

La steatosi epatica non alcolica: il ruolo dei policosanoli nelle iperlipemie associate

D. MUSTO, L. MARTORELLI, M. RUSSO, G. ESPOSITO, M. R. AMATO, P. ESPOSITO, G. RIEGLER

THE EFFICACY OF POLICOSANOLS IN THE TREATMENT OF ASSOCIATED HYPERLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.

*D.A.I. di Medicina Interna e Specialistica
Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia e
Endoscopia Digestiva
Seconda Università degli Studi di Napoli
Napoli, Italia*

Aim. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of policosanols in the treatment of associated hyperlipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Methods. We conducted a retrospective study on 52 patients with NAFLD. Pretreatment patients' data (total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, ALT, and AST) were collected and analyzed. Furthermore, based on weight and height, we calculated the Body Mass Index (BMI) and, based on blood glucose and insulin levels, we estimated the Human Omeostatic Assesment Index (HOMA). After that, all patients were treated with a policosanols' supplement (Frilipid®) and a hypocaloric balanced diet, and then followed over time with quarterly inspections. We collected and analyzed data on three subsequent quarterly monitoring during treatment.

Results. The collected and analyzed data showed a significant reduction in total cholesterol, LDL cholesterol and HOMA index ($P < 0.002$). It was also found a trend not statistically significant for a marked reduction in ALT, AST, triglycerides, and BMI.

Received on January 4, 2010.

Accepted for publication on May 22, 2010.

Autore di contatto: D. Musto, MD, D.A.I. di Medicina Interna e Specialistica, Unità Operativa Complessa di Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Seconda Università degli Studi di Napoli, Piazza Miraglia 1, 80135 Napoli, Italia.

Email: dario.musto@alice.it

Conclusion. The use of policosanols is shown effective in the treatment of associated hyperlipidemia and insulin resistance in patients with fatty liver disease.

Key words: Fatty liver, alcoholic – Policosanol Hyperlipidemias – Insulin resistance.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia del trattamento con i policosanoli, associato ad un regime dietetico ipocalorico bilanciato, nella terapia delle iperlipemie associate in pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD).

Materiali e metodi

Abbiamo considerato 52 pazienti (22 di sesso maschile e 30 di sesso femminile) consecutivi afferenti alla nostra unità di Malattie del Fegato e Bio-Pancreatiche, nel periodo 1 Gennaio 2008 al 31 Dicembre 2008, tutti con diagnosi di NAFLD. I pazienti sono stati inizialmente studiati (T0) in base alle loro caratteristiche demografiche, cliniche e antropometriche e distinti in due gruppi per sesso. L'età media era compresa tra i 45 e i 69 anni (età media 56,75 anni).

Sono state effettuate poi le valutazioni basali dei valori ematochimici sia per il metabolismo dei lipidi, che per quello del glucosio oltre che per la funzione epatica.

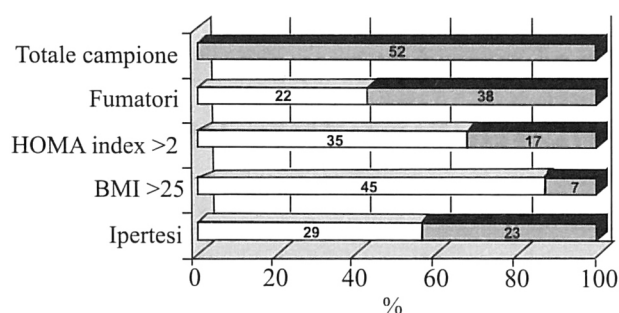


Figura 1 - Suddivisione del campione sulla base dei rilievi clinico - anamnestici prima della terapia.

Successivamente è stato campionato il peso corporeo e l'altezza e si è calcolato il body mass index (BMI).

I valori ematochimici di glicemia e insulinemia sono stati messi in relazione tra loro per il calcolo dell'Homeostatic model assesment index (HOMA index).

Nel nostro campione 22 pazienti erano fumatori, 29 erano affetti da ipertensione arteriosa, 35 presentavano insulino-resistenza, e 45 erano sovrappeso o obesi (figura 1).

La diagnosi di NAFLD è stata raggiunta dopo l'esclusione anamnestica di introduzione di alcool ed evidenza ematochimica di iperlipemia, oltre poi a valutazione con ultrasonografia che ha rilevato steatosi epatica.

Inoltre per ogni paziente è stato calcolato il metabolismo basale e il fabbisogno energetico giornaliero (*total daily energy expenditure*, TDEE).

Successivamente è stato redatto e consegnato ad ogni paziente un piano dietetico settimanale personalizzato ipocalorico e bilanciato.

Inoltre è stato somministrato ad ogni paziente un integratore in capsule 400 mg di policosanoli (Frilipid[®], Maya pharma) con la posologia di 1 capsula al mattino a digiuno.

Quindi si sono poi effettuati controlli quadrimestrali (Q-I, Q-II, Q-III) nel corso dei quali si è sottoposto ogni paziente ad un nuovo prelievo ematochimico, e al controllo del peso corporeo.

I dati dei pazienti sono stati inseriti in un modello riassuntivo e poi analizzati retrospettivamente.

TABLE I - Valori medi dei parametri presi in considerazione nel corso dello studio.

	NT0	Q-I	Q-II	Q-III
Colesterolo totale	235,58	201,83	179,06	162,38
Colesterolo LDL	144,11	112,61	98,61	88,67
Trigliceridi	188,98	165,79	150	136,67
ALT	71,56	63,06	54,17	47,79
AST	46,96	43,31	39,63	37,98
HOMA index	2,82	2,57	2,33	2,21
BMI	27,4	26,53	25,6	24,8

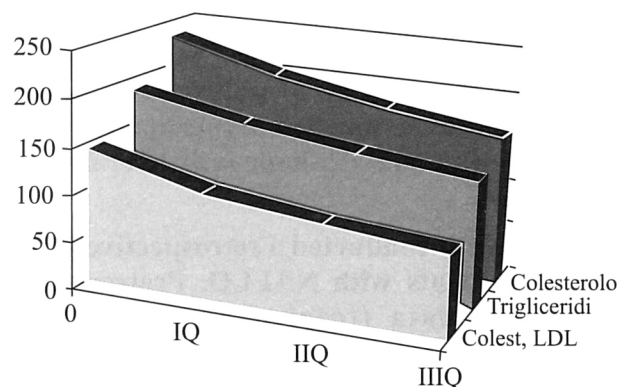


Figura 2 - Variazioni della concentrazione media di colesterolo e trigliceridi nel tempo.

Sono stati raccolti e presi in considerazione i valori di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, HOMA-index, BMI, ALT e AST.

Le variabili continue sono state riportate come media. Le variabili dicotomiche sono state comparate utilizzando il test del χ^2 . Un valore di $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Prima della somministrazione dei policosanoli (T0) la concentrazione media dei valori ematochimici raccolti era di: Colesterolo totale 235,58 mg/dl; colesterolo LDL 144,11mg/dl, trigliceridi 188,98 mg/dl, ALT 71,56 mg/dl, AST 46,96 mg/dl.

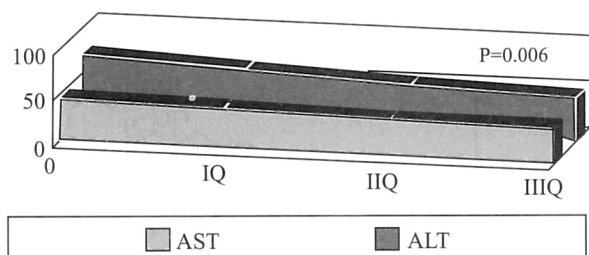


Figura 3 - Variazione della concentrazione media di ALT e AST nel tempo.

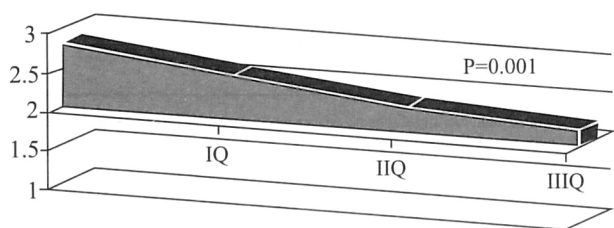


Figura 4 - Andamento del valore medio di Homa-index nel tempo.

Il valore medio dell'HOMA -Index era di 2,82, mentre il BMI era di 27,4.

Nella Tabella I sono mostrati i valori medi dei parametri presi in considerazione nel nostro studio al T0 e nei successivi controlli quadrimestrali.

Tutti i parametri presi in considerazione hanno mostrato una riduzione della media dei loro valori nel corso dei successivi controlli all'inizio della terapia.

Il colesterolo totale medio si è ridotto dal T0 al QIII del 31,1% ($P=0,0002^{34}$), mentre il colesterolo LDL medio si è ridotto del 38,5% ($P=0,002^{16}$).

Per quanto riguarda il valore medio dei trigliceridi, pur non avendo riscontrato una significatività statistica, è stato rilevato un trend che caratterizza l'efficacia dei policosanoli associati alla dieta ipocalorica sulla riduzione della loro concentrazione media.

Nella figura 2 è mostrato l'andamento dei livelli sierici del colesterolo e dei trigliceridi nel tempo.

Anche per quanto concerne i valori di ALT e AST, sebbene non si sia riscontrata una significatività statistica, si è rilevato un forte trend che caratterizza per un'azione riducente dei policosanoli sulla loro concentrazione plasmatica (Figura 3).

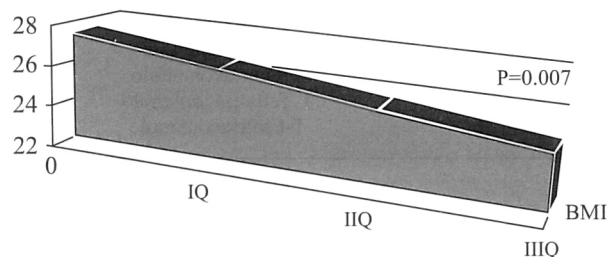


Figura 5 - Variazione del BMI medio del tempo.

I valori medi di HOMA-index raccolti hanno mostrato invece una significativa riduzione del 22% ($P=0,001$) (Figura4).

Infine, per quanto riguarda il BMI, si è riscontrata una riduzione del suo valore medio del 9,5%, che però non ha mostrato significatività statistica (Figura 5).

Discussione

La patogenesi della NAFLD rimane a tutt'oggi una condizione clinica non ancora chiarita in modo definitivo, sebbene molte teorie formulate tendono a spiegare la sequenza degli eventi osservati nella evoluzione della malattia strettamente connessa con la sindrome metabolica e la presenza della insulino-resistenza. Inoltre la evidente ritenzione di lipidi all'interno degli epatociti, per lo più sotto forma di trigliceridi, è un prerequisito per lo sviluppo della NAFLD. I processi metabolici principali che si realizzano per l'accumulo di lipidi non sono ancora ben compresi, ma probabilmente derivano dall'alterazione dei processi di captazione, di sintesi, degradazione, e secrezione del metabolismo lipidico epatico derivante dalla insulino-resistenza¹.

Sulla base di tali teorie del nostro studio, nel corso dei controlli quadrimestrali, sono stati valutati non solo i valori sierici di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi, ma è stata valutata anche la presenza di insulino-resistenza mediante il calcolo dell'Homa index, oltre al BMI.

In questo studio è stato somministrato ad ogni paziente un integratore di policosanoli (Frilipid®).

I policosanoli sono una miscela di alcoli alifatici primari a lunga catena (da 24 a 36 atomi

N. atomi di carbonio	Nome chimico
24	1 - Tetracosanolo
26	1 - Esacosanolo
28	1 - Octacosanolo
30	1-Triacontanolo
32	1-Dotriacontanolo
34	1-Tetracontanolo
36	1-Esatriacontanolo

di carbonio, isolati dalla cera della canna da zucchero (*Saccharum officinarum* L. -, Graminaceae) e purificata (Tabella II). Essi hanno mostrato di essere capaci di ridurre i livelli plasmatici di colesterolo in numerosi modelli animali di ipercolesterolemia.

In uno dei primi esperimenti farmacologici condotti con i policosanoli, dosi di questa sostanza compresa fra 5 e 200 mg/kg somministrate oralmente per quattro settimane a conigli normocolesterolemici hanno ridotto significativamente i livelli del colesterolo totale e del colesterolo LDL in maniera dosedipendente². In questo esperimento è stata osservata anche una significativa riduzione dei livelli dei trigliceridi, la cui entità non è tuttavia risultata dipendere dalla dose.

Gli effetti dei policosanoli sul colesterolo sono stati confermati da un ulteriore esperimento, nel quale l'aumento dei livelli plasmatici del colesterolo totale e del colesterolo LDL provocato nei conigli da una dieta a base di amido di grano e caseina è risultato significativamente ridotto dalla somministrazione per 30 giorni di una dose di 50mg/kg della sostanza.

Come conferma di quanto dimostrato nei precedenti studi, i nostri dati hanno mostrato come l'utilizzo dei policosanoli si riveli efficace nell'operare un riassetto nel metabolismo lipidico e glicemico nei pazienti affetti da NAFLD, determinando una diminuzione significativa dei valori di colesterolo totale e LDL e una riduzione dell'Homa index.

Un ulteriore esperimento ha permesso di precisare che i policosanoli non agiscono direttamente sulla HMG-CoA riduttasi inibendone competitivamente o non competitivamente l'attività (l'attività enzimatica rimane inalterata in microsomi trattati con i policosanoli).

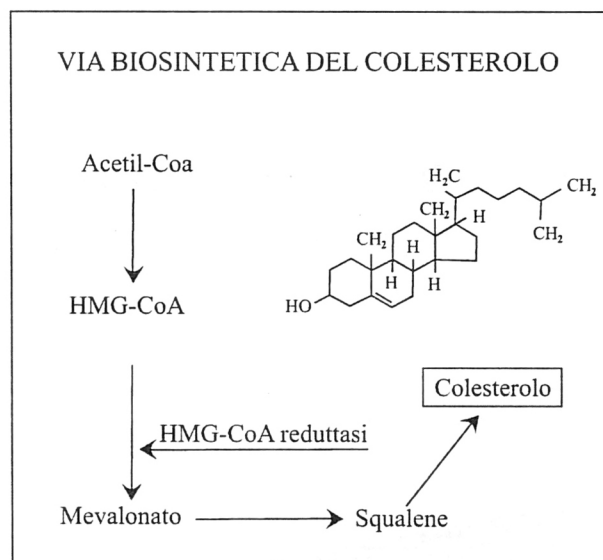


Figura 6 - I policosanoli non impediscono la conversione del mevalonato in colesterolo, ma la sintesi del colesterolo a partire dall'acetato.

In uno studio più recente è stato chiarito che i policosanoli non impediscono in colture di fibroblasti la sintesi del colesterolo a partire dal [¹⁴C]-mevalonato. I risultati di questo lavoro indicherebbero quindi che il blocco della sintesi del colesterolo da parte dei policosanoli avviene in uno step precedente a quello della formazione dell'acido mevalonico (il substrato dell'attività catalitica della HMG-CoA riduttasi)³⁻⁷ (Figura 6).

Una importante osservazione riguarda il fatto che, anche alle concentrazioni più alte saggiate, questa sostanza non è stata in grado di sopprimere l'espressione della HMG-CoA riduttasi oltre il 50%, fornendo con ciò una sufficiente spiegazione della bassa tossicità riscontrata negli studi animali e clinici.

I risultati di questi studi hanno indotto ad ipotizzare che i policosanoli agiscano per una via esterna al flow-sheet della sintesi del colesterolo. Infatti, ulteriori esperimenti hanno dimostrato che nei fibroblasti i policosanoli deprimono in modo concentrazione-dipendente l'espressione della HMG-CoA-riduttasi, probabilmente con meccanismi recettoriali che inibiscono la trascrizione del gene che codifica per questo enzima. (Figura 7).

In conclusione, i policosanoli non bloccano la colesterogenesi inattivando la HMG-CoA-riduttasi, ma diminuiscono il numero delle molecole di questo enzima disponibili per la sintesi di questo composto.

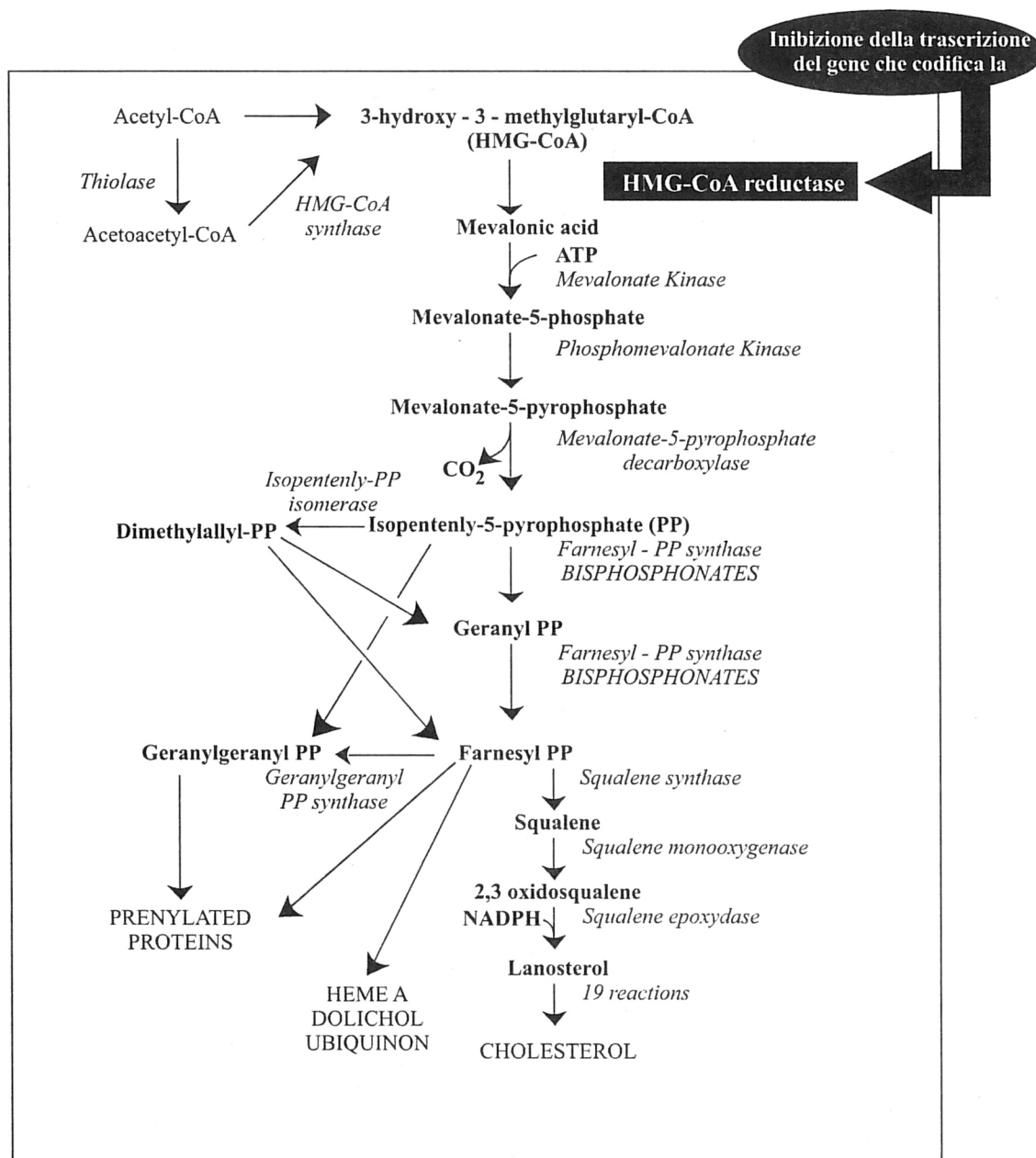


Figura 7. - Probabile meccanismo d'azione dei policosanoli.

L'impatto dei policosanoli sul metabolismo del colesterolo sembra essere analogo a quello dei tocotrienoli e di certi altri isoprenoidi naturali che inibiscono l'espressione della HMG-CoA riduttasi, seppure con minore potenza⁸.

Numerosi ulteriori studi hanno permesso di osservare come i policosanoli producano anche effetti che, indipendenti dai livelli ematici del colesterolo, avvicinano il profilo farmacologico di questa sostanza a quello delle statine. Infatti, sia le statine simvastatina e prava statina⁹ che i policosanoli [Menendez *et Al.*, 1999] hanno mostrato di inibire *in vitro* la perossidazione di lipoproteine rispettivamente isolate da pazienti ipercolesterolemici e da ratti trattati oralmente con diete ricche di colesterolo.

Nel nostro studio i valori di BMI, ALT, AST e trigliceridi dei pazienti hanno inoltre subito una riduzione nel corso dei tre controlli quadrimestrali che però non ha una significatività statistica. Tuttavia va detto che, nel corso dei controlli, quattro pazienti non hanno rispettato le prescrizioni dietetiche e si sono limitati alla sola assunzione del farmaco. I valori di questi pazienti sono rimasti nel corso del tempo pressochè invariati, inficiando in questo modo i dati medi dell'intero corteo di pazienti sottoposto allo studio.

Tale evento è da correlarsi a quanto descritto in alcuni studi, secondo cui in pazienti diabetici o con iperlipidemia, è sempre da raccomandare un adeguato controllo metabolico.

Un miglioramento delle alterazioni degli enzimi epatici e del danno istologico è riportato nei pazienti obesi dopo riduzione ponderale. È altrettanto importante l'entità del calo ponderale, perché una riduzione troppo drastica può addirittura favorire un peggioramento del danno, per cui viene raccomandata una perdita di 500 g/settimana nei bambini e 1500 g/settimana nell'adulto^{10, 11}. Questo dato quindi sottolinea l'importanza di un regime dietetico ipocalorico bilanciato nel trattamento dei pazienti con NAFLD.

Conclusioni

In conclusione si può affermare che la singola somministrazione di 400mg di Policosanoli (Frilipid®), associata ad una dieta ipocalorica bilanciata, si è rivelata efficace nel trattamento delle iperlipidemie associate e della insulino-resistenza nei paziente affetti da NAFLD.

Inoltre questo studio ha mostrato dati interessanti, dal punto di vista statistico, sull'efficacia dei policosanoli anche su ALT, AST e BMI. Tali dati saranno spunto per un ulteriore studio da condurre prospetticamente su un più ampio numero di pazienti.

Riassunto

Obiettivo. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia del trattamento con i Policosanoli nella terapia delle iperlipemie associate in pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD).

Metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 52 pazienti affetti da NAFLD. Di questi pazienti sono stati raccolti e analizzati i valori pre-trattamento di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi, ALT, e AST. Inoltre, sulla base di peso e altezza, si è calcolato il body mass index (BMI) e, sulla base dei valori di glicemia e insulinemia, si è calcolato l'Human Omeostatic Assesment Index (HOMA). Tutti i pazienti sono stasi poi sottoposti al trattamento con un integratore di policosanoli (Frilipid®) e con una dieta ipocalorica bilanciata, e quindi seguiti nel tempo con controlli quadrimestrali. Abbiamo poi raccolto e analizzato i dati relativi ai tre successivi controlli quadrimestrali nel corso del trattamento.

Risultati. Dai dati raccolti e analizzati è emersa una significativa riduzione del colesterolo totale, del colesterolo LDL e dell'HOMA index ($P < 0,002$). Inoltre è stato riscontrato un trend non statisticamente significativo per una spiccata riduzione di ALT, AST, trigliceridi e BMI.

Conclusioni. L'utilizzo dei policosanoli si mostra efficace nel trattamento delle iperlipemie e dell'insulino-resistenza nei pazienti affetti da steatosi epatica.

Parola chiave: Steatosi epatica – Policosanoli – Iperlipidemia – Insulino-resistenza.

Bibliografia

1. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ *et al*. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
2. Arruzabala, M.L., Carbajal, D., Mas R. Molina V, Valdes E Laguna A. Cholesterol –lowering effects of policosanol in rabbits. *Biol Res* 1994;27:205-8.
3. Menendez R, Fernandez S.I., Del Rio A, Gonzales RM Fraga V, Amor AM *et al*. Policosanol inhibits cholesterol biosynthesis and enhances low density lipoprotein processing in cultured human fibroblasts. *Biol Res* 1994;27:199-203.
4. Menendez R, Amor AM, Gonzales RM, Fraga V, Mas R. Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis in normocholesterolemic rats”, *Biol Res*. 1996;29:253-7.
5. Menendez, R, Arruzabala, ML, Mas R, Del Rio A, Amor AM, Gonzales RM *et al*. Cholesterol lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolaemia induced by a wheat starch-casein diet. *Br J Nutr* 1997;77:923-32.
6. Menendez R, Amor AM, Gonzales RM, Fernandez JC, Rodeiro I *et al*. Effects of policosanol treatment on the susceptibility of low density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification in vitro. *Br L Clin Pharmacol*, 2000;50; 255-62.
7. Menendez R, Amor AM, Roidero I, Gonzales RM, Gonzales PC, Alfonso JL *et al*. Policosanol modulates HMG-CoA reductase activity in cultured fibroblasts. *Arch Med Res* 2001;32:8-12.
8. Parker RA, Pearce BC, Clark RW, Gordon DA, Wright JJ. Tocotrienols regulate cholesterol production in mammalian cells by post-transcriptional suppression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *J Biol Chem* 1993;269:11230-8.
9. Kleinveld HA, Demacker FN, De Haan AF, Stalenhoef AF. Decreased in vitro oxidability of low-density lipoproteins in hypocholesterolaemic patients treated with 3-hydroxy-2-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Invest* 1993;23:289-95.
10. Bertram SR, Venter I, Stewart RI. Weight loss in obese woman: exercise vs. dietary education. *SAfr Med J* 1990;78:15-8.
11. Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 2000;343:632-41

