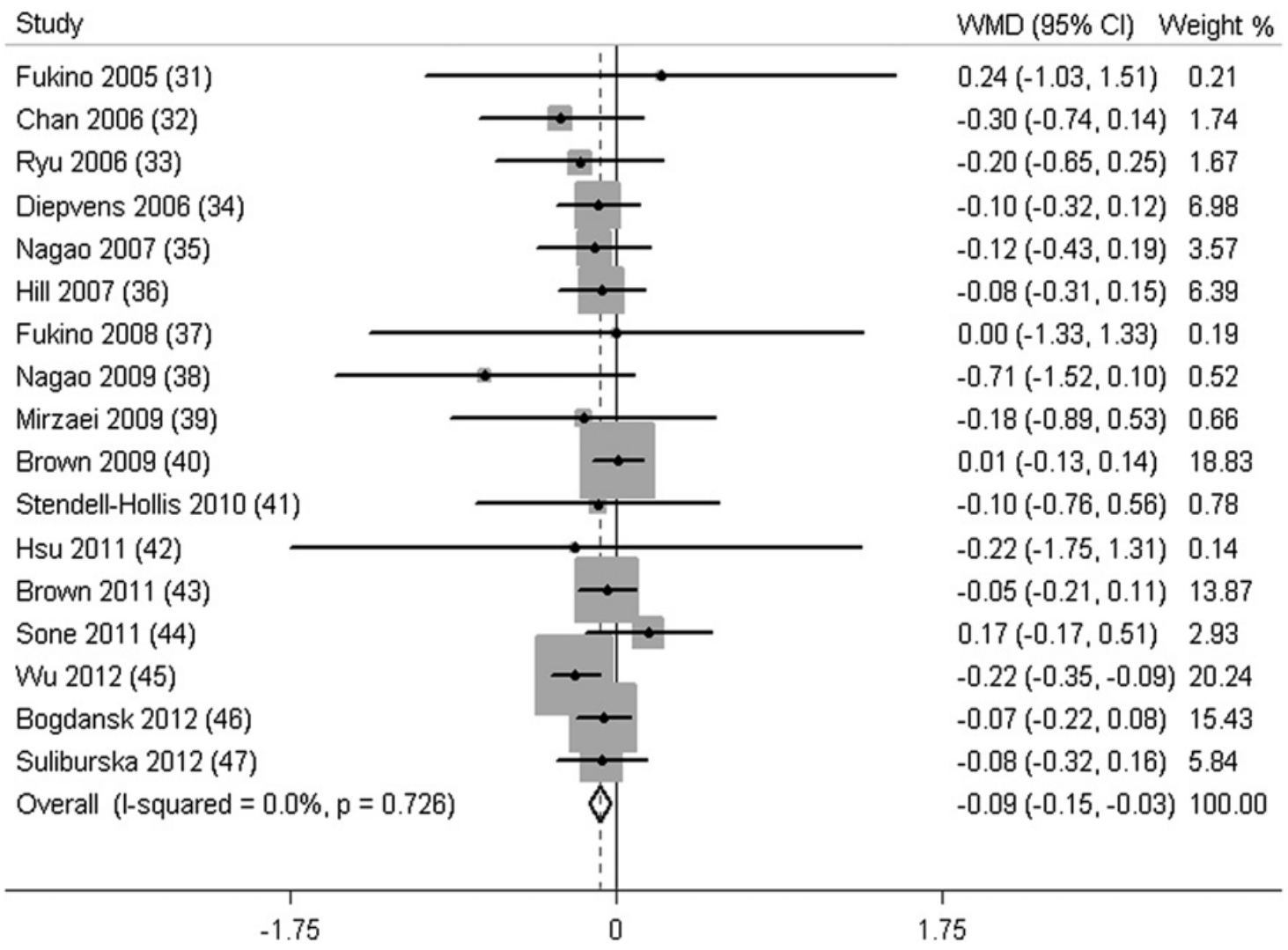
Br J Nutr. 2018 Feb;119(3):250-258. doi: 10.1017/S0007114517003439. Epub 2018 Jan 8.

Effects of green coffee extract supplementation on anthropometric indices, glycaemic control, blood pressure, lipid profile, insulin resistance and appetite in patients with the metabolic syndrome: a randomised clinical trial.

Roshan H[1], Nikpayam O[1], Sedaghat M[2], Sohrab G[3].

- **Pz con MetS**
- **800 mg/die di caffè verde o placebo x 8 settimane**
- **Risultati: miglioramento significativo FPG, PPG, HOMA-i, WC, Appetite score, BMI**
- **Buon profilo di safety**
- **Necessarie conferme per periodi di trattamento >3 mesi**

Caffè verde e FPG



Dosaggi: >150 mg acido clorogenico/die

Liu et al. 2013

Matè e guaranà

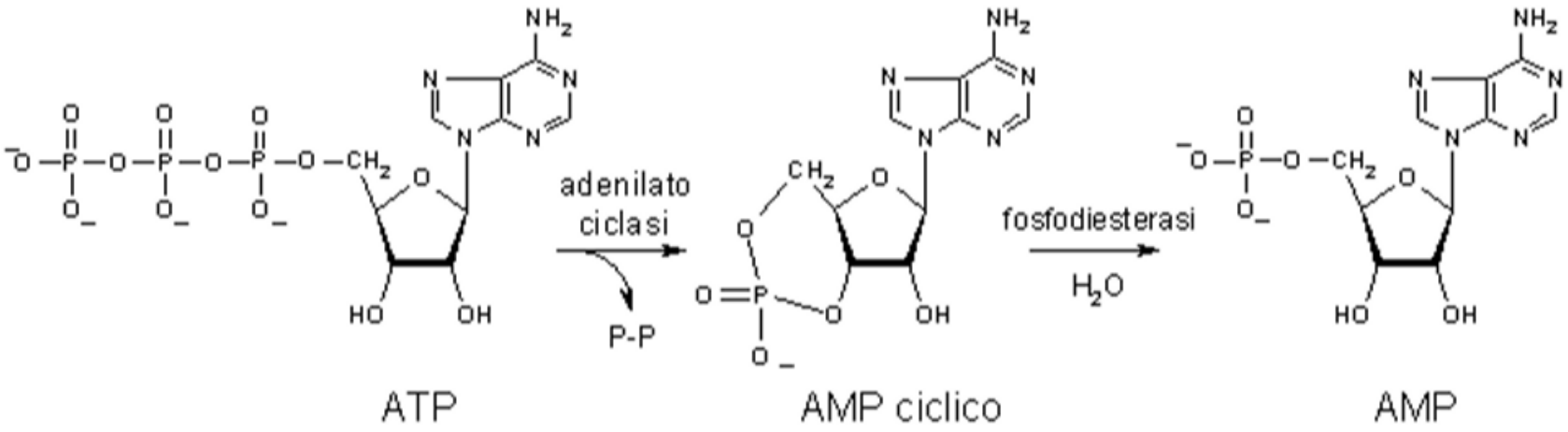
- Il **matè** è la foglia essiccata di *Ilex paraguariensis*: per la produzione del matè si tagliano le parti terminali dei rami e si fanno passare sul fuoco per inattivare gli enzimi delle foglie che conserveranno il colore verde e verranno fatte essiccare. Le foglie essiccate contengono generalmente l'1% di caffeina
- Il **guaranà** si prepara dai semi di *Paullinia cupana*, una liana dell'Amazzonia che contiene all'incirca il 4-8% di caffeina oltre a molecole tanniniche e catechine (8%)

Caffeina: antagonista recettori adenosina

<u>Cinetica caffeina</u>: Cmax dopo circa 30 minuti, assorbimento completo

Caffeina aumenta i livelli di cAMP attraverso:

1) **Inibizione fosfodiesterasi**
2) **Inibizione dell'inibitore di adenilato ciclasi**



Effetti della caffeina:

- **Inotropo e cronotropo positivo**
- **Aumento PAS e PAD transitorio (+0,5 mmHg per tazzina di caffè)**
- **Antiemicranico**
- **Aumento della diuresi (transitorio)**
- **Stimola la secrezione acida gastrica (H2-R)**

- Caffeina **mobilita le riserve di grasso** e stimola i muscoli a utilizzare il grasso come combustibile
- Ciò **ritarda l'esaurimento del glicogeno** muscolare e consente l'esercizio fisico prolungato.
- Il periodo critico di risparmio del glicogeno sembra verificarsi **durante i primi 15 minuti di esercizio**, quando la caffeina ha dimostrato di diminuire l'utilizzo di glicogeno fino al 50%.
- Così, **glicogeno** risparmiato all'inizio è disponibile **durante le fasi successive di esercizio**.

Tossicità acuta e cronica

Una tazza di caffè americano contiene 100 - 150 mg di caffeina
La tazzina di caffè espresso italiano 40 - 80 mg

- **Eventi avversi** compaiono a dosi superiori ai **200 mg**
- **Effetti letali** per assunzioni generalmente superiori a 5 grammi in un'unica somministrazione
- Dosaggi alti (650 mg), causano la sindrome del "caffeinismo", caratterizzata da ansietà, irrequietezza e disordini nel sonno molto simile allo stato ansioso da stress.
- **L'assunzione prolungata di quantità moderate di caffeina non ha evidenziato effetti tossici**. Inoltre, pazienti con ipertensione conclamata non hanno manifestato modificazioni pressorie collegabili al consumo di caffè, né sono stati confermati maggiori rischi di infarto al miocardio.

La maggior parte dei lavori sull'impiego della caffeina nel calo ponderale sono incentrati sull'associazione **efedrina/caffeina**.

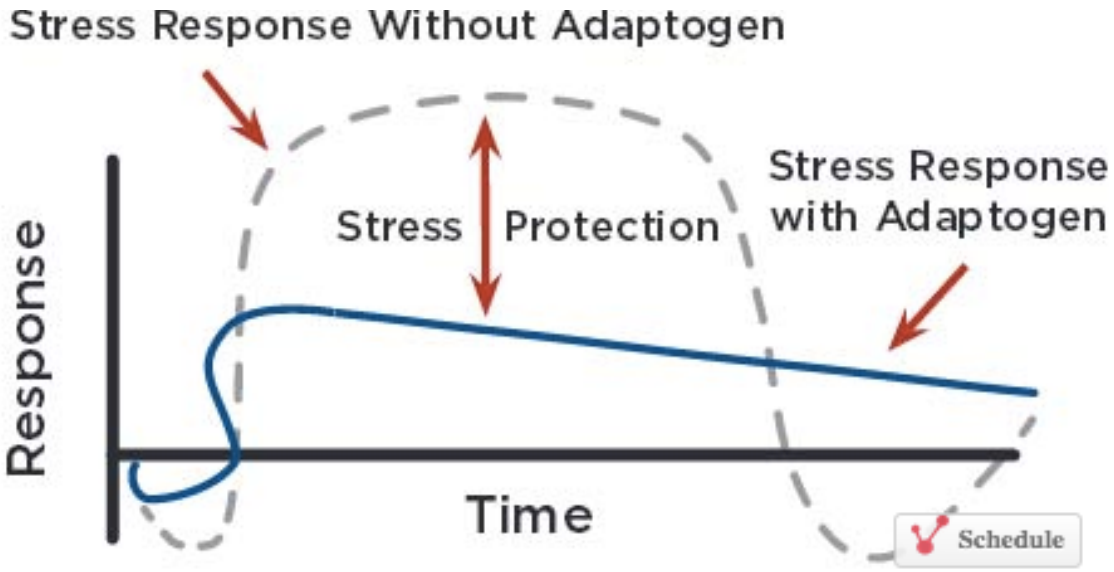
Tale terapia meriterebbe una trattazione a parte ma per sommi capi:

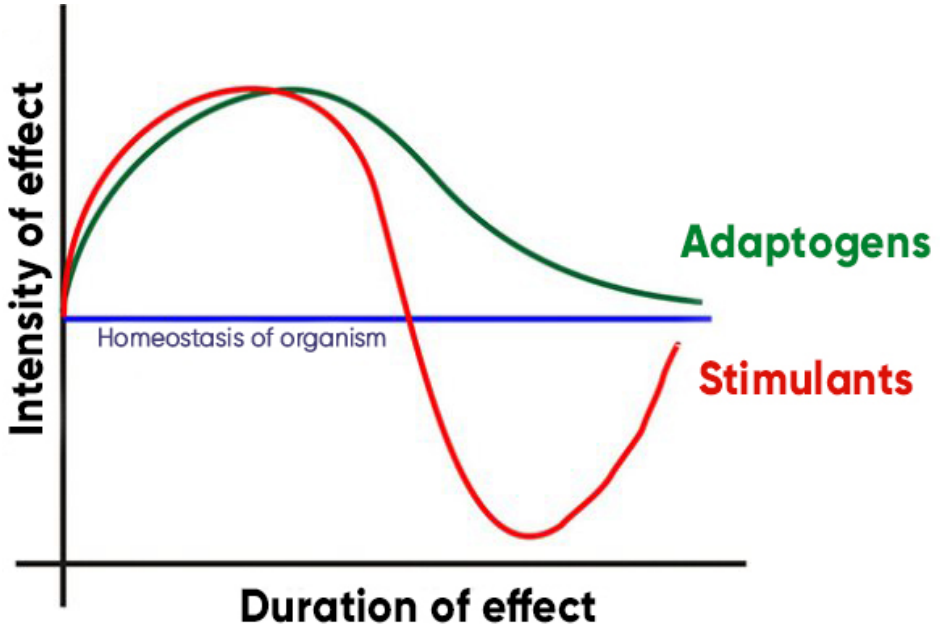
A.L' ephedra, ma non l'efedrina, è vietata negli USA e in Italia

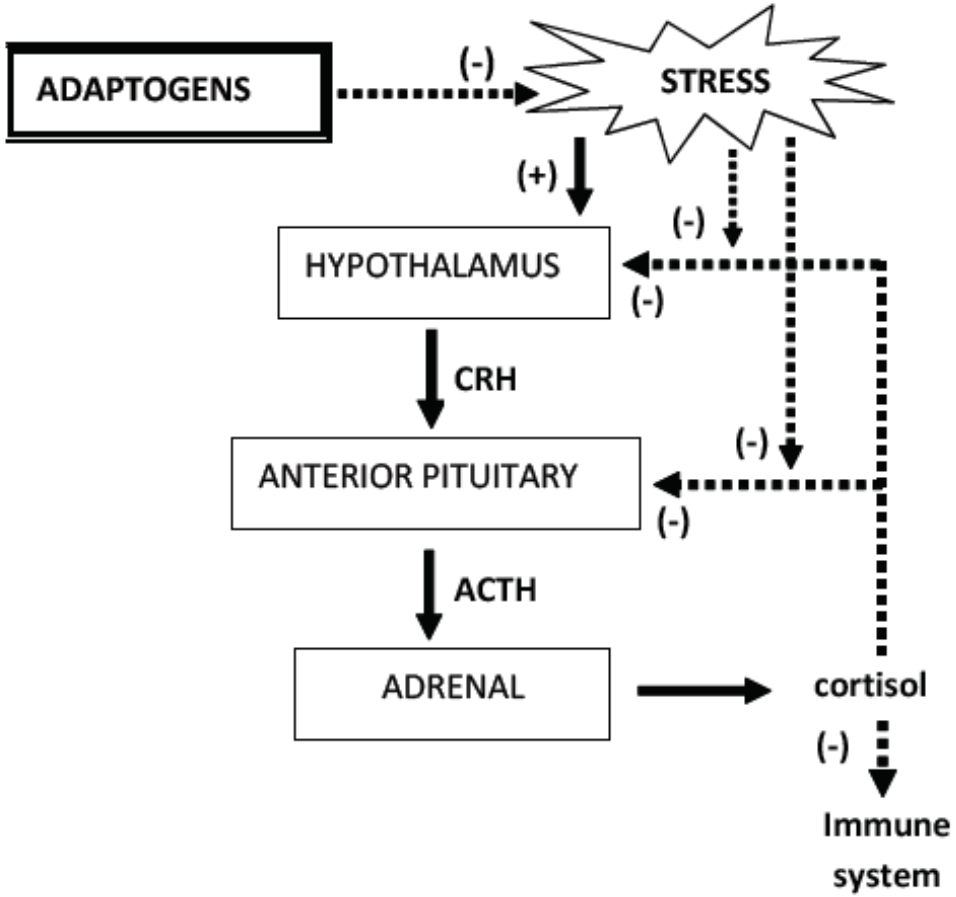
B.Tale associazione è quella con il maggior numero di lavori e la sua efficacia è documentata[1]

1) G Bray and F. Greenway Pharmacological treatment of the overweight patient. Pharmacol Rev 59:151-184, 2007

Differenza tra adattogeno e stimolante







Rev. bras. farmacogn. vol.21 no.4 Curitiba July/Aug. 2011

Rhodiola rosea

Nutr Res. Author manuscript; available in PMC 2014 Jun 1.
Published in final edited form as:
Nutr Res. 2013 Jun; 33(6): 10.1016/j.nutres.2013.04.001.
Published online 2013 May 8. doi: 10.1016/j.nutres.2013.04.001

PMCID: PMC3808124
NIHMSID: NIHMS465738
PMID: 23746567

Citrus aurantium and *Rhodiola rosea* in combination reduce visceral white adipose tissue and increase hypothalamic norepinephrine in a rat model of diet-induced obesity

Jessica L. Verpeut,[a,b] Amy L. Walters,[a] and Nicholas T. Bello[a,b,*]

Phytomedicine. 2016 Jun 15;23(7):770-83. doi: 10.1016/j.phymed.2016.02.009. Epub 2016 Feb 24.

Rhodiola rosea L. as a putative botanical antidepressant.

Amsterdam JD[1], Panossian AG[2].

Nutraceutici e peso corporeo

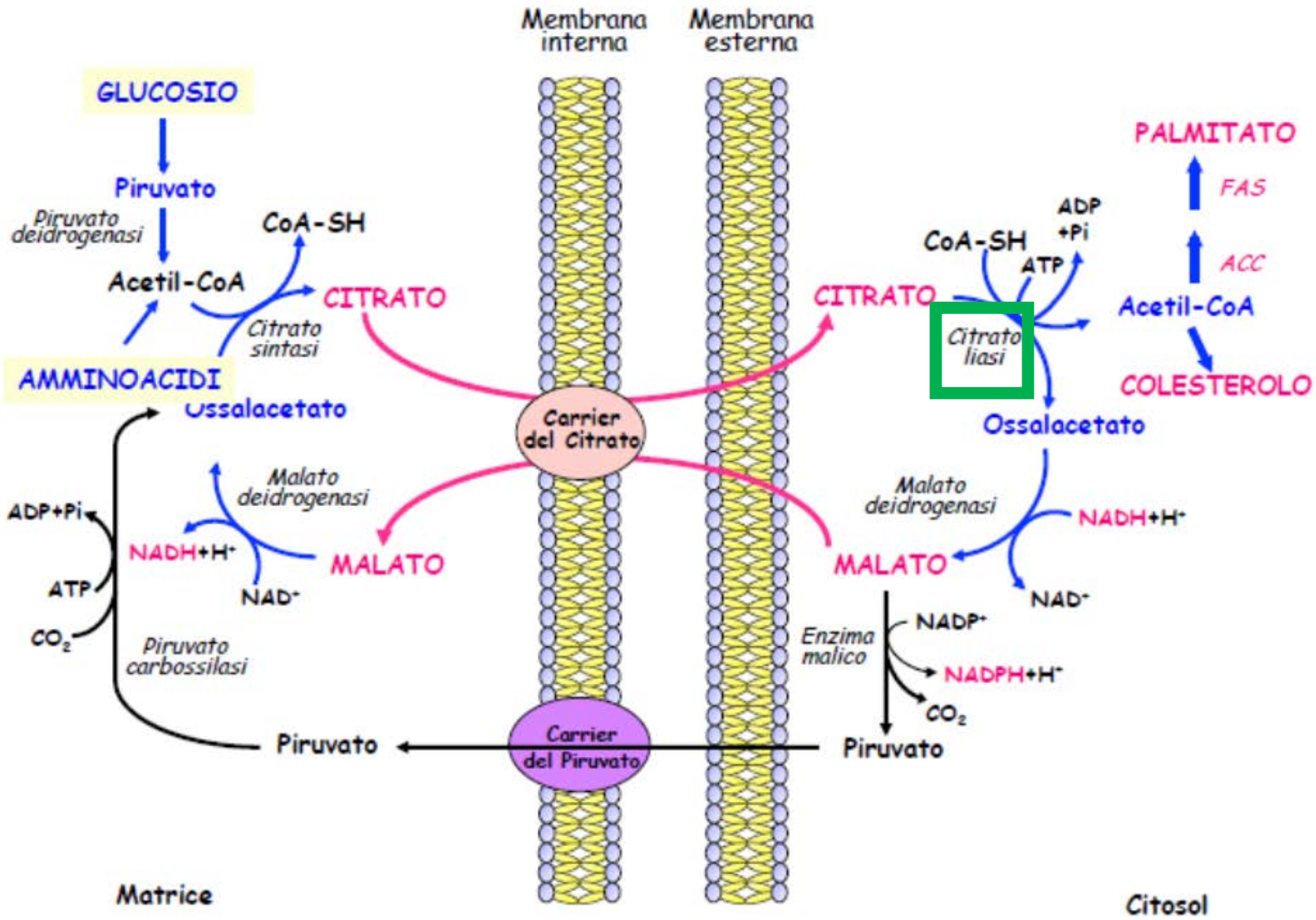
- **Nutraceutici modulanti l'assunzione di cibo**
- **Nutraceutici modulanti il dispendio energetico**
- **Nutraceutici modulanti il metabolismo lipidico e l'assorbimento di nutrienti**

Garcinia gummi-gutta

- Estratti derivanti dalla buccia del frutto (garcinia gummi-gutta)
- **Principale attivo:** acido idrossicitrico (HCA)
- Dosaggi: 1-3 g di HCA
- **Meccanismi d'azione:**

• Incremento del rilascio o della disponibilità di serotonina
• Inibizione della alfa-amilasi pancreatica e dell'alfa-glucosidasi intestinale con riduzione del metabolismo dei carboidrati
• Inibizione competitiva dell'enzima adenosin-trifosfato-citrato-liasi

HCA e citrato liasi



HCA: inibizione competitiva di adenosintrifosfato citrato liasi

L'HCA è in grado di ridurre la produzione di acidi grassi e lipidi che derivano dal metabolismo degli zuccheri → ne consegue una riduzione del deposito di grassi.

Amin *et al. Lipids in Health and Disease* 2011, **10**:74
http://www.lipidworld.com/content/10/1/74

LIPIDS IN HEALTH AND DISEASE

RESEARCH Open Access

The relation of high fat diet, metabolic disturbances and brain oxidative dysfunction: modulation by hydroxy citric acid

Kamal A Amin[1*], Hamdy H Kamel[2] and Mohamed A Abd Eltawab[1]

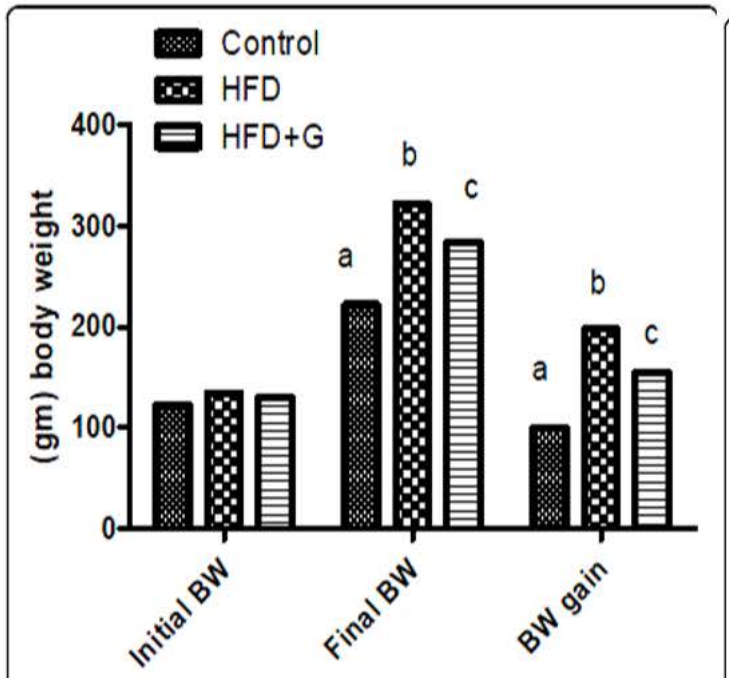


Figure 1 Effect of initial, final and gain of body weight (gm) in the different groups of experiment. In this study, final BW, BW gains (Figure 1) was significantly increased in HFD compared with control group. *G. Cambogia* treatment result in decrease BW, energy intake and adipose tissues in relation to HFD group.

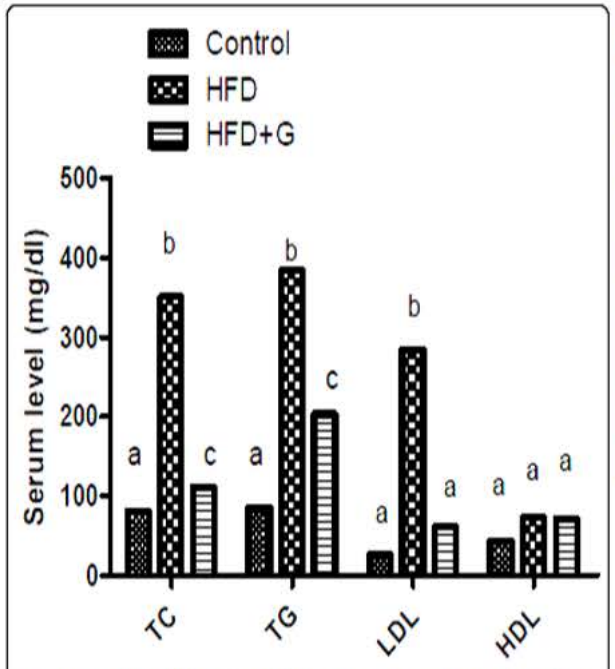


Figure 3 Effect of lipid profile TC, TG, LDL and HDL (gm/dl) in the different groups of experiment. Figure (3) demonstrated significant increase in serum lipid profile TC, TG and LDL level due to ingestion of HFD compared with control while, *G. Cambogia* extract improve these changes.

Table 2 Means of brain catalase, MDA and Nitric oxide levels in different groups of rats (3 months)

Groups Parameters	Control	HFD	HFD+G
Brain Catalase (U/gm)	5.1 ± 0.69^{a}	12.2 ± 0.63^{b}	10.3 ± 0.32^{b}
Brain MDA (nmol/g)	2.6 ± 0.24a	5.7 ± 0.31^{b}	4.9 ± 0.61^{c}
Brain Nitric oxide	1.3 ± 0.08^{a}	0.8 ± 0.11^{b}	1.1 ± 0.12^{ab}

In brain tissues, MDA level and catalase activities were significantly increased in HFD compared with control group and treatment with *G. Cambogia* ameliorated these changes (Table 2).

Values are statically analyzed by one way ANOVA and reported as means ± SEM. Means have different letters indicate significant variation at ($P \leq 0.05$), while the same letters indicate non significant variation

J Obes. 2011; 2011: 509038.
Published online 2010 Dec 14. doi: 10.1155/2011/509038
PMCID: PMC3010674
PMID: 21197150

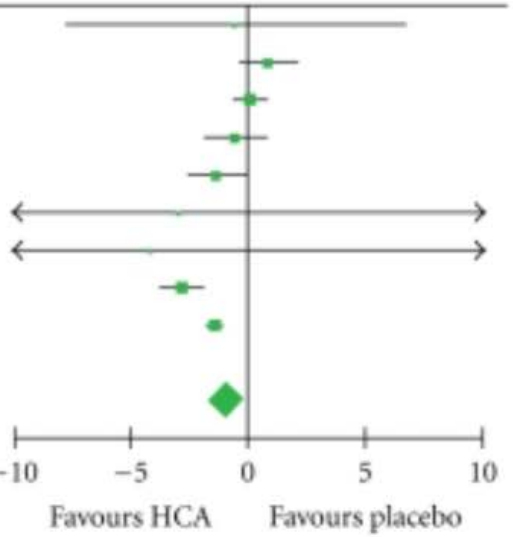
The Use of *Garcinia* Extract (Hydroxycitric Acid) as a Weight loss Supplement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials

Igho Onakpoya,* Shao Kang Hung, Rachel Perry, Barbara Wider, and Edzard Ernst

Study or subgroup	HCA Mean	HCA SD	HCA Total	Placebo Mean	Placebo SD	Placebo Total	Weight	Mean difference IV, random, 95% CI
Hayamizu 2001	0	11.5	20	0.5	11.7	20	1.4%	−0.5 [−7.69, 6.69]
Heymsfield 1998	−3.2	3.3	66	−4.1	3.9	69	14.7%	0.9 [−0.32, 2.12]
Kovacs 2001a	−0.4	0.9	21	−0.5	1.4	21	18%	0.1 [−0.61, 0.81]
Kovacs 2001b	−1.5	1.66	11	−1	1.34	11	14.4%	−0.5 [−1.76, 0.76]
Mattes 2000	−3.7	3.1	42	−2.4	2.9	47	14.4%	−1.3 [−2.55, −0.05]
Preuss 2004a	−4.5	16.6	19	−1.6	34.1	16	0.2%	−2.9 [−21.2, 15.4]
Preuss 2004b	−5.5	23.7	9	−1.4	17.3	10	0.2%	−4.1 [−22.93, 14.73]
Ramos 1995	−4.1	1.8	18	−1.3	0.9	17	16.6%	−2.8 [−3.74, −1.86]
Roongpisuthipong 2007	−2.8	0.5	23	−1.4	0.5	19	20%	−1.4 [−1.7, −1.1]
Total (95% CI)			229			230	100%	−0.88 [−1.75, −0]

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.98$; $\chi^2 = 38.5$, df = 8 ($P < .00001$); $I^2 = 79\%$

Test for overall effect: $Z = 1.96$ ($P = .05$)



Conclusioni: *Garcinia* in grado di ridurre il peso nel breve periodo, ma sono necessari ulteriori studi a lungo termine per valutarne l'utilità

Agenda

- *La storia dei nutraceutici. Inquadramento clinico e legislativo. Requisiti chiave nella scelta di un nutraceutico di qualità*
- *Esempi di nutraceutici utili nel trattamento dell'obesità: casi clinici esplicativi*
- *I nutraceutici nella gestione del paziente sovrappeso/obeso*
- *Conclusioni e take-home message*

Take-home message

- **L'approccio nutraceutico del sovrappeso,** dell'obesità e della MetS **dovrebbe essere multifattoriale** agendo su diversi pathways d'azione
- **I nutraceutici non sostituiscono l'approccio dietetico-comportamentale** ma possono essere sinergici ad esso
- Fra i **modulanti dell'appetito** pouò avere una certa efficacia la ***Griffonia simplicifolia***
- Fra gli **stimolanti il metabolismo** vi sono prove di efficacia per il ***Citrus aurantium*** e le ***metil-xantine***
- Le **fibre solubili** sembrano essere coadiuvanti validi nel trattamento del sovrappeso, inducendo senso di sazietà e rallentando l'assorbimento di glucidi e lipidi
- Il trattamento nutraceutico può essere considerato inoltre come **adiuvante** al cambiamento dello stile di vita e alla terapia farmacologica in pazienti sovrappeso/obesi con comorbidità o altri fattori di rischio, tra cui la NAFLD, le dislipidemie, l'ipertensione arteriosa, l'iperglicemia e lo scompenso cardiaco.

Take-home message: come scegliere un nutraceutico "valido" da uno "junk"?

Il nutraceutico deve:

- Avere della letteratura scientifica sui meccanismi d'azione, sulla cinetica (ADME e bionutraceutica), sull'**efficacia clinica** (RCTs e metanalisi di RCTs) e relativa al profilo tossicologico (tollerabilità, sicurezza, interazioni)
- Deve rispondere a controlli di qualità (qualità delle materie prime, qualità formulativa e qualità produttiva)
- Dose e durata del trattamento chiaramente specificate
- Titolazione e standardizzazione dei principi attivi
- Avvertenze di impiego chiaramente riportate

Limits

- Lack of FD/FK studies
- Lack of long-term RCTs studies on hard outcomes in Caucasian patients
- Lack of studies on «synergies»
- Lack of pharmacovigilance
- Lack of quality control from the institutions

Cicero et al. Exp Opin Drug Safety 2012; 11(5):753-66

Cosa non ha senso …

- **Nutraceutici/Botanicals microdosati/sottodosati**
- **Estratti vegetali non standardizzati**
- **Policomponenti con stesso meccanismo d’azione**
- **Policomponenti >5 componenti**

1) **Dal punto di vista legislativo, cosa si intende per nutraceutico?**
- Un alimento
- Un integratore
- Un farmaco
- Nulla

2) **Dal punto di vista clinico, cosa si intende per nutraceutico?**
- Una sostanza o mix di sostanze con un effetto preventivo/terapeutico su un fattore di rischio o patologia
- Una sostanza che integra la comune dieta
- Una sostanza o mix di sostanze non classificabili come farmaco
- Nulla

3) **Quali delle seguenti caratteristiche risultano fondamentali nella scelta di un nutraceutico vegetale?**
- Il titolo
- La standardizzazione
- Il dosaggio
- La qualità

4) **Fra i nutraceutici modulanti il peso corporeo, quali sono i principali limiti dei prebiotici?**
- Sindromi da malassorbimento
- Compliance e persistenza al trattamento
- Sono cattivi di gusto
- Non sono adatti ai vegani

5) Quali tra i seguenti nutraceutici consiglieresti ad un paziente insulino-resistente con NAFLD?

- Coenzima Q10
- Berberina
- Cannella
- Vitamina E

6) **La caffeina**

- È quasi sempre stata studiata in associazione ad efedrina
- Può dare la sindrome del caffeinismo sopra i 600 mg/di
- È una sostanza adattogena
- È una sostanza stimolante

7) **Il *citrus aurantium***

- Contiene p-sinefrina
- Contiene efedrina
- È agonista dei recettori B3-adrenergici
- Ha un discreto profilo di safety

8) **La *Garcinia***

- Contiene HCA
- Inibisce le alfa-glucosidasi intenstinali
- Aumenta la disponibilità di serotonina
- Nessuna risposta è corretta

1) Dal punto di vista legislativo, cosa si intende per nutraceutico?

- Un alimento
- Un integratore
- Un farmaco
- **Nulla**

2) **Dal punto di vista clinico, cosa si intende per nutraceutico?**

- **Una sostanza o mix di sostanze con un effetto preventivo/terapeutico su un fattore di rischio o patologia**
- Una sostanza che integra la comune dieta
- Una sostanza o mix di sostanze non classificabili come farmaco
- Nulla

3) **Quali delle seguenti caratteristiche risultano fondamentali nella scelta di un nutraceutico vegetale?**

- **Il titolo**
- **La standardizzazione**
- **Il dosaggio**
- **La qualità**

4) **Fra i nutraceutici modulanti il peso corporeo, quali sono i principali limiti dei prebiotici?**

- **Sindromi da malassorbimento**
- **Compliance e persistenza al trattamento**
- Sono cattivi di gusto
- Non sono adatti ai vegani

5) Quali tra i seguenti nutraceutici consiglieresti ad un paziente insulino-resistente con NAFLD?

- Coenzima Q10
- **Berberina**
- Cannella
- Vitamina E

6) **La caffeina**

- **È quasi sempre stata studiata in associazione ad efedrina**
- **Può dare la sindrome del caffeinismo sopra i 600 mg/di**
- È una sostanza adattogena
- **È una sostanza stimolante**

7) **Il *citrus aurantium***

- **Contiene p-sinefrina**
- Contiene efedrina
- **È agonista dei recettori B3-adrenergici**
- **Ha un discreto profilo di safety**

8) **La *Garcinia***

- **Contiene HCA**
- **Inibisce le alfa-glucosidasi intenstinali**
- **Aumenta la disponibilità di serotonina**
- Nessuna risposta è corretta