

# Nutraceutica, la salute dal cibo: una corretta informazione

**Vincenzo Montemurro**

**Milano 31 Maggio 2016**



## *Nutraceutica :*

Termine coniato nel 1989 da Stephen De Felice, biochimico  
nutrizionista americano:

Studio di componenti alimentari che hanno un ruolo positivo  
sulla salute umana



# Integratori Alimentari o Nutraceutici

- ❖ Sono prodotti che contengono composti attivi estratti da alimenti di origine vegetale che svolgono un'azione benefica se assunti in dosi concentrate
- ❖ Posseggono documentati effetti biologici e metabolici
- ❖ Si assumono per via orale in formulazioni analoghe ai farmaci
- ❖ Apportano pochissime calorie

## Alimenti Funzionali:

- ❖ Sono alimenti che apportano calorie e contengono elementi utili alla salute dell'uomo

# Ipertensione



Proteine,  
latte, soja,  
lupino  
(VPP, IPP)



Cioccolato  
(flavanoli)



Nutrienti per un  
cuore felice



Pesce n-3

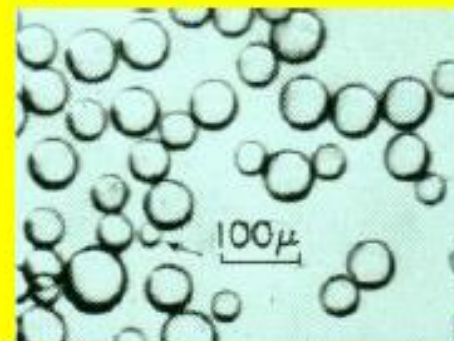


Lupino



soja

# Iperlipidemie



psyllium



$\beta$ -glucani



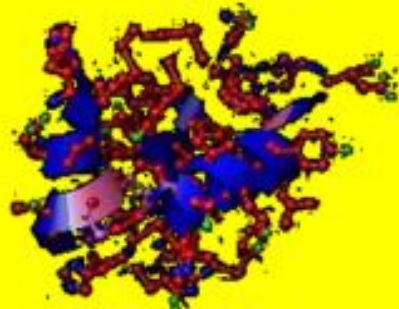
fitosteroli



psyllium



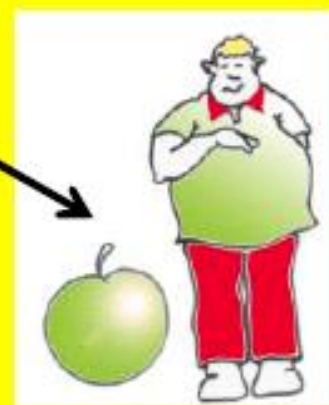
$\beta$ -glucani



# Diabete



Proteine di  
soja



# Obesità

# Nutraceutici che modulano i livelli lipidici

## COLESTEROLO

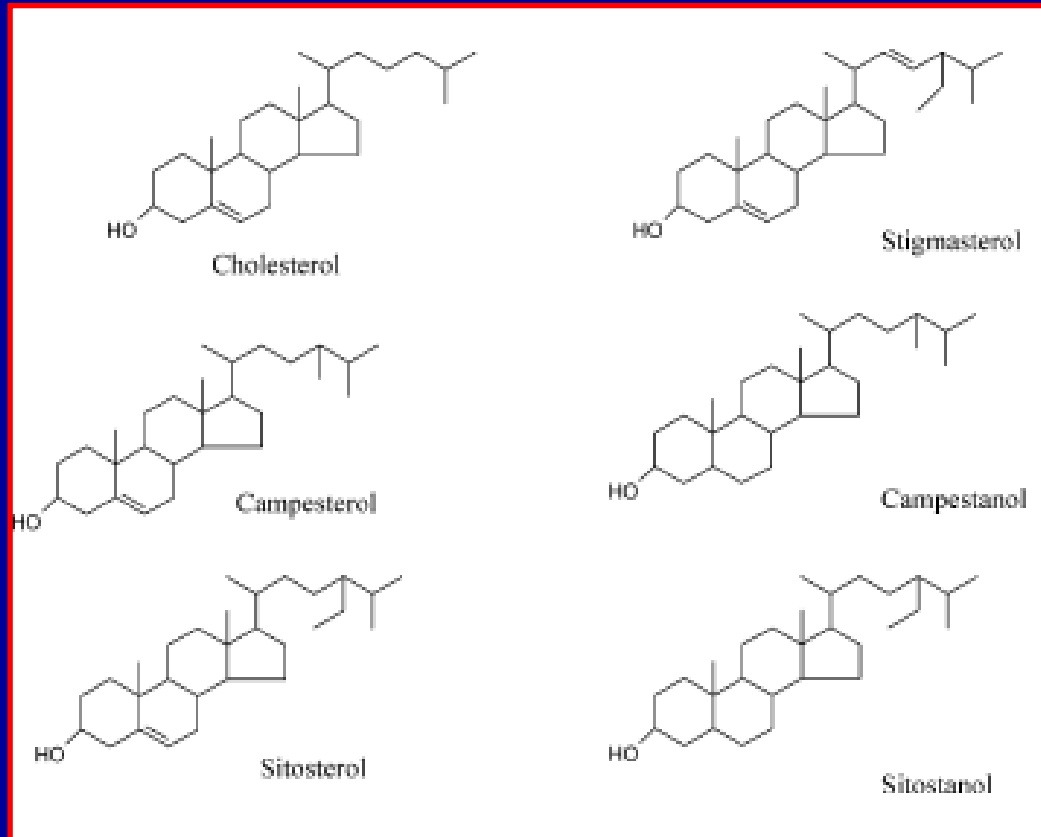
- Fitosteroli
- Riso Rosso  
(Monacolina K)
- Policosanoli
- Berberina
- Polifenoli del  
bergamotto



## TRIGLICERIDI

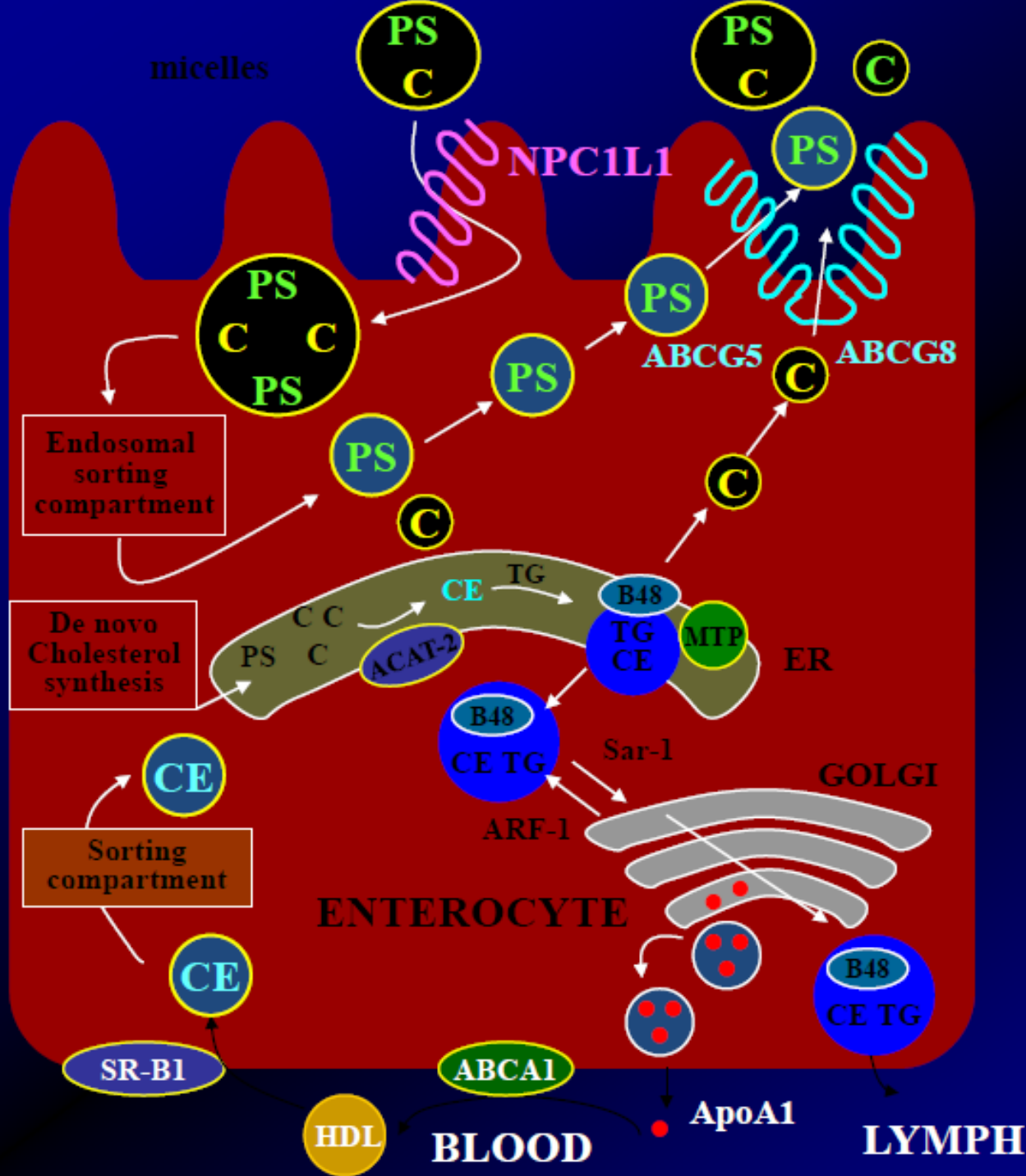
- Acidi grassi  
omega 3
- Olio di krill
- Niacina
- Berberina

# Fitosteroli e Fitostanoli



**Fonti naturali:** frutta e verdura, oli vegetali, cereali, noci

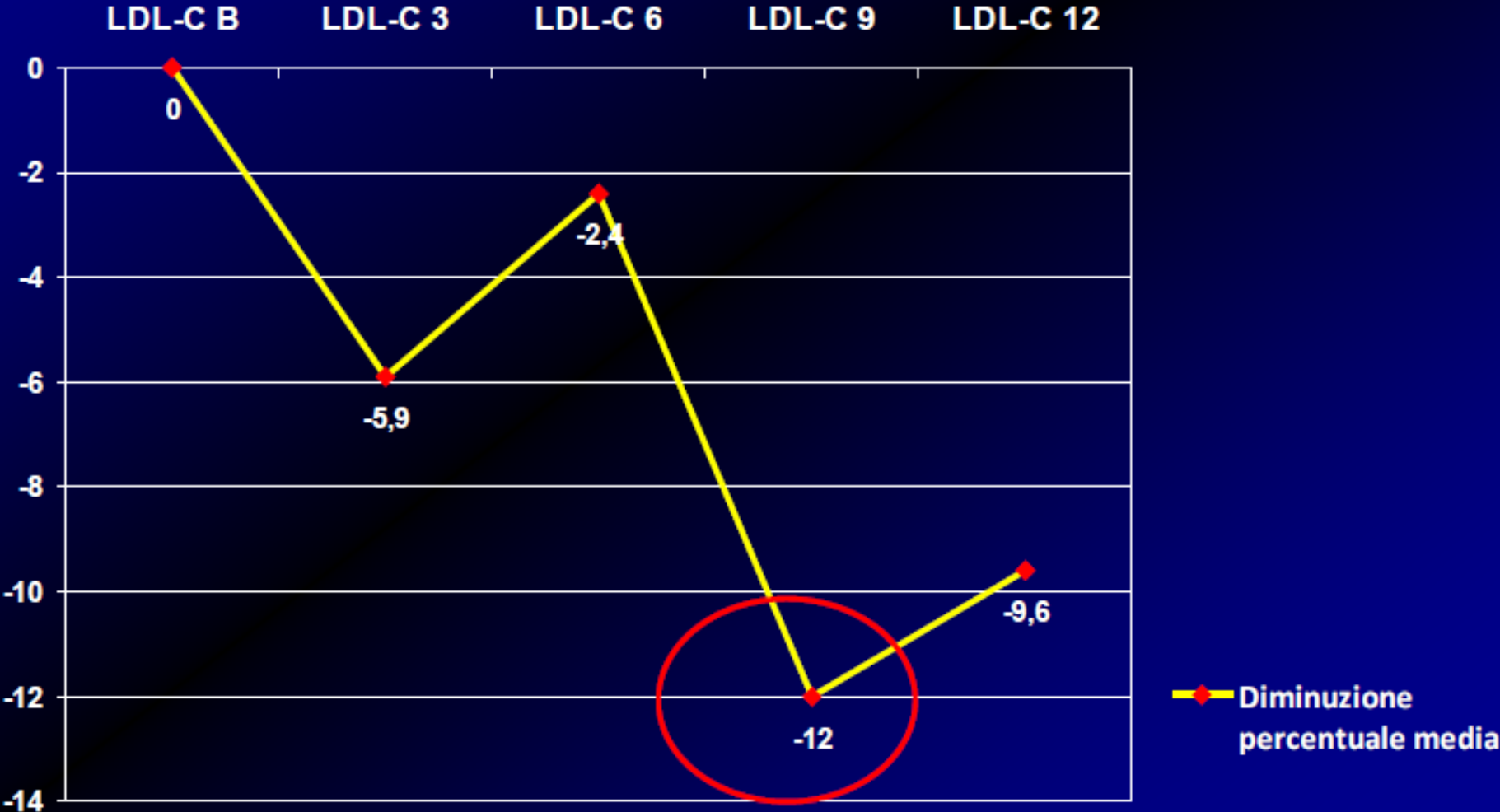
**Fonti nutraceutiche:** latticini (margarine, latte, yogurt, cereali, pane, succo d'arancia)



# Fitosteroli

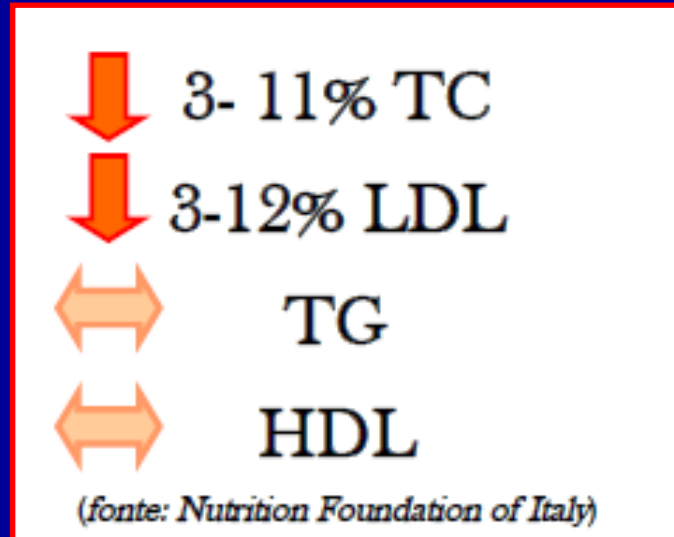
Gli steroli vegetali sono dei composti strutturalmente molto simili al colesterolo, che a livello intestinale, vengono assorbiti dalla stessa proteina trasportatrice Niemann-Pick-C1-Like1 (NPC1L1).

# LDL-C di 30 pazienti ipercolesterolemici in terapia per 12 settimane con 1.6 g di steroli vegetali in bustina





# Effetto dei fitosteroli/stanoli sui lipidi plasmatici



Health claims (EFSA/FDA, 2008)

Diets low in saturated fat and cholesterol that include two servings of foods that provide a daily total of at least 1.3 g of plant sterol esters or 3.4 g of plant stanol esters, may reduce the risk of heart disease

**Table 3** Serum lipid concentration at baseline, after 3 and 6 weeks consumption of phytosterol-enriched fermented milk and control fermented milk

	PS-enriched fermented milk N = 60	Control fermented milk N = 56
<i>Total cholesterol mg/dl</i>		
Baseline	263.5 ± 2.6	260.0 ± 3.2
3 weeks	226.9 ± 3.3*	242.5 ± 3.5
6 weeks	231.0 ± 3.2*	243.1 ± 4.2
<i>Triglycerides mg/dl</i>		
Baseline	126.8 ± 6.8	125.4 ± 7.1
3 weeks	117.0 ± 5.5	125.6 ± 7.0
6 weeks	131.6 ± 9.1	128.5 ± 7.6
<i>LDL cholesterol mg/dl</i>		
Baseline	166.2 ± 2.0	163.7 ± 2.1
3 weeks	148.7 ± 3.1*	160.1 ± 2.8
6 weeks	147.4 ± 2.8*	160.5 ± 3.1
<i>HDL cholesterol, mg/dl</i>		
Baseline	51.6 ± 1.9	50.7 ± 1.9
3 weeks	51.9 ± 1.9	52.7 ± 2.1
6 weeks	53.4 ± 2.2	52.7 ± 2.1

Data are expressed as mean ± SEM. \* $p \leq 0.001$  for between groups comparisons. To convert mg/dL of total cholesterol, LDL cholesterol and HDL cholesterol to mmol/L multiply by 0.0258. To convert mg/dL of triglycerides to mmol/L multiply by 0.011.

# FIBRE



Semi di psillio

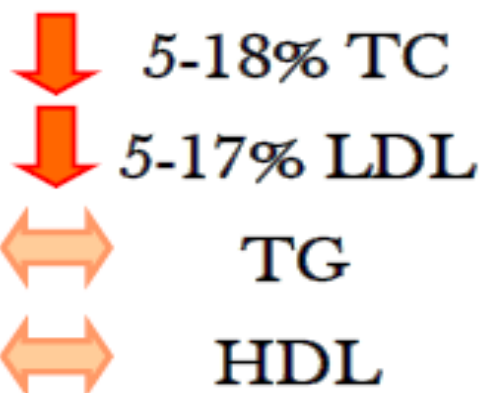
- Pectine
- Gomma guar
- Psillio
- Crusca
- $\beta$ -glucano



**Fonti naturali:** parti edibili di diverse piante (cellulosa, mucillagini, pectine, gomme..).

**Fonti nutraceutiche:** pane, cereali, biscotti; supplementi dietetici.

# Effetto delle fibre sui lipidi plasmatici



*(fonte: Nutrition Foundation of Italy)*

## Health claims (FDA, 1997)

Diets low in saturated fat and cholesterol that include foods that provide a daily total of at least **0.75g** of  **$\beta$ -glucan** or **1.7 g** of **psyllium** may reduce the risk of heart disease

# Meccanismi d'azione

- ❖ Riduzione dell'assorbimento di colesterolo/ac.biliari
- ❖ Riduzione della secrezione di insulina
- ❖ Inibizione della sintesi epatica di colesterolo
- ❖ Aumento senso di sazietà



Riso thailandese



*Monascus purpureus*



Riso thai infettato da  
*M. purpureus*



Farina di riso rosso



- ✓ Il riso rosso fermentato è prodotto dalla fermentazione del riso rosso per opera del *Monascus purpureus*, micete che produce diverse sostanze tra cui sostanze batteriostatiche, steroli, acidi grassi mono- e poli-insaturi e triterpenoidi, quali mevilonina e monacoline (principalmente monacolina k).
- ✓ Le monacoline competono strutturalmente a livello dell'HMG-CoA Reduttasi con l'HMG-CoA, inibendo la sintesi epatica del colesterolo.
- ✓ inizialmente il miglior efficacy/safety ratio è stato osservato per dosaggi di 3 mg monacolina/die.

# Effetto sui lipidi plasmatici

↓ 11-32% TC

↓ 28% LDL

↓ 12-19% TG

↔ HDL

*(fonte: Cheng, Eur J Endocrin 2005)*

## Meccanismo d'azione

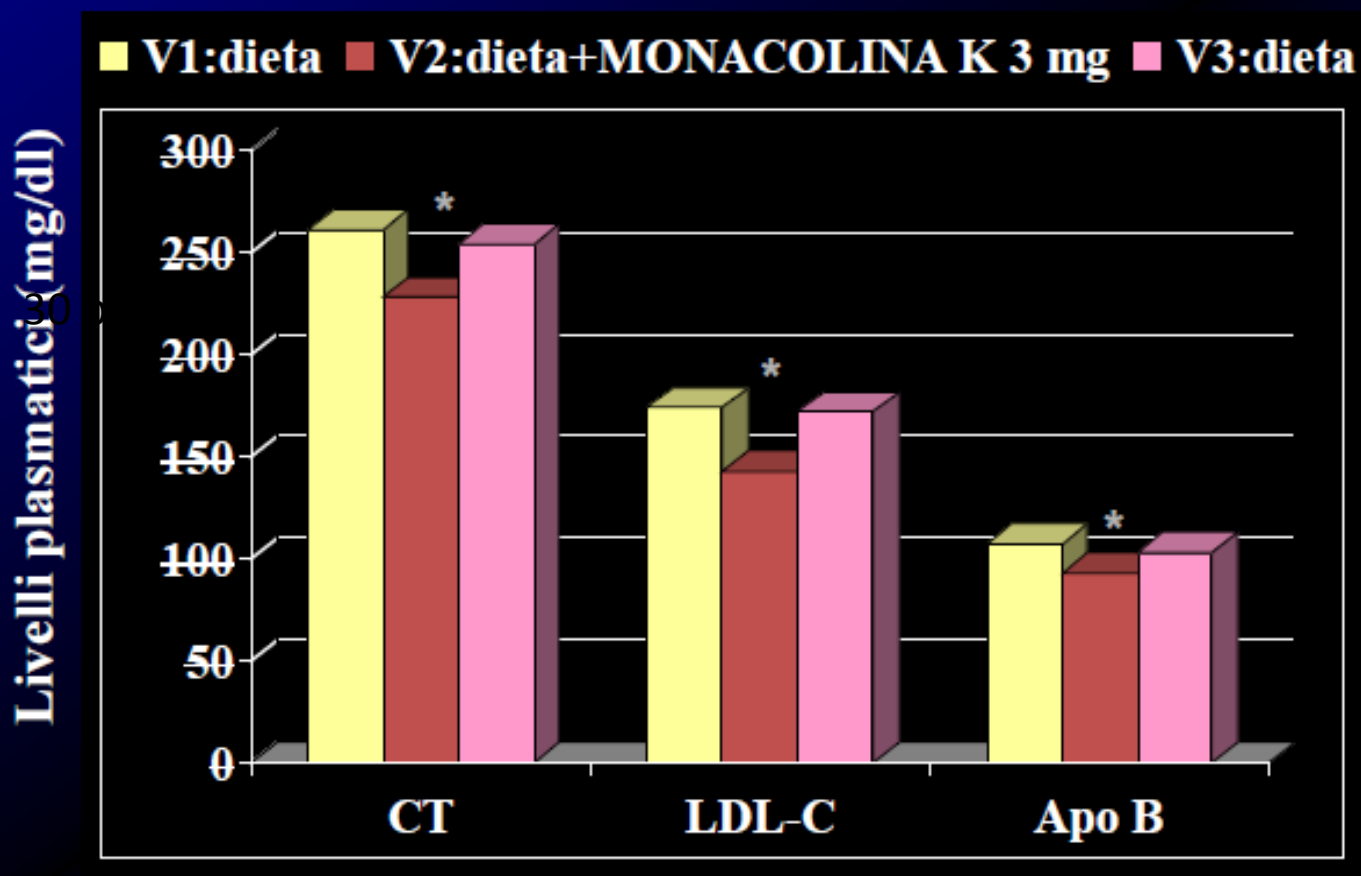
- Inibizione dell'HMGCoA reduttasi (monacoline)
  - Inibizione della sintesi dei TG (PUFA)
- Inibizione dell'assorbimento del colesterolo (fitosteroli)

# Studi clinici

	Soggetti	Dose	Durata	TC	TG	Safety
Gheit, 2009	dislipidemici per sindrome nefrotica	600mg/d	1 anno/6 mesi	-30%		+
Heber, 1999	Dislipidemici+dieta	600mg/d	12 settimane	-16%	-6%	+
Lin, 2005	Dislipidemici+dieta	600mg/d	8 settimane	-24%	-13%	+



# Integratore a base di *Monascus purpureus*, gamma-orizanolo, fitosteroli, cromo, policosanoli



30 pazienti a basso rischio CV con ipercolesterolemia borderline

**Nutraceutico a base di  
Monascus purpureus selezionato  
esplicitamente sulla base del basso tenore  
di MONACOLINA K (2.16 mg/die) e  
sull'elevata concentrazione di flavonoidi in  
pazienti con **sindrome metabolica****

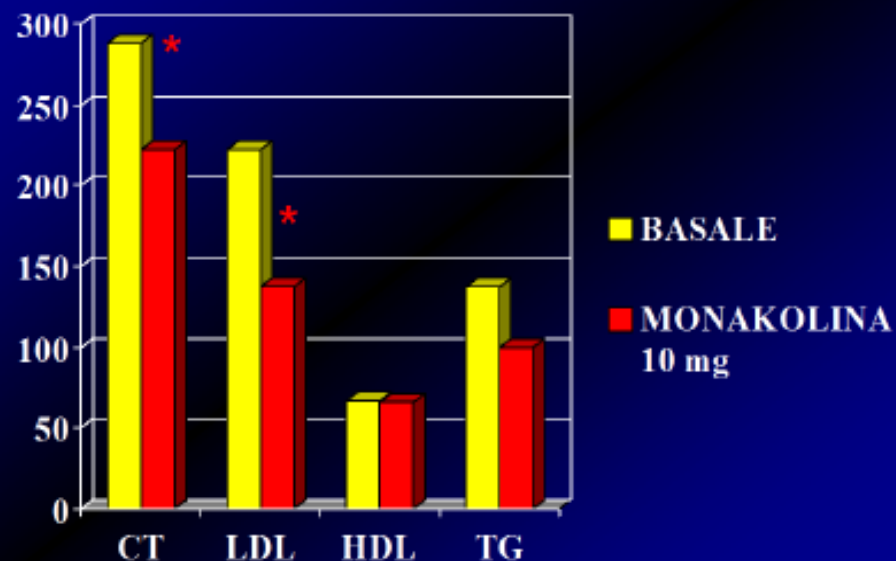
- **Ipertensione > 130/85 mmHg**
- **Circonferenza addominale > 102 cm (M), > 88 (F)**
  - **HDLc < 40 (M), < 50 mg/dl (F)**
    - **TG > 150 mg/dl**
    - **Glicemia  $\geq$  110 mg/dl**

40 pazienti di età superiore a 18 anni, affetti da sindrome Metabolica secondo i criteri ATP III, in terapia con dieta ipolipidica secondo NCEP I da almeno un mese

	Maschi (21)	Femmine (19)
Età (anni)	57.4±11.2	55.5±8.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.3±4.0	30.3±4.3
CRF vita (cm)	108.8±10.3	96.6±8.1
PxS (mmHg)	137.9±10.6	142.3±14.0
PxD (mmHg)	86.6±4.4	87.2±5.3
CT (mg/dl)	256.3±29.1	261±40
LDL-C (mg/dl)	160.1±35.4	173±39.7
HDL-C (mg/dl)	42.7±7.6	49.5±6.8
TG (mg/dl)	267±85	190±65
G (mg/dl)	93±14	92±13
U (mg/dl)	6.2±1.2	5.6±1.3
HsPCR (g/L)	2.8±1.1	2.7±1.1

	PLACEBO	MONASCUS PURPUREUS	
CRF vita (cm)	105.3±10.7	99.6±8.3	NS
PxS (mmHg)	138.1±10.5	136.6±9.6	NS
PxD (mmHg)	86.8±4.0	84.1±5.5	NS
CT (mg/dl)	<u>257±30</u>	<u>225±33</u>	<0.002
LDL-C (mg/dl)	<u>165±30</u>	<u>141±35</u>	<0.05
HDL-C (mg/dl)	46±7	49 ±9	NS
TG (mg/dl)	<u>227±72</u>	<u>180±73</u>	<0.05
G (mg/dl)	90±8	85±10	NS
U (mg/dl)	5.8±0.7	5.6±1.1	NS

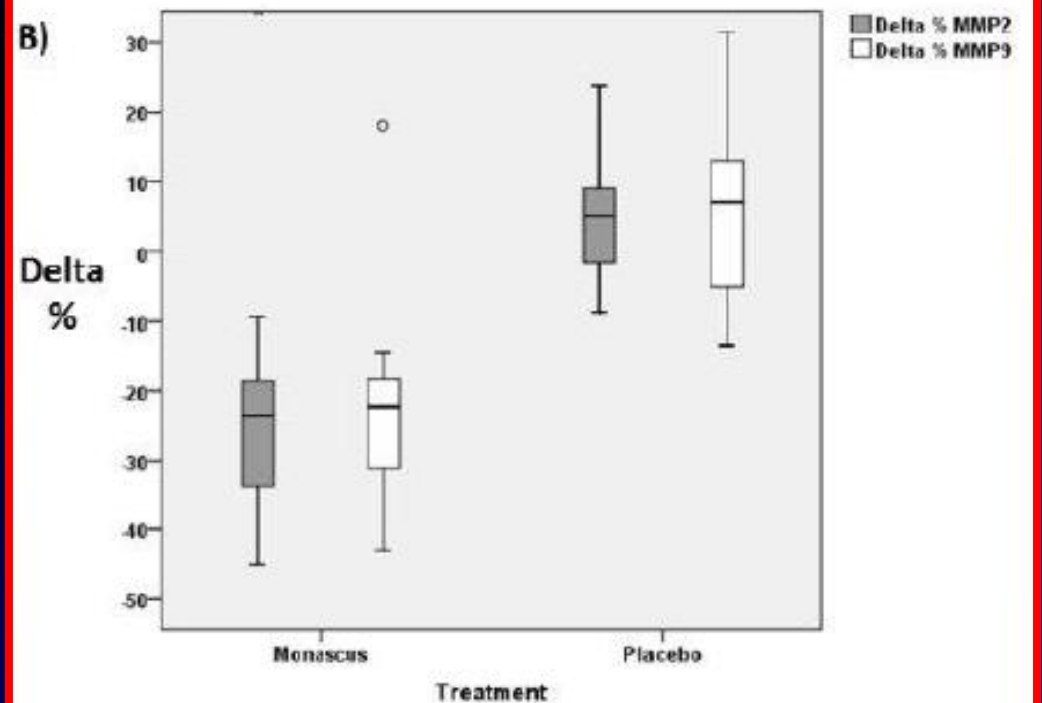
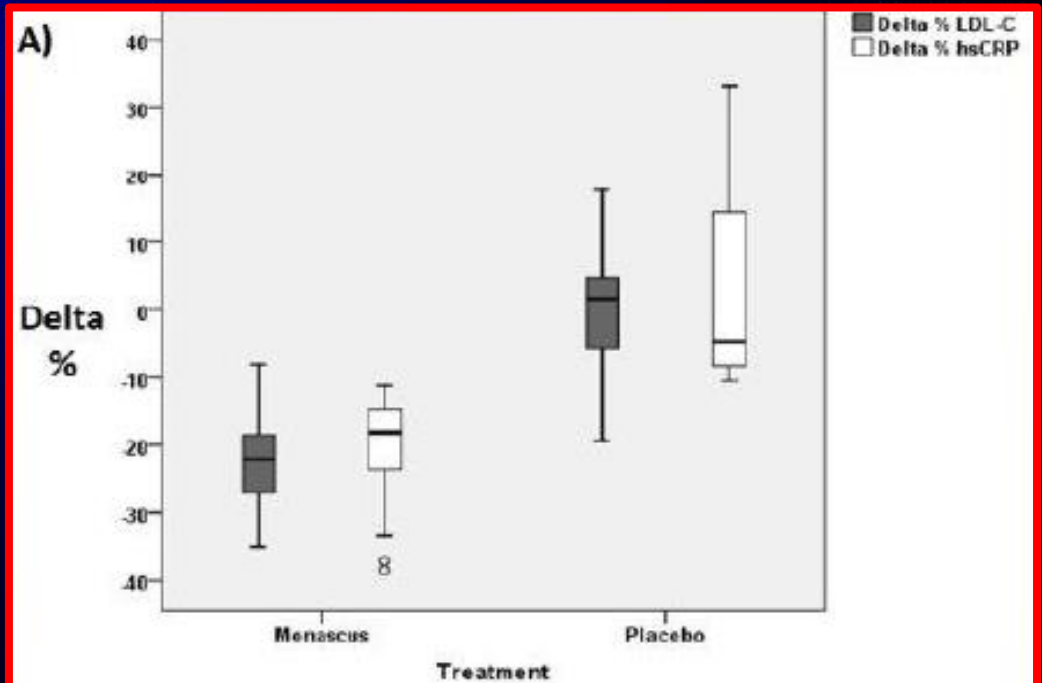
**PROFILO LIPIDICO prima e dopo 8 settimane di trattamento con 10 mg di MONACOLINA K in 30 pazienti con ipercolesterolemia poligenica a basso rischio cardiovascolare globale in prevenzione primaria**



	Basale	In terapia	P	Diff. %
<b>Colesterolo totale</b>	283.1±36.0	223.0±24.7	0.005	-20 %
<b>LDL-C</b>	195.5±24.7	141.9±20.3	0.005	-27 %
<b>HDL-C</b>	56.5±15.8	56.9±13.6	NS	NS
<b>Trigliceridi</b>	146.2±20.3	121.3±29.0	NS	NS

# Red Yeast Rice, hsCRP and MMPs

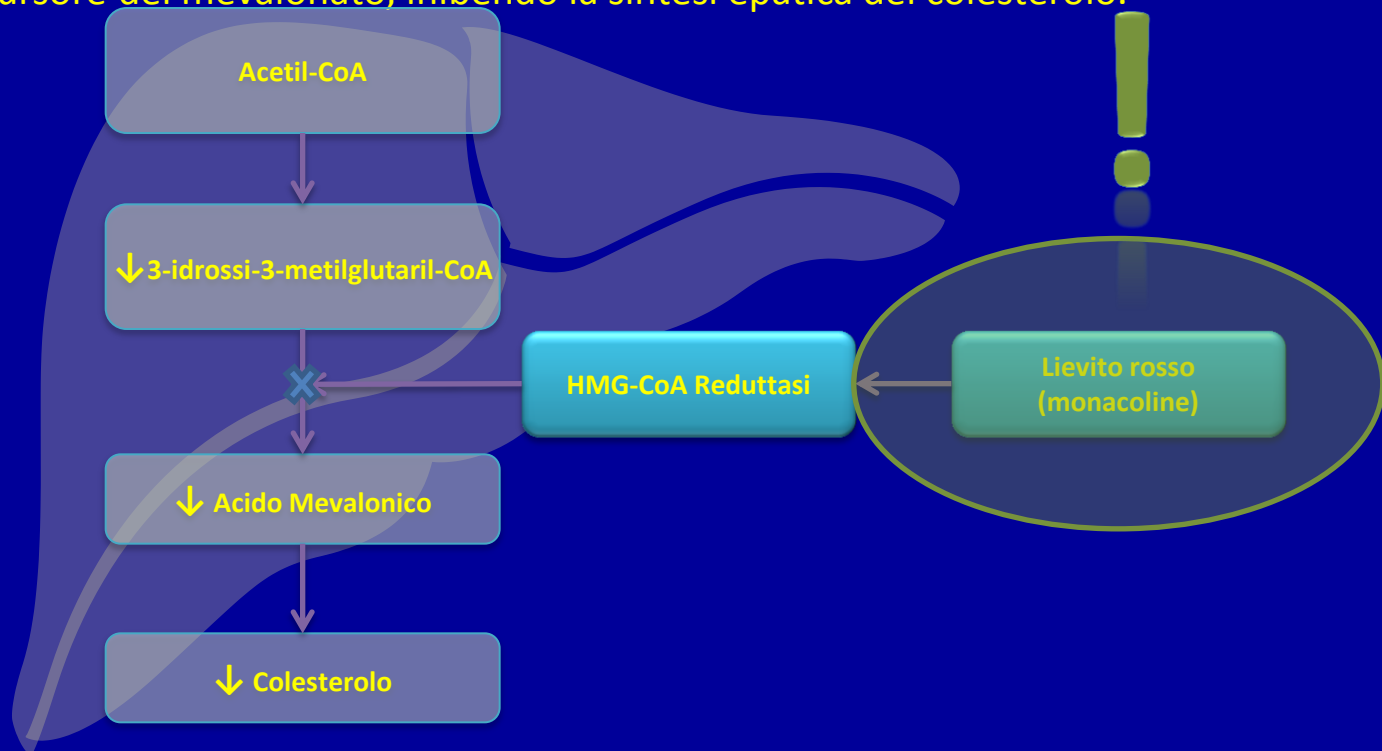
*Cicero et al. 2013; Nutr Res*



# RISO ROSSO FERMENTATO

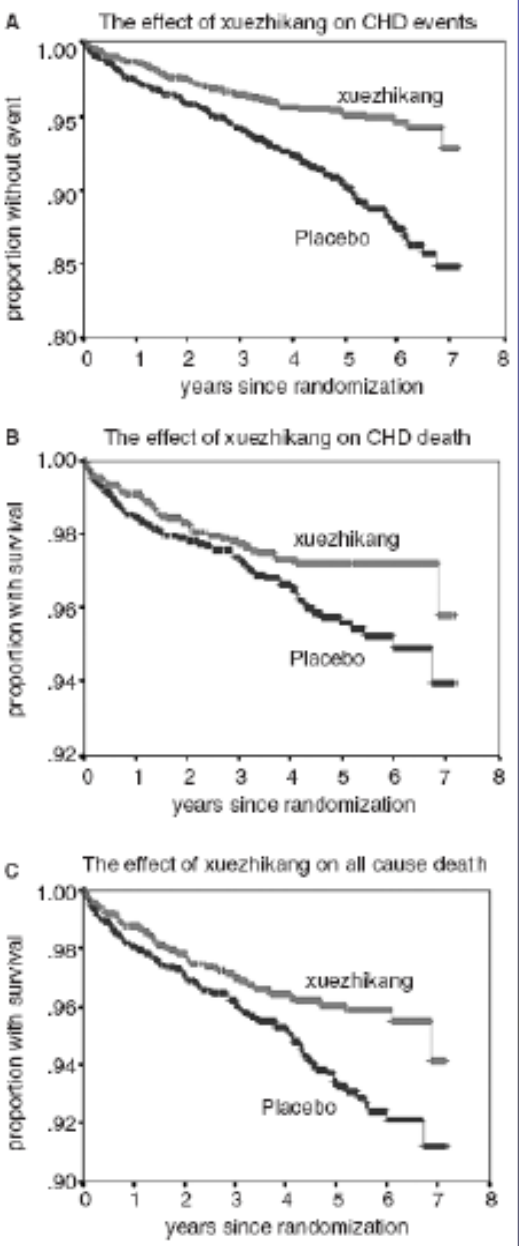
200 mg, pari  
a 3 mg di  
monacolina K

- ❖ Il lievito rosso è prodotto dalla fermentazione del riso per opera del *Monascus purpureus*, micete che produce diverse sostanze tra cui un pigmento rosso (da cui il nome di “lievito rosso”), sostanze batteriostatiche, steroli, acidi grassi mono- e poli-insaturi e triterpenoidi, quali mevilonina e monacoline (principalmente monacolina k).
- ❖ Le **monacoline** competono strutturalmente a livello dell’HMG-CoA Reduttasi con l’HMG-CoA, precursore del mevalonato, inibendo la sintesi epatica del colesterolo.

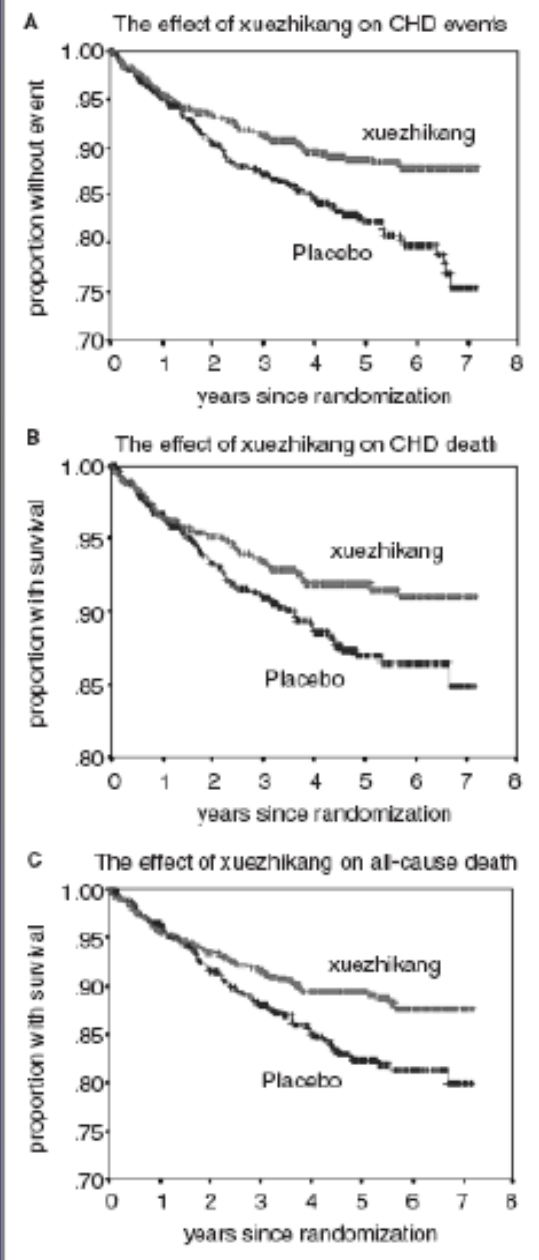


# China Coronary Secondary Prevention Study

**4780 patients in  
secondary  
prevention 1,445  
aged 65 to 75  
7 years follow-up**



**Adult patients**



**Elderly patients**

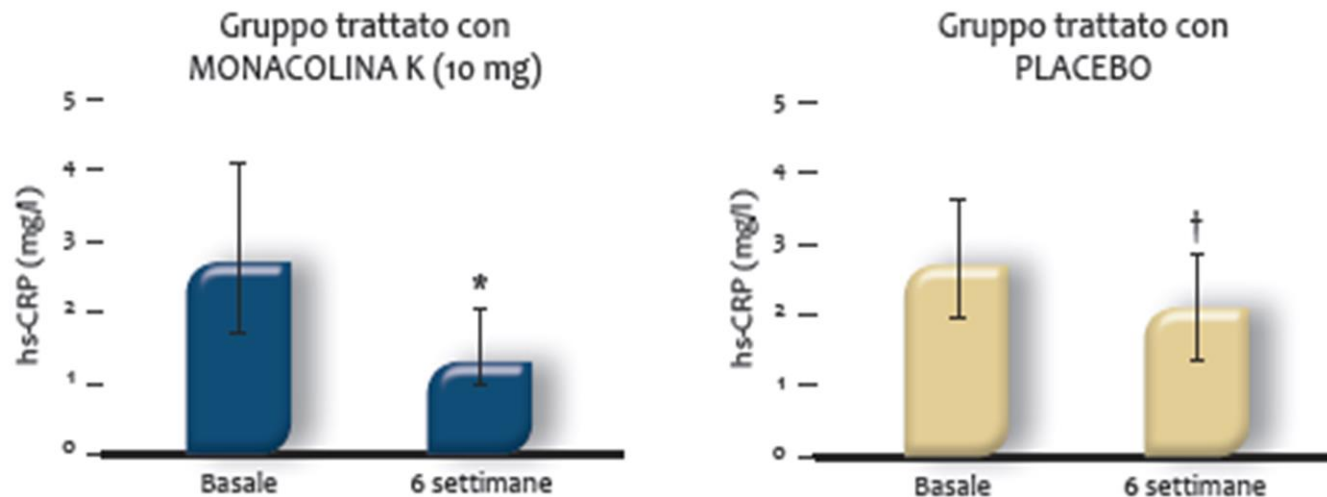
*Ye et al. J Am Geriatr Soc  
2007;55:1015-1022.*



# Monacolina K: attività anti-infiammatoria sui livelli di proteina C reattiva (hs-CRP)

Circulation

Livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità basali e dopo 6 settimane: confronto tra impiego di Monacolina K verso placebo<sup>(1)</sup>

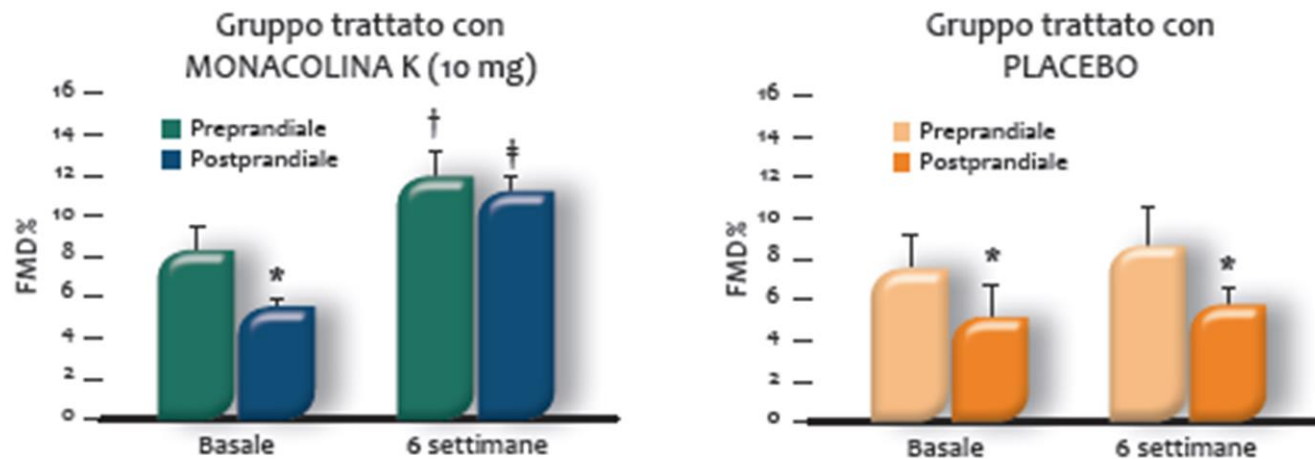


\* $p < 0,001$ ; † $p < 0,05$

# Monacolina K: efficace sulla vasodilatazione endotelio-dipendente

Circulation

Effetti sulla Vasodilatazione Flusso Mediata di Monacolina K o placebo in pazienti sottoposti ad un pasto ad alto contenuto in lipidi



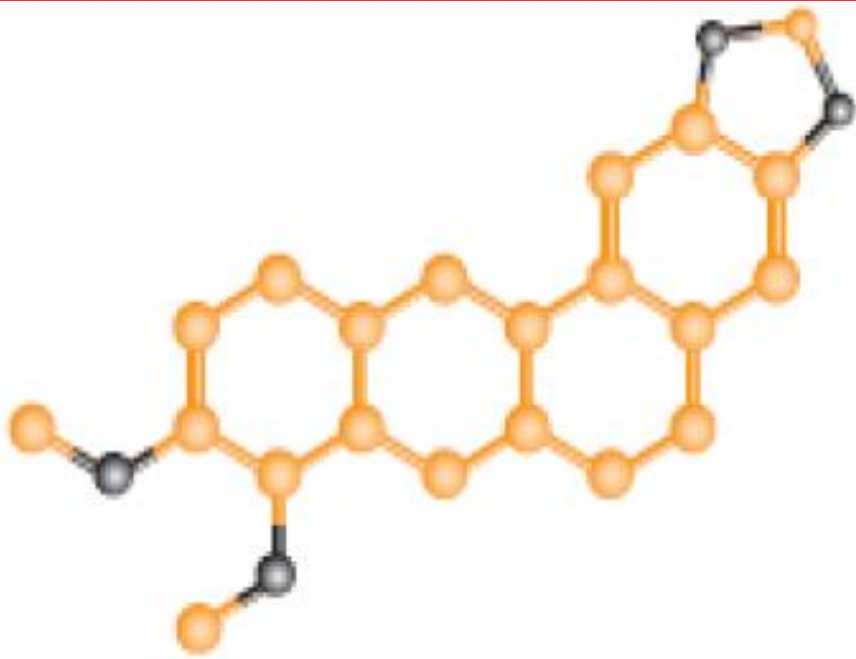
Il gruppo trattato con Monacolina K, dopo 6 settimane, mostra un miglioramento statisticamente significativo della FMD rispetto al basale, sia nel preprandiale che nel postprandiale.

Il gruppo trattato con Placebo, dopo 6 settimane, non mostra differenze rispetto al basale nel pre e nel postprandiale.

\* $p < 0,05$  Preprandiale vs Postprandiale; † $p < 0,05$  Preprandiale basale vs 6 settimane; ‡ $p < 0,05$  Postprandiale basale vs 6 settimane

# MARCATA VARIABILITA' DEI LIVELLI DI MONACOLINA NEI PRODOTTI COMMERCIALI A BASE DI RISO ROSSO FERMENTATO

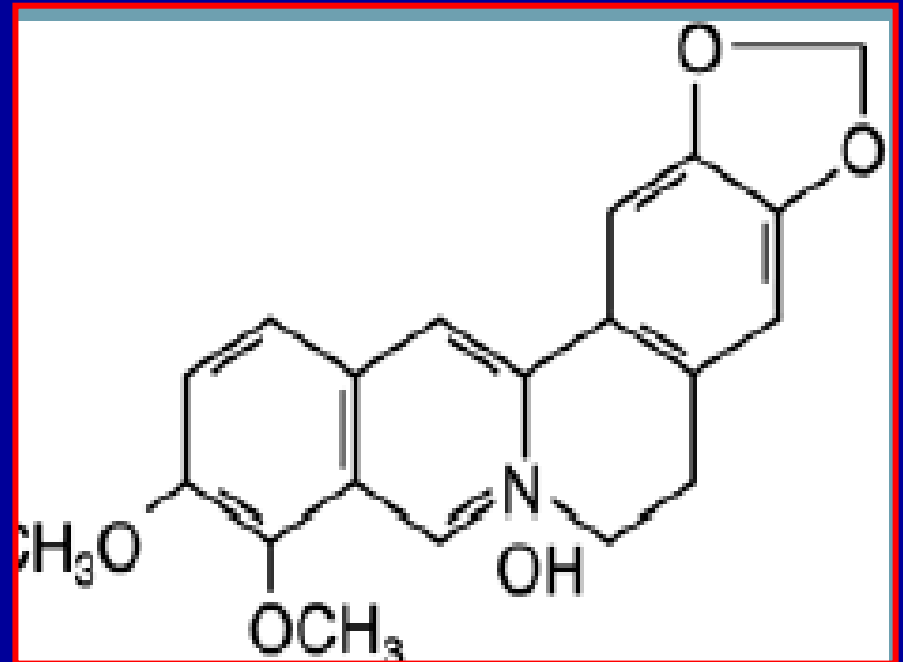
- ❖ Il riso rosso fermentato contiene 14 composti attivi chiamati monacoline che inibiscono la sintesi epatica di colesterolo.
- ❖ Presenza di citrinina, una micotossina nefrotossica.
- ❖ Esiste variabilità in monacoline totali (0,31 – 11,15 mg/cps), monacolina K (lovastatina) (0,19 – 10,09 mg/cps) e monacolina KA (0,00 – 2,30 mg/cps).
- ❖ Presenza di citrinina in un terzo delle formulazioni testate.



**Berberina**

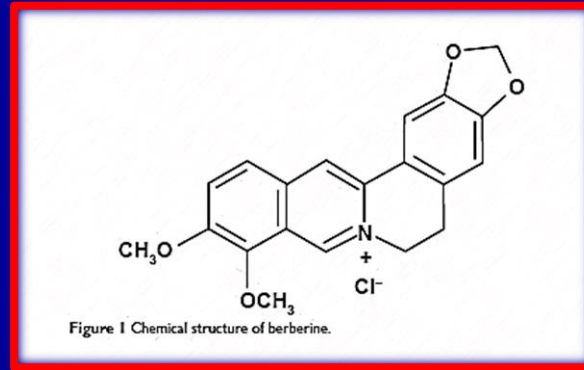
# Berberina

**LA BERBERINA:** è un **alcaloide isochinolinico** estratto da *Berberis aristata* (o *Coptis chinensis*) che negli ultimi anni ha riscosso l'interesse della comunità scientifica per le sue innumerevoli potenzialità salutistico – terapeutiche.



# BERBERINA

500 mg



La berberina è un preparato vegetale naturale (alcaloide) estratto dalla corteccia di *Berberis aristata*, un arbusto spinoso originario dell'Himalaya e del Nepal appartenente alla famiglia delle Berberidaceae

Aumenta quantità di mRNA per recettori delle LDL

Le attività farmacologiche della **Berberina** possono interessare il trattamento delle malattie metaboliche associate a elevato rischio cardiovascolare, quali l'iperlipidemia mista, l'insulino-resistenza, la sindrome metabolica e il diabete di tipo 2.

# Berberina

La berberina aumenta la quantità di RNA messaggero che trascrive per i recettori specifici delle LDL. Maggiore RNA messaggero disponibile consente una maggiore espressione dei recettori, aumentando l'uptake epatico delle lipoproteine LDL con conseguente riduzione dei valori plasmatici di colesterolo totale e colesterolo LDL. Questo processo è indipendente dalla quantità di colesterolo intracellulare.

# Effetto sui lipidi plasmatici:

↓ 29% TC

↓ 25% LDL

↓ 35% TG

↔ HDL

## Meccanismo d'azione

- Effetto ipocolesterolemizzante: aumento dell'espressione epatica di LDLR
- Effetto ipotrigliceridemizzante: riduzione della sintesi di TG



# Terapia combinata berberina- statine

Colesterolo LDL

BBR + SIMVA (n = 23)

4.36 ± 0.97 (166 mg)

2.97 ± 0.93\*\*\* (113 mg)

Colesterolo LDL

SIMVA (n = 16)

4.28 ± 1 (163 mg)

3.67 ± 0.8\*\* (139 mg)

Table 2  
Lipid-lowering efficacies of the combination therapy using BBR and SIMVA in hypercholesterolemic patients

Measurement (reference range)	Treatment	BBR + SIMVA (n = 23)	SIMVA (n = 16)	BBR (n = 24)
LDL-c (<3.1 mmol/L)	Before	4.36 ± 0.97	4.28 ± 1	3.81 ± 0.56
	After	2.97 ± 0.93***	3.67 ± 0.8**	2.9 ± 0.7***
	% Change	31.8 ± 3.6 <sup>†‡</sup>	14.3 ± 4.6	23.8 ± 3.6
TC (<5.2 mmol/L)	Before	6.73 ± 0.98	6.56 ± 0.5	6.17 ± 0.56
	After	4.77 ± 0.82***	5.99 ± 0.6**	4.82 ± 0.65***
	% Change	29.1 ± 2.4 <sup>†‡</sup>	9.1 ± 1.5	21.8 ± 1.6
TG (<1.7 mmol/L)	Before	2.72 ± 0.61	2.28 ± 0.9	1.94 ± 1.05
	After	1.66 ± 0.35***	2.02 ± 0.7*	1.51 ± 0.77**
	% Change	38.9 ± 6.5 <sup>†‡</sup>	11.4 ± 3.5	22.1 ± 10
HDL-c (>1.0 mmol/L)	Before	1.46 ± 0.55	1.21 ± 0.34	1.21 ± 0.34
	After	1.34 ± 0.35	1.14 ± 0.3	1.14 ± 0.3
	% Change	8.2 ± 6.8	18 ± 17	8.2 ± 6.8

Colesterolo Totale

6.73 ± 0.98 (256 mg)

4.77 ± 0.82\*\*\* (181 mg)

Colesterolo Totale

6.56 ± 0.5 (249 mg)

5.99 ± 0.6\*\* (228 mg)

↓ 29.1%TC    ↓ 31.8%LDL    ↓ 38.9% TG    ↔ HDL

2008

**LA BERBERINA E' UN NUOVO FARMACO  
IPOCOLESTEROLEMIZZANTE CHE AGISCE ATTRAVERSO UN  
MECCANISMO D'AZIONE UNICO DIVERSO DALLE STATINE.**

**Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, Wang Y,  
Wang Z, Si S, Pan H, Wang S, Wu J, Wang Y, Li Z, Liu J, Jiang JD.**

**La somministrazione ORALE di Berberina (1 g) in 32 pazienti ipercolesterolemici per 3 mesi ha RIDOTTO il COLESTEROLO del 29%, i TRIGLICERIDI del 35% e le LDL del 25%.**

**Lo studio dimostra che la Berberina stimola l'espressione (up-regola) del recettore per le LDL, quindi possiede un meccanismo d'azione diverso dalle statine (che inibiscono la HMG-CoA reduttasi).**

**Nature Medicine. 2004 Dec;10(12):1344-51.**

**Biochem Biophys Res Commun. 2007 Nov Berberina induce up-regulation del LDLR coinvolgendo l'attivazione del JNK  
Lee S, Lim HJ, Park JH, Lee KS, Jang Y, Park HY.**

**Nel lavoro si dimostra l'attivazione di JNK da parte della berberina e come questa attivazione potrebbe essere coinvolta nell'aumento dell'espressione del recettore delle LDL. L'effetto della berberina su LDLR è stato bloccato da un inibitore di JNK**

**JNK (Jun N-terminal chinasi - stress protein chinasi).**

**IL NUCLEAR FACTOR 1 ALFA EPATOCITARIO GIOCA UN RUOLO CRITICO  
NELLA TRASCRIZIONE E REGOLAZIONE DEL GENE DEL PCSK9 DA PARTE  
DEL COMPOSTO NATURALE IPOCOLESTEROLEMIZZANTE BERBERINA**

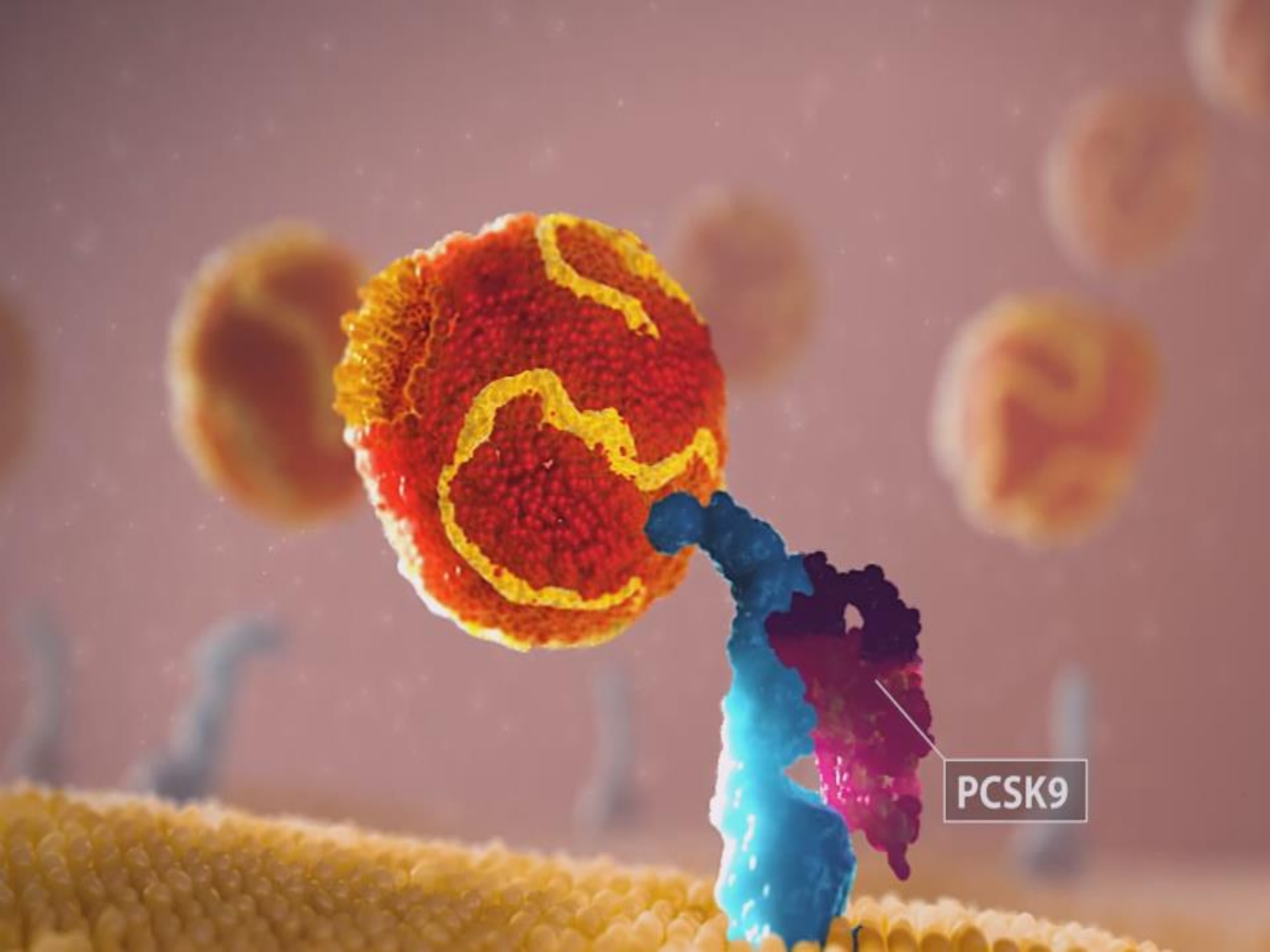
**Li H, Dong B, Park SW, Lee HS, Chen W, Liu J.**

La **BERBERINA** è in grado di **up-regolare l'espressione del recettore delle LDL e di down-regolare il PCSK9.**

La mutazione del sito HNF1 (Hepatocyte Nuclear Factor 1alpha) riduce l'attività di promozione del PCSK9 di più del 90%.

Nello studio viene dimostrato che **una riduzione del HNF1 da parte della BERBERINA porta ad una forte soppressione della trascrizione del PCSK9.**

**J Biol Chem. 2009 Oct 16;284(42):28885-95. Epub 2009 Aug 17.**



PCSK9

# ATTIVITA' DELLA BERBERINA

## Meccanismo d'azione sul colesterolo

↑ espressione dei recettori LDL  
↓ il PCSK9

↑ recettori LDL disponibili  
↑ la stabilità dei recettori LDL

↑ uptake epatico delle LDL

↓ livelli plasmatici di C-LDL

## Meccanismo d'azione sui trigliceridi

Attivazione dell'AMPK

Inibizione della sintesi dei trigliceridi

↓ livelli plasmatici di TG

## Meccanismo d'azione sull'insulina

Attivazione dell'AMPK

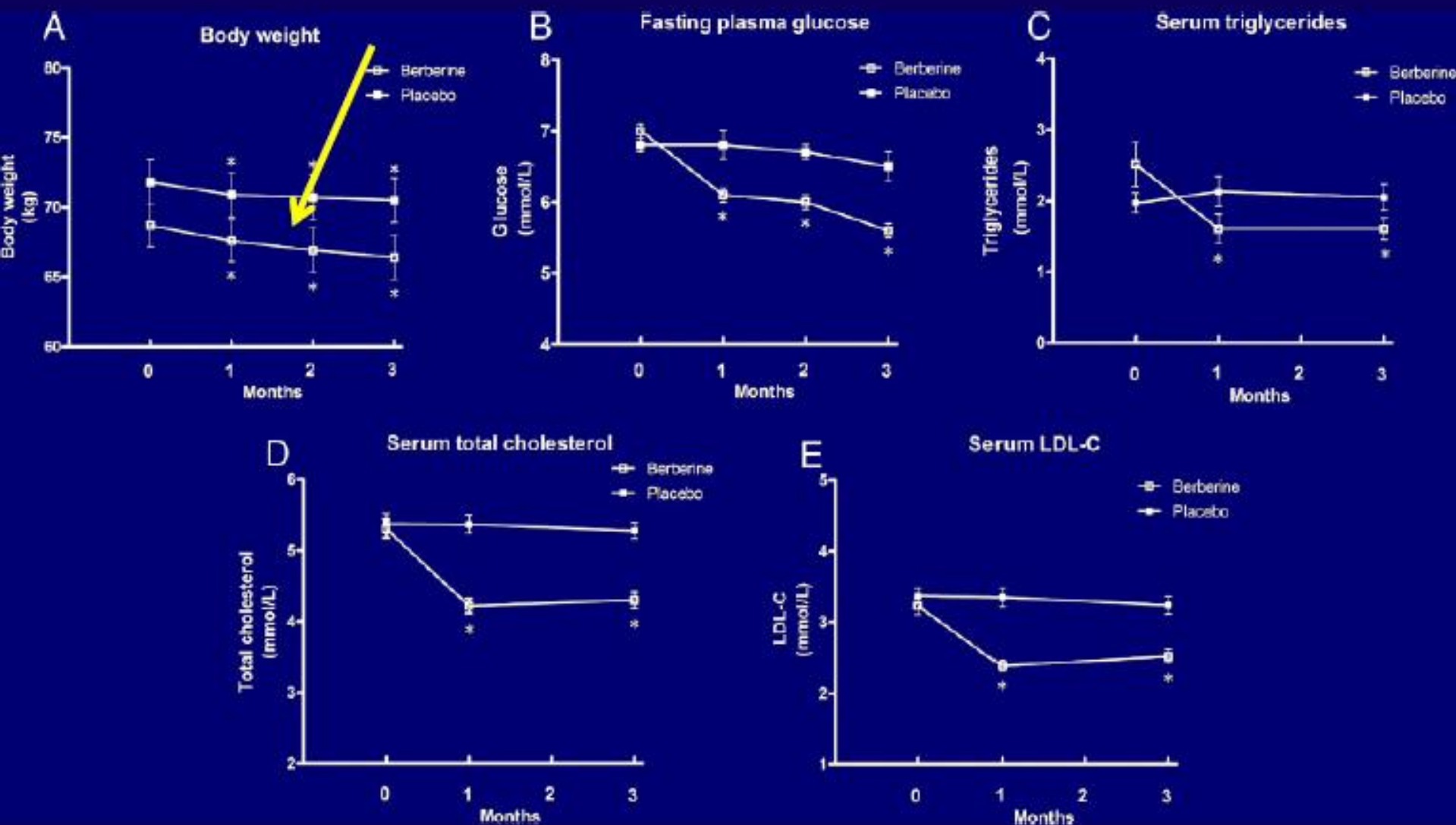
↑ espressione dei recettori insulinici

↑ sensibilità dei recettori insulinici

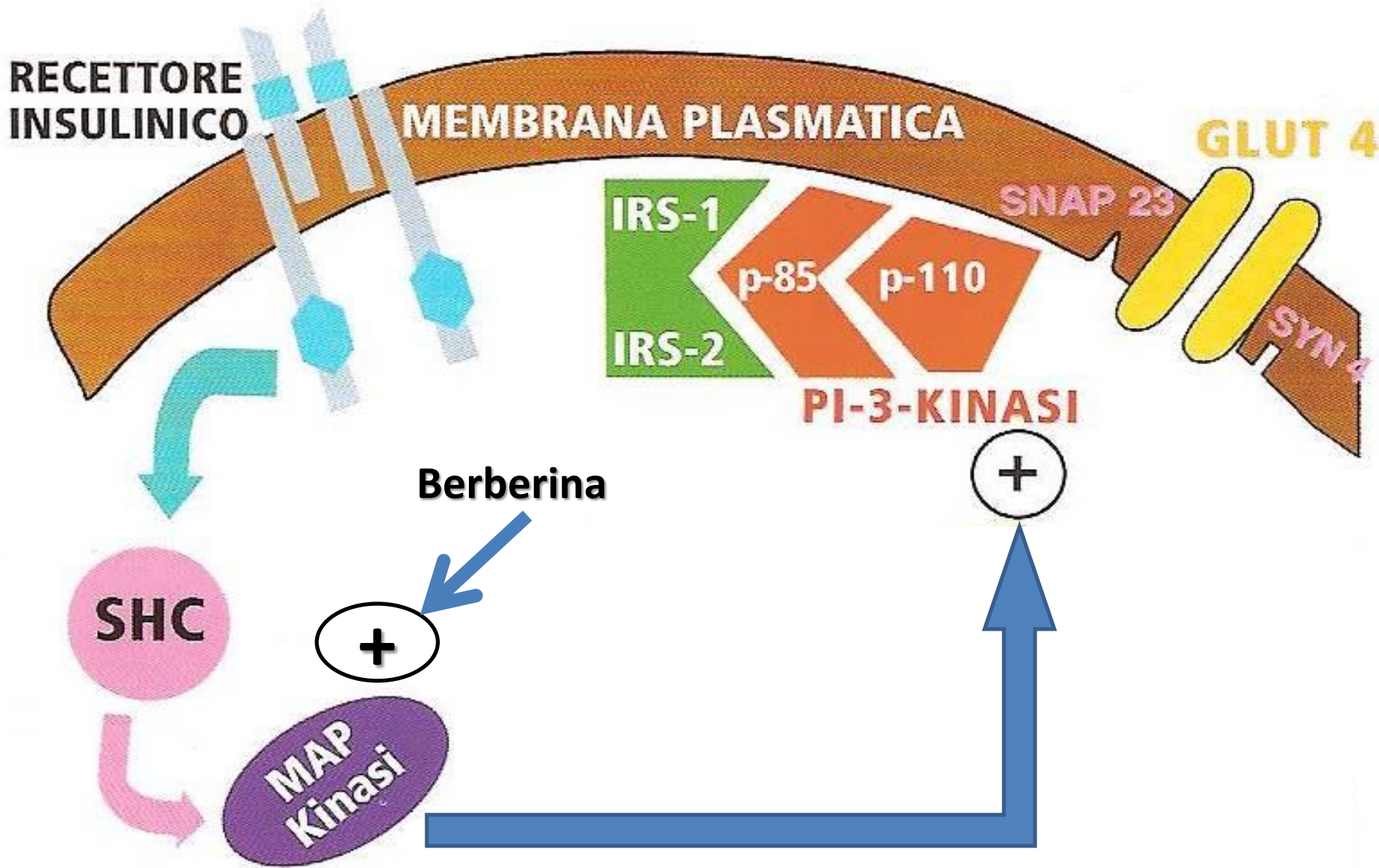
↓ resistenza all'insulina

Ma non solo...

# BERBERINA: MIGLIORATA GLICEMIA, INSULINEMIA E PESO DOPO 1g/die IN DIABETICI



# SISTEMA TRASDUZIONALE DEL SEGNALE INSULINICO





# Berberine: metabolic and cardiovascular effects in preclinical and clinical trials

This article was published in the following Dove Press journal:

Nutrition and Dietary Supplements

10 September 2009

[Number of times this article has been viewed](#)

Arrigo FG Cicero<sup>1</sup>  
Sibel Ertek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Internal Medicine, Aging and Kidney Diseases Department, Sant'Orsola-Malpighi Hospital, University of Bologna, Bologna, Italy;

<sup>2</sup>Ufuk University, Medical Faculty, Dr Ridvan Ege Hospital, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Ankara, Turkey

**Abstract:** Berberine is a plant alkaloid with numerous biological activities. A large body of preclinical *in vitro* and *in vivo* studies support different pharmacological actions of berberine that could be potentially useful in the management of metabolic diseases associated with high cardiovascular disease risk, such as mixed hyperlipidemia, insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. Moreover, it seems that berberine also exerts anti-inflammatory and antiproliferative effects that could play a role in the development of atherosclerosis and its clinical consequences. Recently, the metabolic effects of berberine have been demonstrated in humans, opening new perspectives for the use of this molecule in patient therapy. Larger and longer clinical studies need to be carried out to implement the definition of the therapeutic role of berberine in humans.

**Keywords:** berberine, cardiovascular disease, diabetes, cholesterol

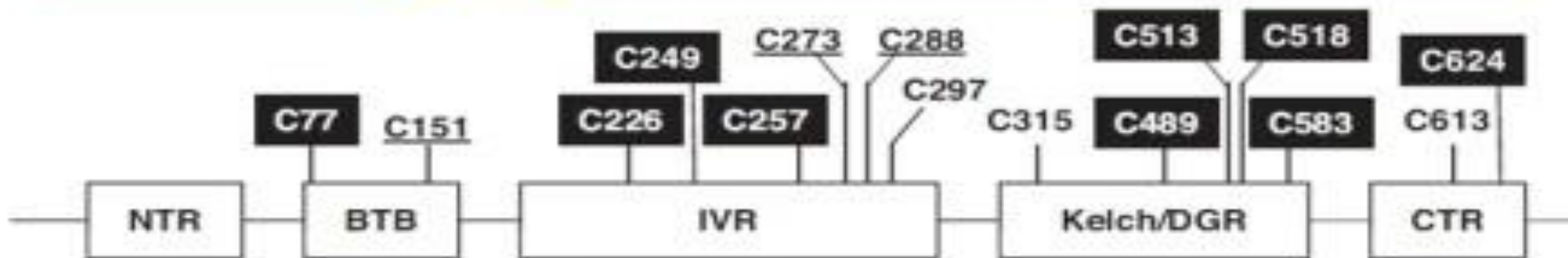
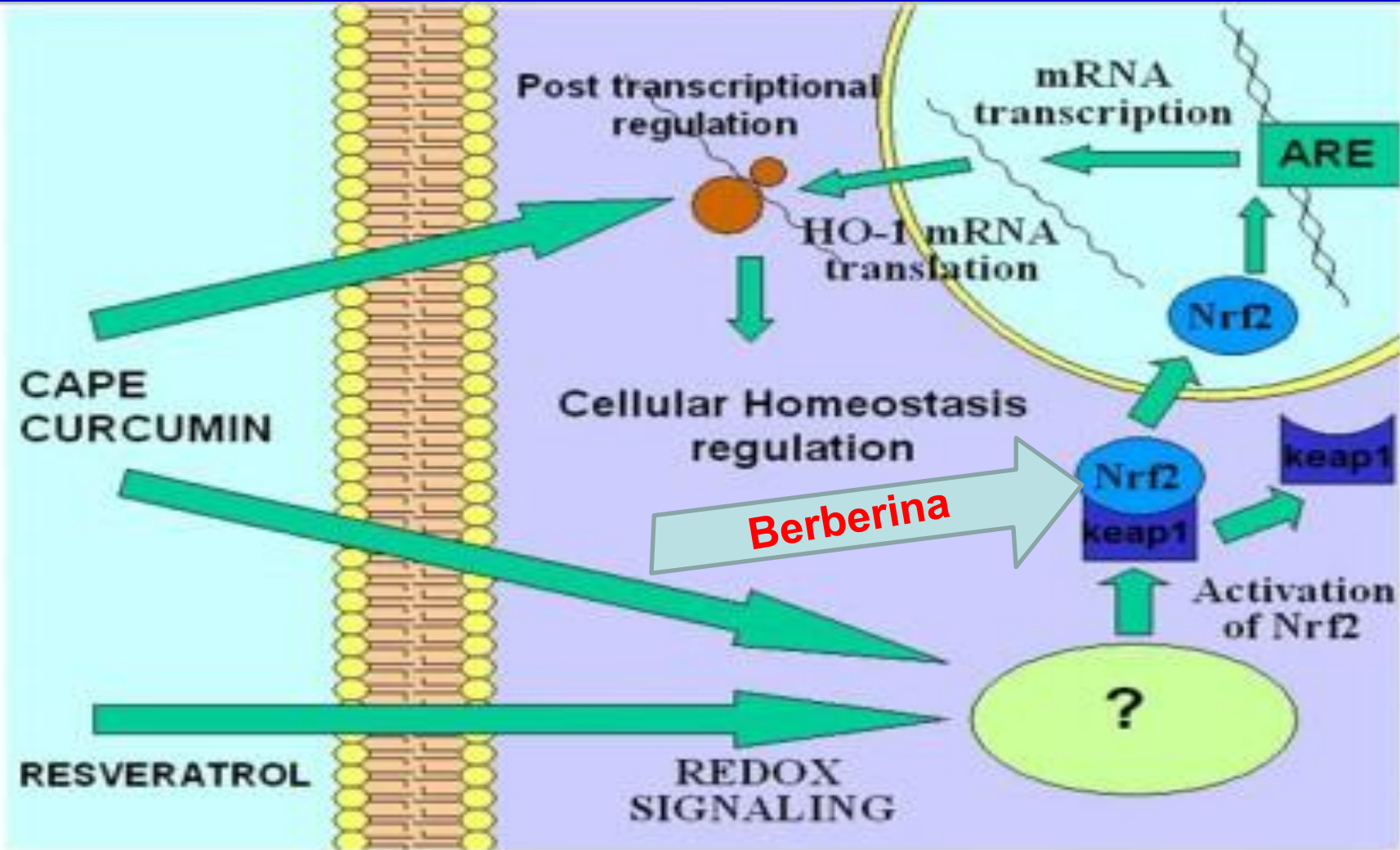
## Berberine, a natural antidiabetes drug, attenuates glucose neurotoxicity and promotes Nrf2-related neurite outgrowth.

Hsu YY1, Tseng YT, Lo YC.

### Author information

### Abstract

Reactive oxygen intermediates production and apoptotic damage induced by high glucose are major causes of neuronal damage in diabetic neuropathy. Berberine (BBR), a natural antidiabetes drug with PI3K-activating activity, holds promise for diabetes because of its dual antioxidant and anti-apoptotic activities. We have previously reported that BBR attenuated H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> neurotoxicity via activating the PI3K/Akt/Nrf2-dependent pathway. In this study, we further explored the novel protective mechanism of BBR on high glucose-induced apoptotic death and neurite damage of SH-SY5Y cells. Results indicated BBR (0.1-10 nM) significantly attenuated reactive oxygen species (ROS) production, nucleus condensation, and apoptotic death in high glucose-treated cells. However, AG1024, an inhibitor of insulin growth factor-1 (IGF-1) receptor, significantly abolished BBR protection against high glucose-induced neuronal death. BBR also increased Bcl-2 expression and decreased cytochrome c release. High glucose down-regulated IGF-1 receptor and phosphorylation of Akt and GSK-3 $\beta$ , the effects of which were attenuated by BBR treatment. BBR also activated nuclear erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), the key antioxidative transcription factor, which is accompanied with up-regulation of [hemeoxygenase-1 \(HO-1\)](#). Furthermore, BBR markedly enhanced nerve growth factor (NGF) expression and promoted neurite outgrowth in high glucose-treated cells. To further determine the role of the Nrf2 in BBR neuroprotection, RNA interference directed against Nrf2 was used. Results indicated Nrf2 siRNA abolished BBR-induced HO-1, NGF, neurite outgrowth and ROS decrease. ***In conclusion, BBR attenuated high glucose-induced neurotoxicity, and we are the first to reveal this novel mechanism of BBR as an Nrf2 activator against glucose neurotoxicity, providing another potential therapeutic use of BBR on the treatment of diabetic complications.***

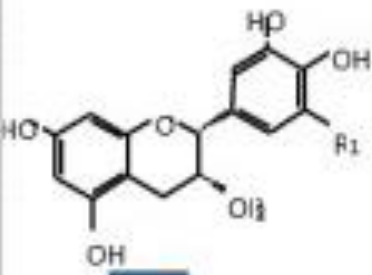


The structure of keep1

Nrf2/keap1/ARE

Phase 2 Response

Cytoprotection



Nrf2

Keap1

ANTIOXIDANT RESPONSIVE ELEMENT (ARE)

GSH transferases

GSH-reductase

catalase

thioredoxin

$\gamma$ -glutamylcysteine synthetase

heme oxygenase 1

ferritin

NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1

UDP-glucoronosyltransferases

multifunctional roles

regeneration  
of GSH and  
dehydroascorbate

antioxidant

regeneration  
of oxidized thioredoxin  
and dehydroascorbate

GSH synthesis

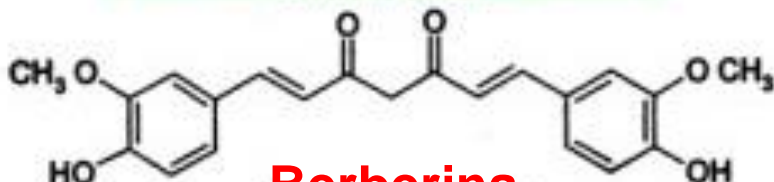
biliverdin/bilirubin  
CO  
Fe

regeneration  
of ubiquinol  
and tocopherol

ANTIOXIDANT AND CYTOPROTECTIVE ACTION



Curcumin powder



**Berberina**

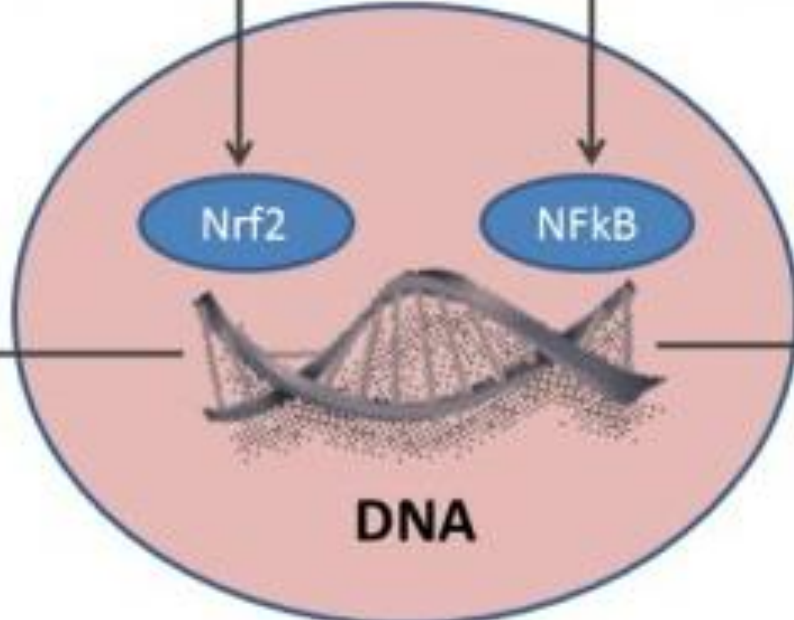
**Curcumin**



**Inflammation**



**Inflammation**



**Defensive Response**  
Detox enzymes type II  
HO-1

**Inflammatory Response**  
Cytokines  
NOS  
COX

# *Farmacocinetica*

- ❖ Scarsa biodisponibilità orale;
- ❖ In seguito ad assunzione orale la BerberinaHCl si scioglie nelle secrezioni duodenali (pH 6,8-7,5);
- ❖ Substrato della Pg-P;
- ❖ Scarsa internalizzazione enterocitaria a causa dell'estrusione da parte della Pg-P;

## **The involvement of P-glycoprotein in berberine absorption.**

**Pan GY1, Wang GJ, Liu XD, Fawcett JP, Xie YY.**

### **Author information**

#### **Abstract**

Berberine is an important ingredient in a number of traditional Chinese medicines but has been shown to have poor bioavailability in the dog. The aim of this study was to use the P-glycoprotein (P-glycoprotein) inhibitors cyclosporin A, verapamil and the monoclonal antibody C219 in in vivo and in vitro models of intestinal absorption to determine the role of P-glycoprotein in berberine absorption. In the rat recirculating perfusion model, berberine absorption was improved 6-times by P-glycoprotein inhibitors. In the rat everted intestinal sac model, berberine serosal-to-mucosal transport was significantly decreased by cyclosporin A. In Ussing-type chambers, the rate of serosal-to-mucosal transport across rat ileum was 3-times greater than in the reverse direction and was significantly decreased by cyclosporin A. ***In Caco-2 cells, berberine uptake was significantly increased by P-glycoprotein inhibitors and by monoclonal antibody C219. P-glycoprotein appears to contribute to the poor intestinal absorption of berberine which suggests P-glycoprotein inhibitors could be of therapeutic value by improving its bioavailability.***

Drug Dev Ind Pharm. 2012 Jan;38(1):104-10. doi: 10.3109/03639045.2011.592531. Epub 2011 Jul 20.

**Enhancing effects of chitosan and chitosan hydrochloride on intestinal absorption of berberine in rats.**

**Chen W<sup>1</sup>, Fan D, Meng L, Miao Y, Yang S, Weng Y, He H, Tang X.**

### **Author information**

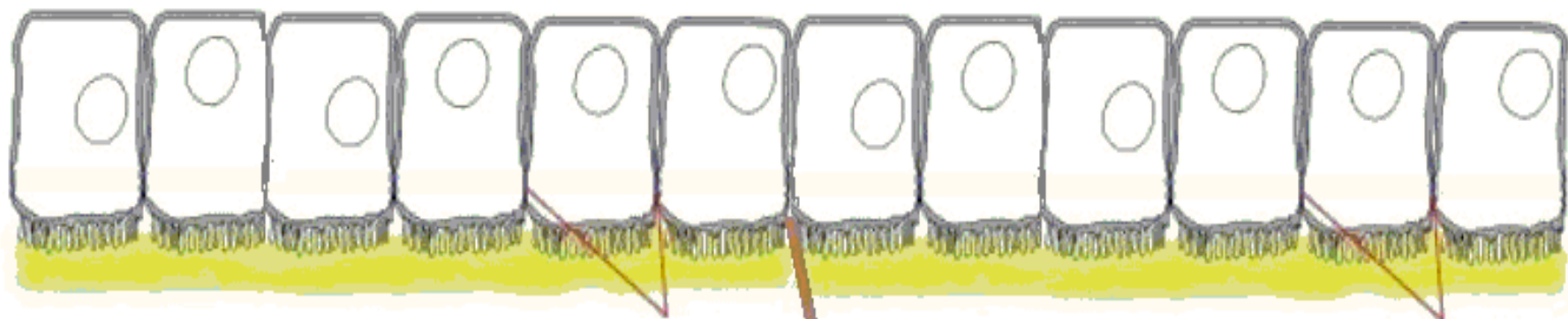
<sup>1</sup>Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Wenhua 103, Liaoning, People's Republic of China.

### **Abstract**

Berberine chloride (BBR) is a plant alkaloid that has been used for centuries for treatment of inflammation, dysentery, and liver diseases. It is poorly absorbed from the gastrointestinal (GI) tract and its various clinical uses are limited because of its poor bioavailability. The object of the present study was to investigate the absorption enhancing effect of chitosan on BBR. Mixtures of BBR and chitosan were prepared and the absorption enhancement was investigated in rats. The results showed a dose-dependent absorption enhancement produced by chitosan. Formulations containing 0.5%, 1.5%, and 3.0% chitosan resulted in improvement of AUC(0-36 h) values by 1.9, 2.2, 2.5 times. The absorption enhancing ability of chitosan may be due to its ability to improve the BBR paracellular pathway in the intestinal tract. Chitosan hydrochloride, a salt of chitosan, was also investigated in this study. However, the addition of 2.0% and 3.3% chitosan hydrochloride to BBR solution did not produce any increase in either C(max) or AUC(0-36 h) of BBR. Subsequent solubility studies suggested that the reduced berberine chloride solubility in chitosan hydrochloride may limit the enhancement ability. **This study showed that**

**the optimum formulation producing the highest BBR absorption is the BBR solution containing 3.0% chitosan.**





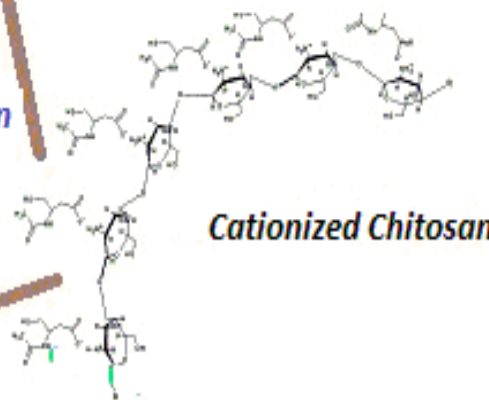
ENTERIC LUMEN

Tight Junctions

Tight Junctions

*TJ cohesion lowering by cationized Chitosan*

*PgP modulation by cationized Chitosan*



Cationized Chitosan

BC EXTRUSION PROCESS

PgP

Tight Junctions

ATP

ATP

Tight Junctions

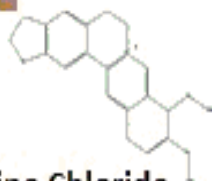
ENTERIC LUMEN

BLOOD CIRCULATION

ENTEROCYTE

BLOOD CIRCULATION

Berberine Chloride



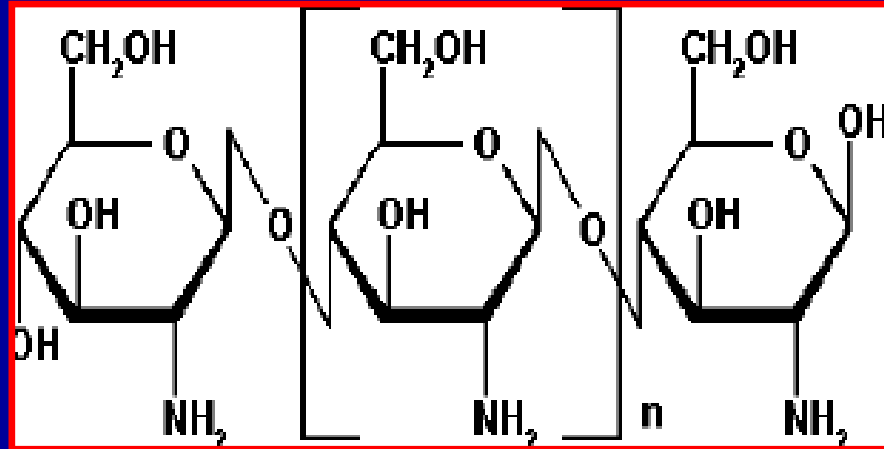
L'assorbimento intestinale del prodotto BRA 1283 Berberina Cloruro contenente Chitosano, che blocca il trasportatore gp-P, ha evidenziato un rapporto di efflusso (ER) pari a 0,216. L'aggiunta di tale componente risulta essere una strategia utile per bloccare la berberina a livello plasmatico evitando una sua estrusione a livello luminale.

L'estrusione a livello apicale è invece osservata con il prodotto BRA 1284 PLACEBO in cui è presente solamente Berberina Cloruro che attraverso la pg-P viene espulsa nel lume: il suo rapporto di efflusso (ER) è 4,108, dimostrando come il passaggio è esclusivamente di tipo attivo.

La Berberina Cloruro contenuta nel prodotto BRA 1283 contenente chitosano è 19 volte più trattenuta a livello plasmatico rispetto alla Berberina Cloruro Placebo.

Le evidenze sperimentali e cliniche ad oggi disponibili in letteratura mostrano interessanti prospettive di impiego della berberina nel trattamento dell'ipercolesterolemia e del diabete nonostante la sua biodisponibilità orale sia piuttosto bassa. Essendo quest'ultimo parametro legato al ruolo 'farmaco-estrusore' della gp-P presente sul lato apicale degli enterociti della mucosa intestinale, il concomitante impiego di un inibitore della gp-P, come il chitosano (Werle and Hoffer 2006), consente il miglioramento cinetico della berberina e il conseguente miglioramento della sua resa farmacoclinica.

# Chitosano



# Chitosano

**La chitina** è un polimero della N-acetil-D-glucosammina contenuto nelle corazze degli insetti e nei gusci dei crostacei

- ❖ Per deacetilazione, più o meno spinta, si ottiene il chitosano, polimero della glucosammina con ridotto residuo di acetilazione
- ❖ E' usato per assorbire dalle acque marine oli, greggio, ecc. e quindi purificarle
- ❖ La capacità di legare i lipidi (azione rigonfiante) di questa «fibra» indigeribile viene sfruttata nei prodotti per il controllo del peso e del colesterolo
- ❖ I lipidi così legati non sono assorbiti e sono escreti per via fecale
- ❖ L'azione ipocolesterolemizzante determinerebbe abbassamento delle LDL ma non delle HDL
- ❖ E' controindicato in gravidanza e allattamento e nelle persone allergiche ai crostacei

## **ITALIA : NUOVE ASSOCIAZIONI DI NUTRACEUTICI PER L'OBESITA'**

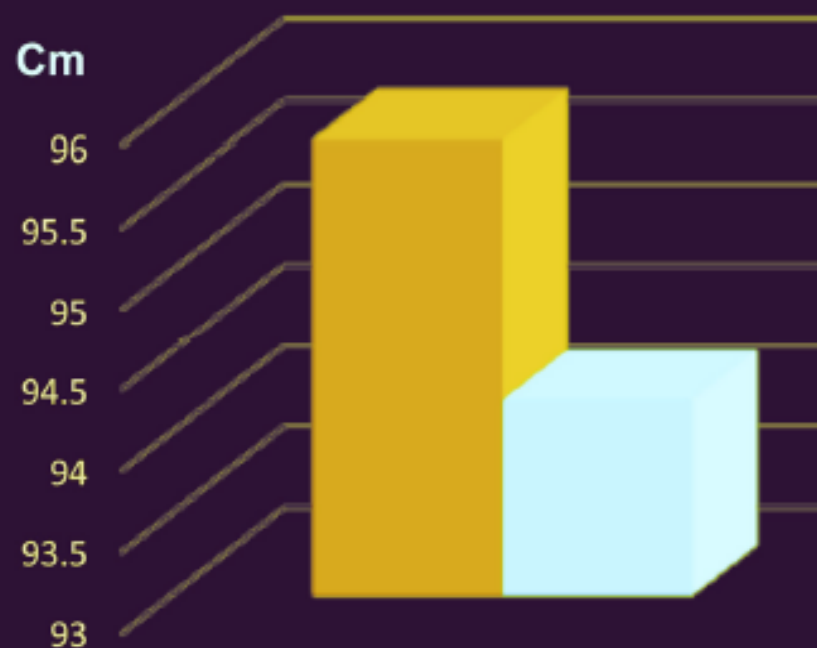
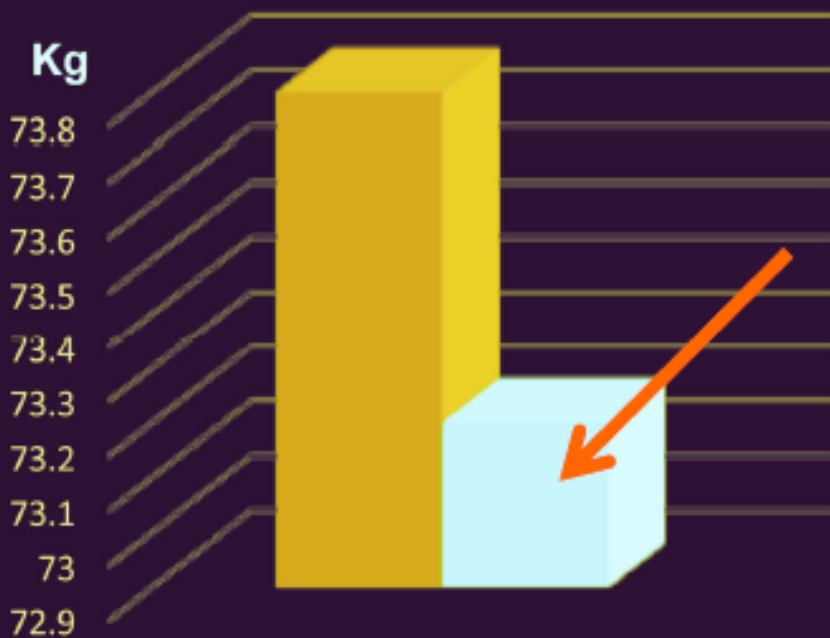
**DNJ inibitore  $\alpha$ -glicosidasi (non dell'  $\alpha$ -amilasi). Dal baco da seta (Bombyx mori) e Morus alba. Riduce glicemia e insulinemia. Il peso corporeo si riduce dopo 5-6 settimane**

**Berberina – estratto di corteccia di Berberis – attiva i recettori LDL. Attività antidiabetica/calò di peso per sensibilizzazione all'insulina tramite AMPK (simil-metformina) e SREBP1**

**DNJ + Betulina: ottimizza due diversi meccanismi: anti- $\alpha$ -glicosidasi + ossidazione dei grassi**

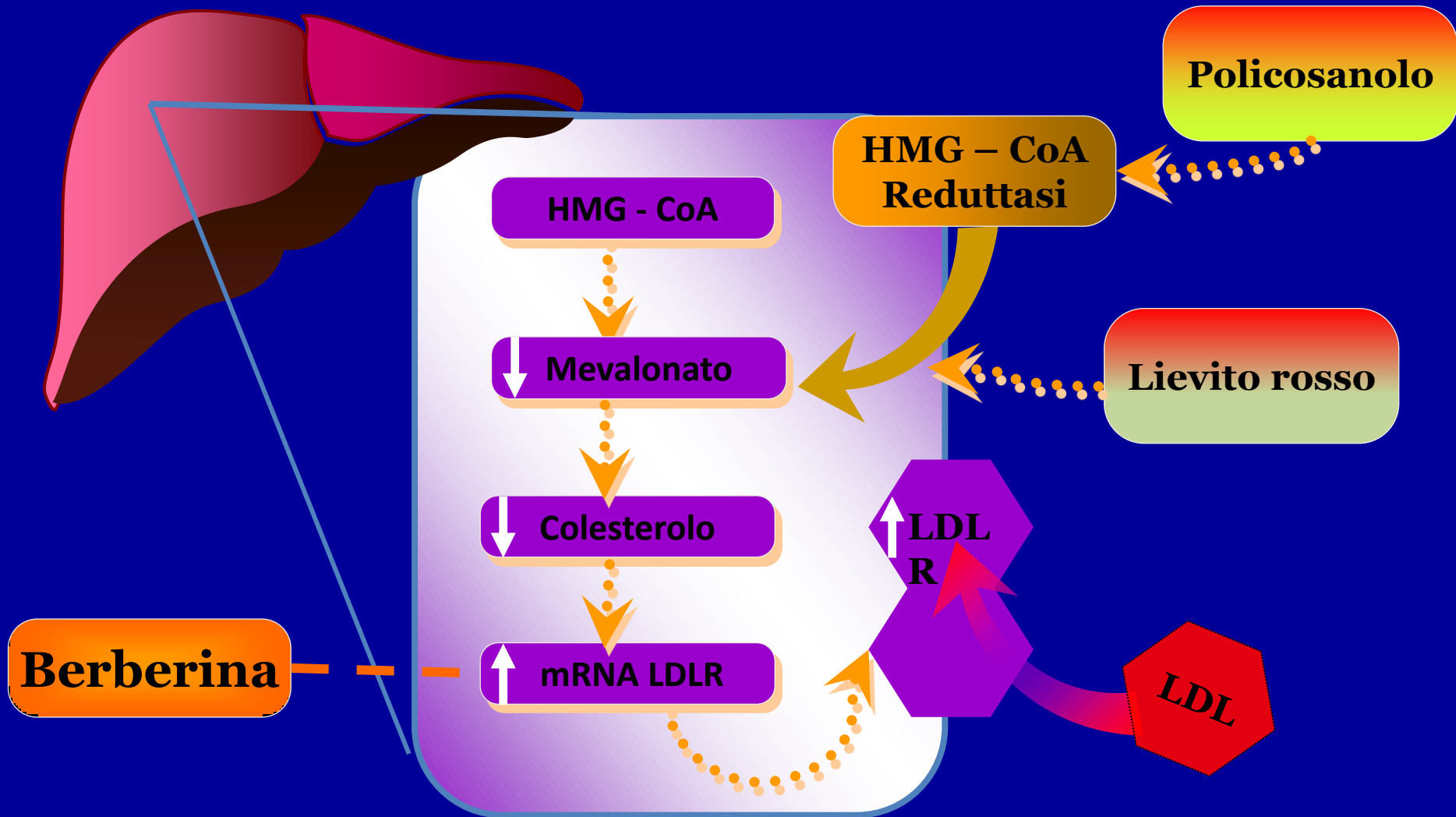
**DNJ + Berberina: anti- $\alpha$ -glicosidasi / insulino sensibilizzazione  
+ Monacolina K (riso rosso)**

# RIDUZIONE DI PESO CORPOREO E CIRCONFERENZA ADDOMINALE CON 4 SETTIMANE DI DNJ+BERBERINA+RISO ROSSO

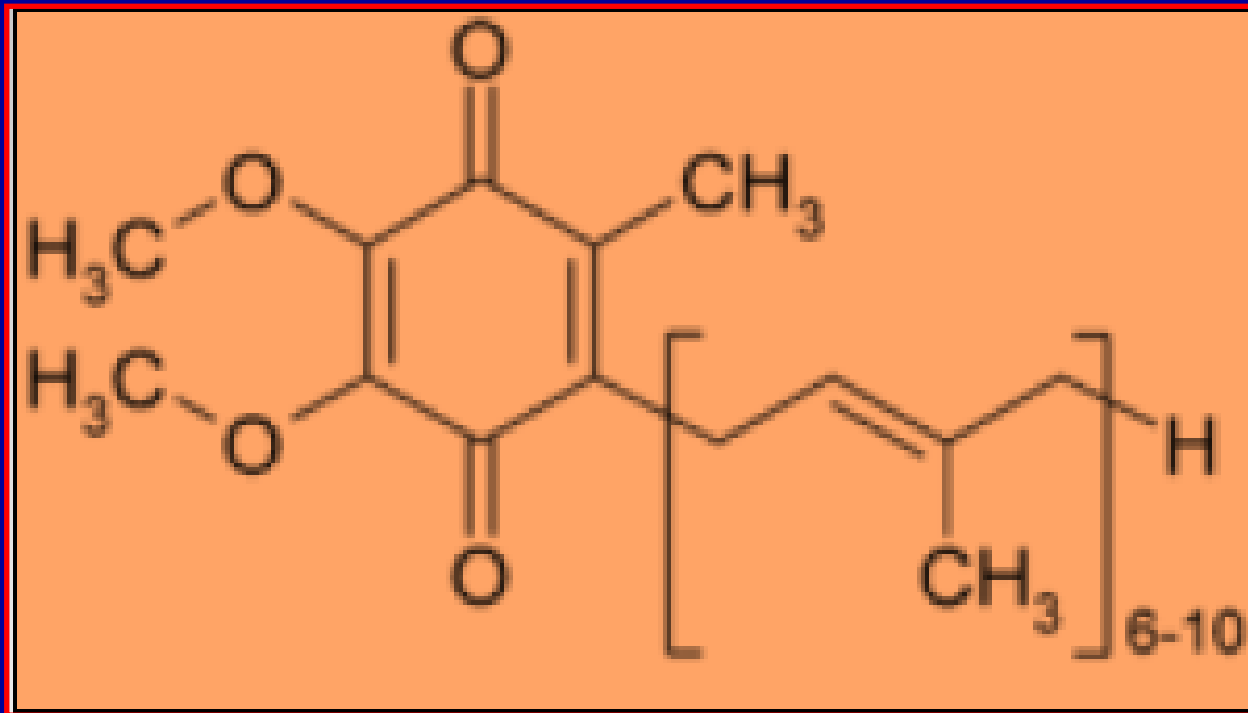


*Trimarco et al, High Blood Pressure Cardiovasc Prev 22(2):149-54, 2015*

# Meccanismo d'azione SINERGICO IPOCOLESTEROLEMIZZANTE



# COENZIMA Q10



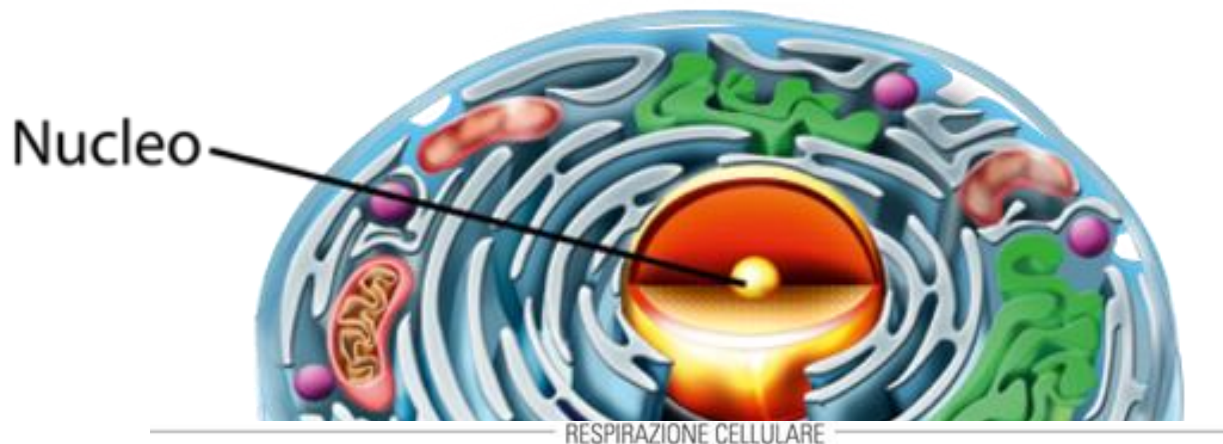


# COMPONENTI AD AZIONE ANTIOSSIDANTE

2 mg

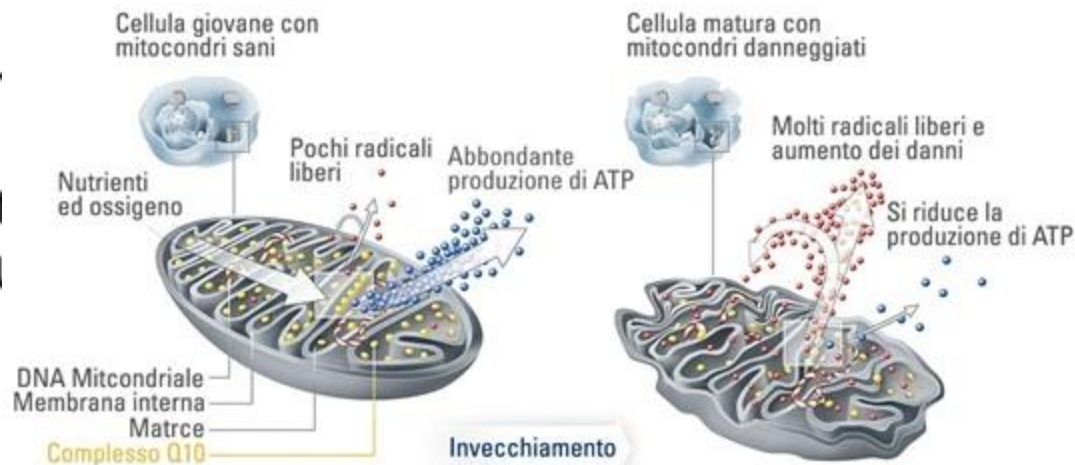
## Coenzima Q<sub>10</sub>

- ✓ Il Coenzima Q<sub>10</sub> è un antiossidante fisiologico dell'organismo, essenziale nelle reazioni ossidoriduttive coinvolte nella sintesi dell'ATP e che previene la perossidazione delle LDL



Mitocor

Membr  
cellu



**Phospholipid  
Cell Membrane**

**Free Radicals**

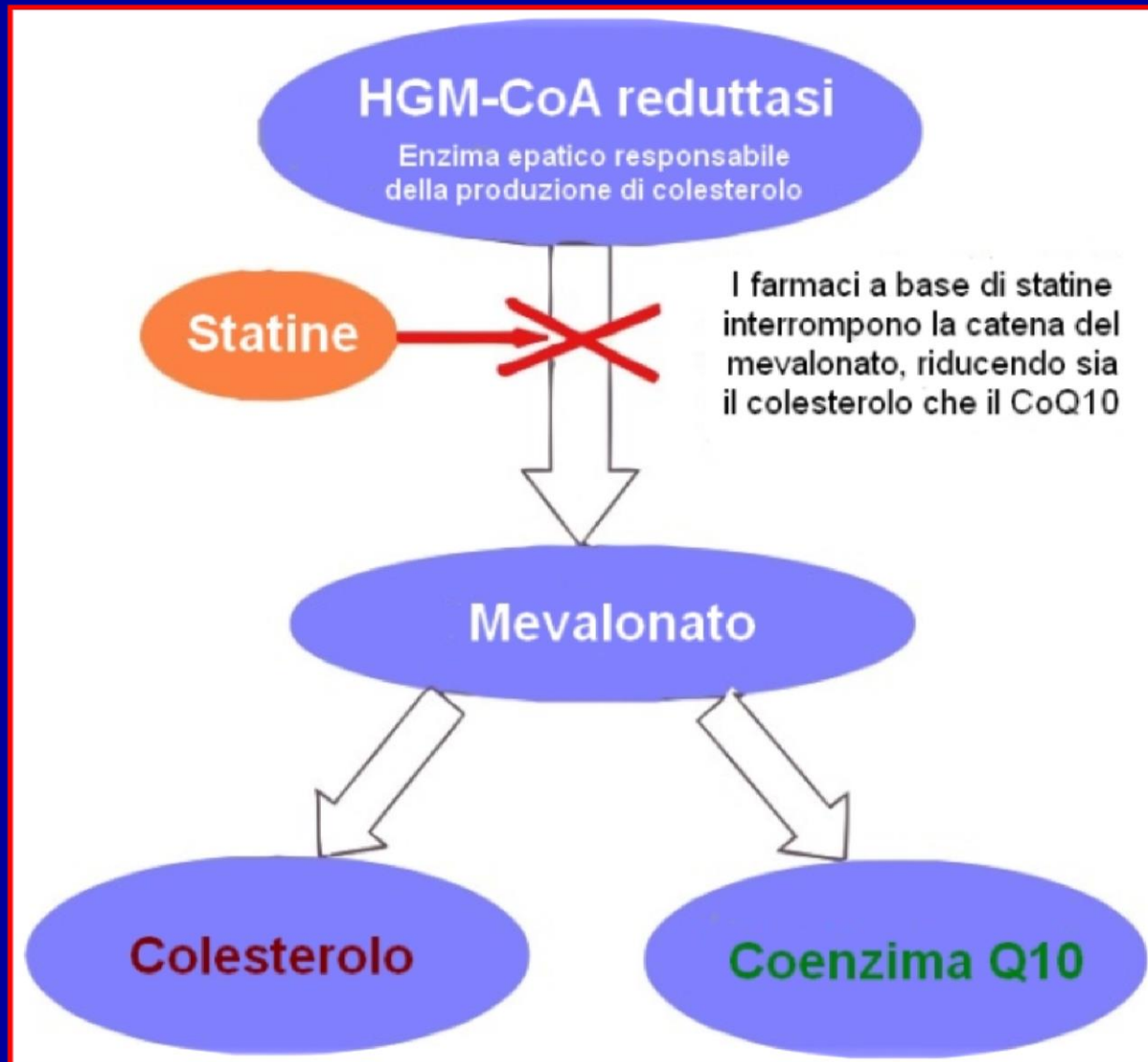
**Protein**

# **COMPONENTI AD AZIONE ANTIOSSIDANTE**

**Mitochondrion**



# COENZIMA Q10



# ORTHOSIPHON STAMINEUS

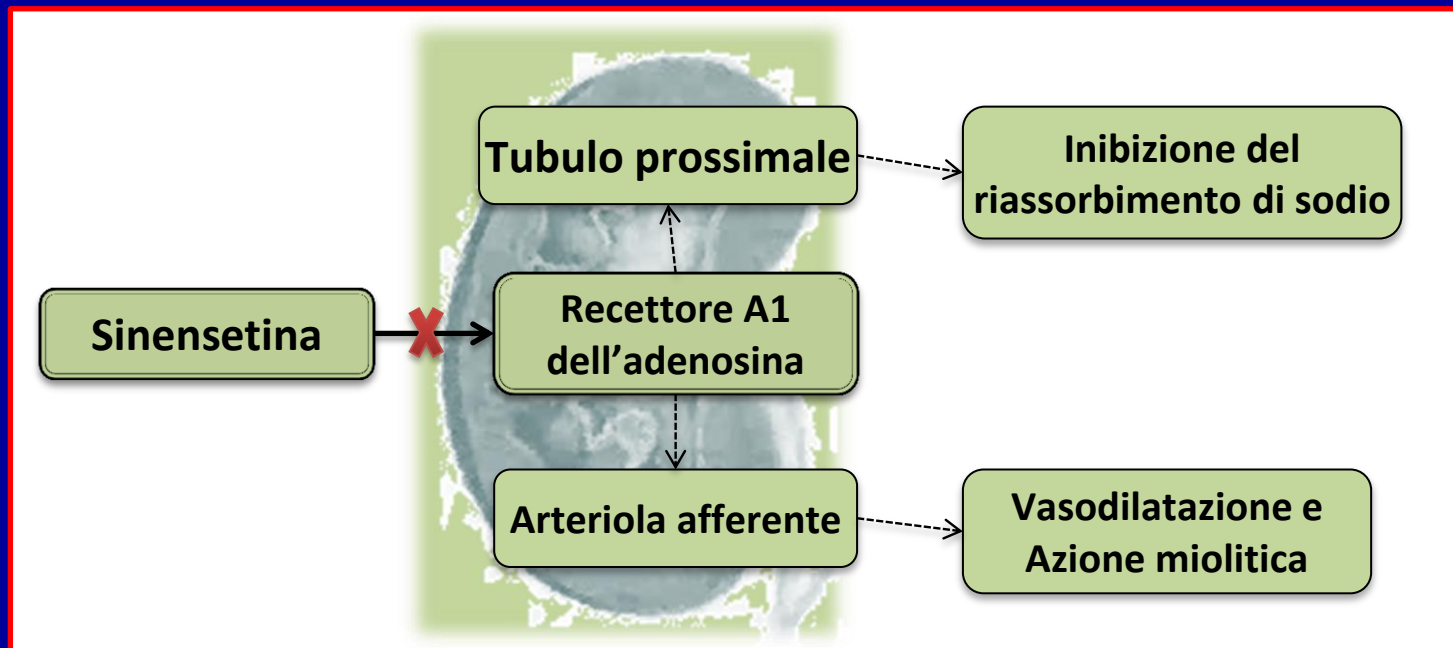
300 mg pari  
a 0.6 mg di  
sinensetina



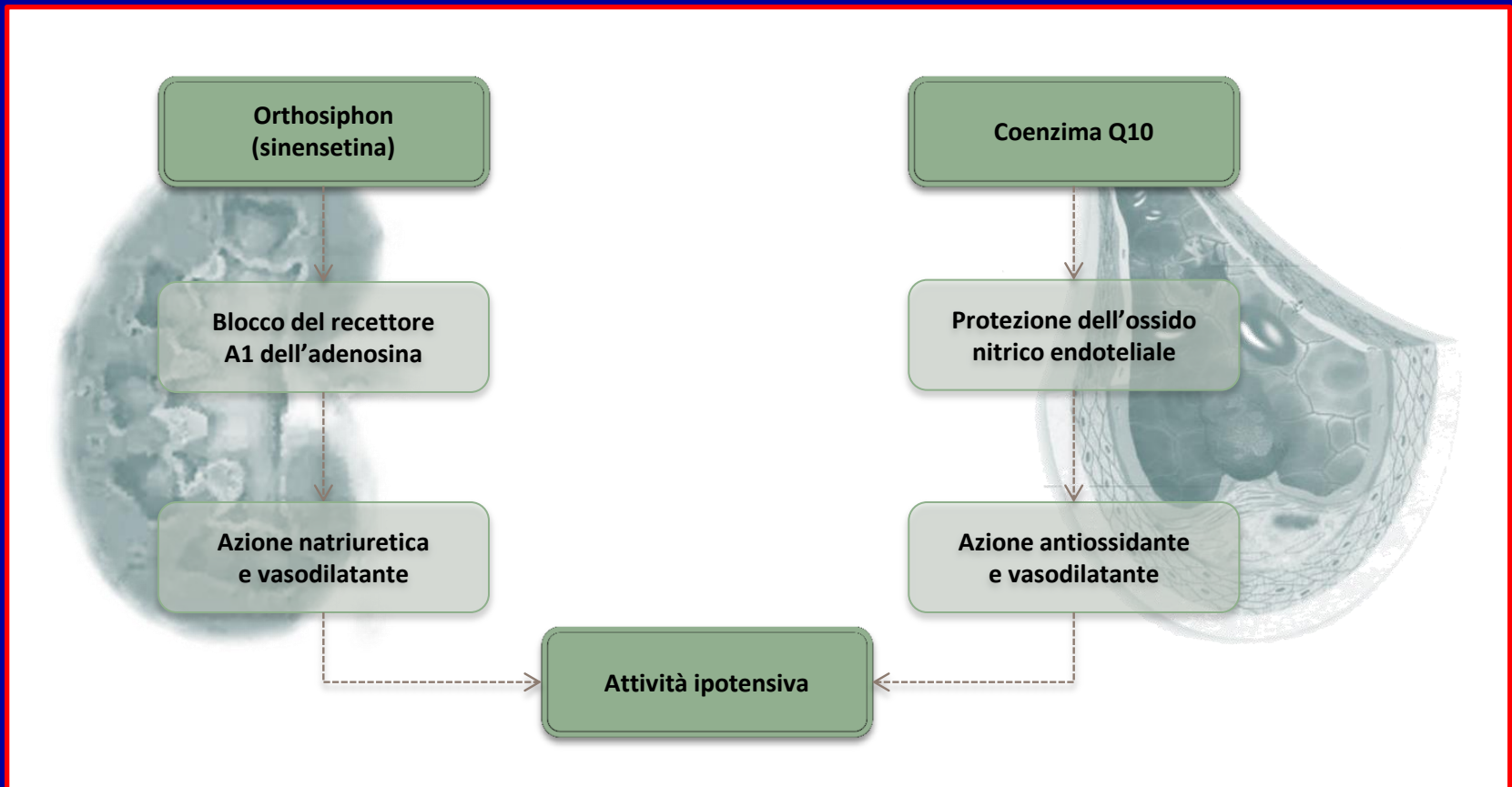
- ❖ *Orthosiphon stamineus* appartiene alla famiglia delle Lamiaceae ed è originario del Sud-Asiatico e dell'Australia Tropicale
- ❖ *Orthosiphon stamineus* contiene bioflavonoidi tra cui la **sinensetina** (flavone), il principale principio attivo

# ORTHOSIPHON STAMINEUS: meccanismo d'azione

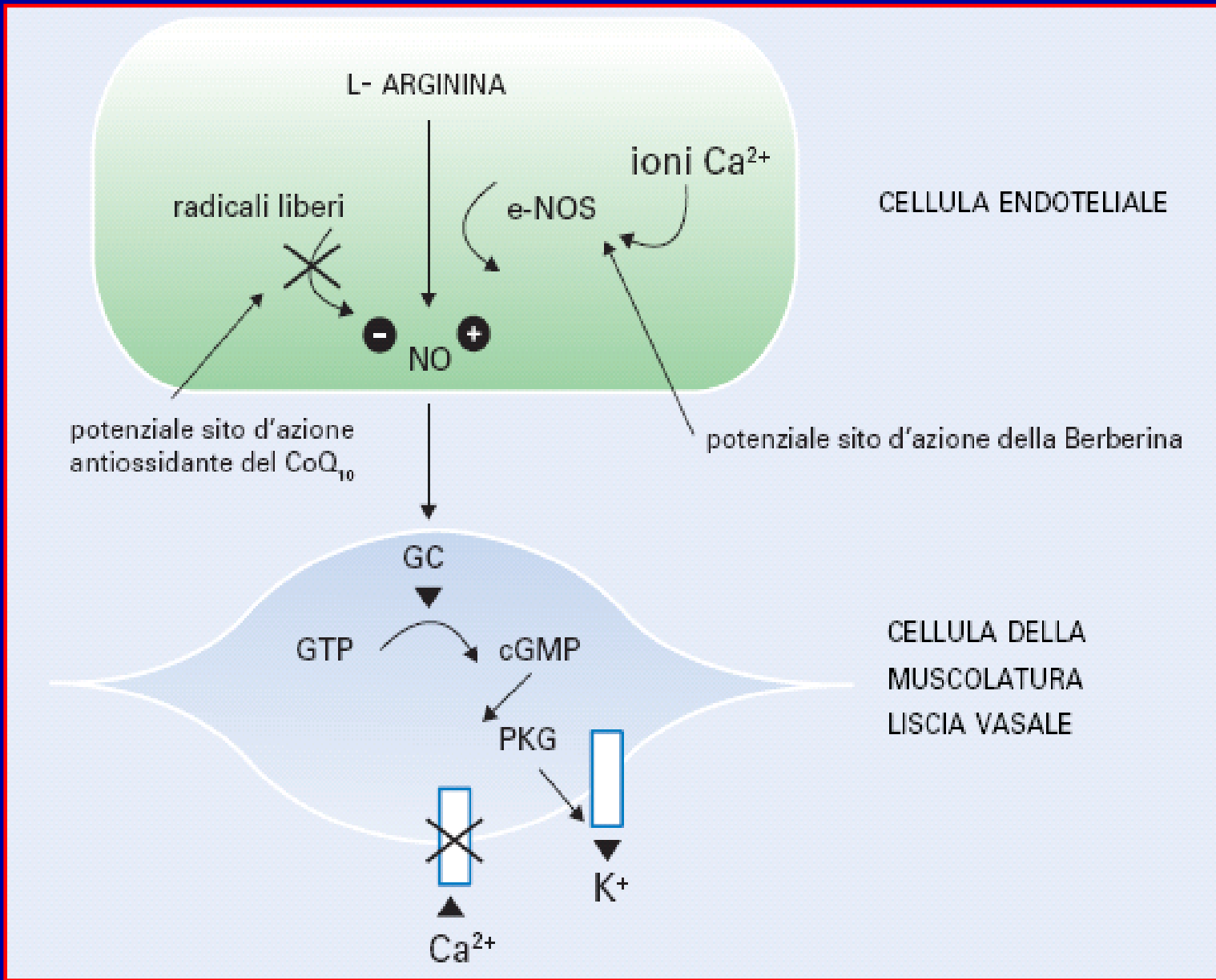
La sinensetina antagonizza i recettori A1 dell'adenosina inducendo diuresi ed escrezione di sodio direttamente attraverso l'**inibizione del riassorbimento di sodio** nei tubuli prossimali e indirettamente promuovendo la **dilatazione delle arteriole afferenti**



# Meccanismo d'azione ipotensivo sinergico di Orthosiphon + CoQ10

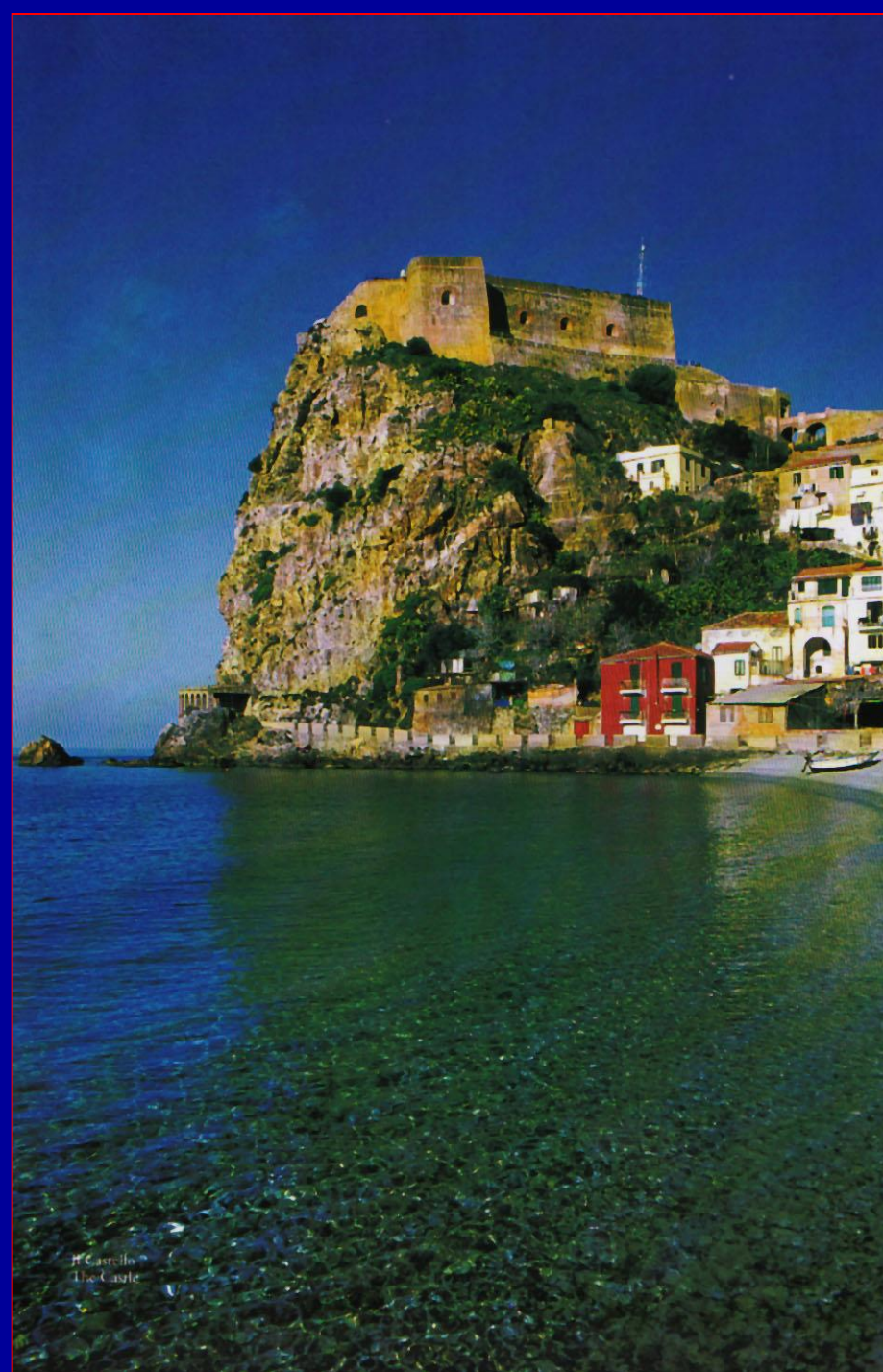


# AZIONE ANTIPERTENSIVA DI CoQ<sub>10</sub> E BERBERINA



# Statine+ CQ10

- ❖ Riduzione miopatie in pazienti con varie dosi di statine.
- ❖ Nessuna influenza sulla riduzione della colesterolemia indotta da statine





# *Il Bergamotto*

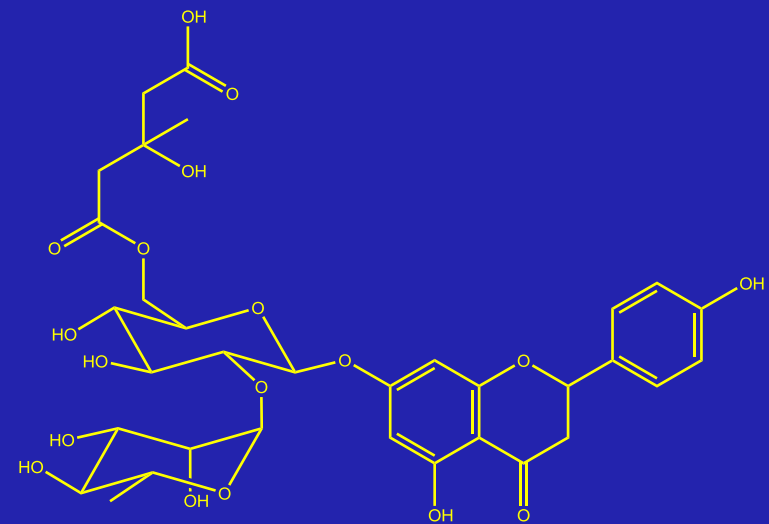


# Composizione chimica del succo di Bergamotto

**bruteridina**

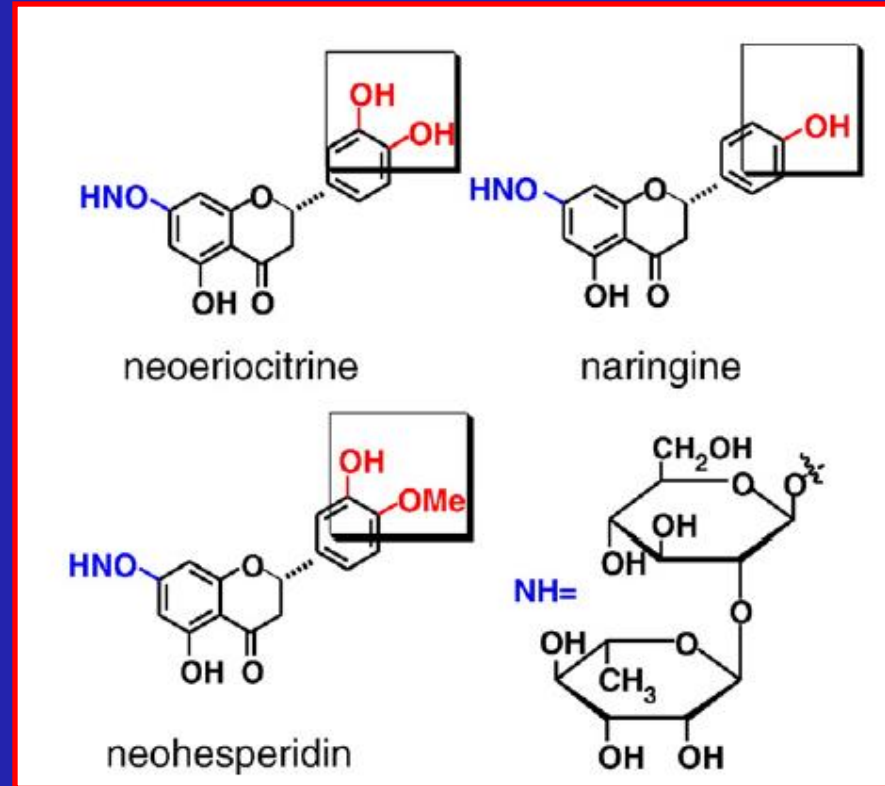
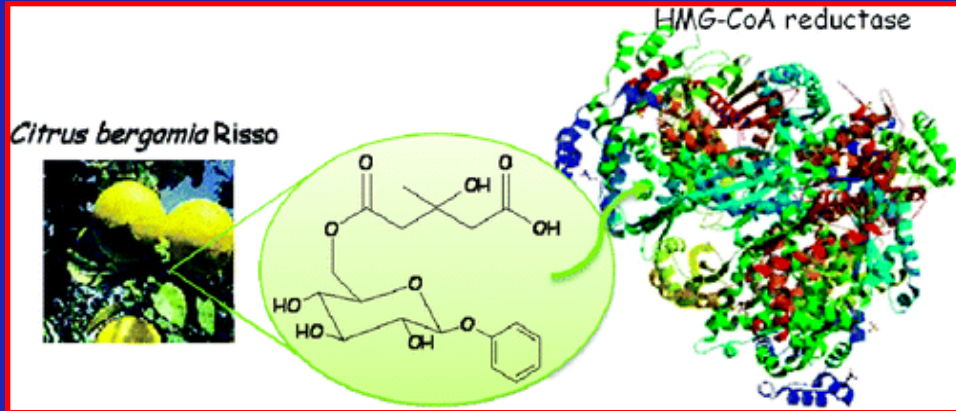


**melitidina**

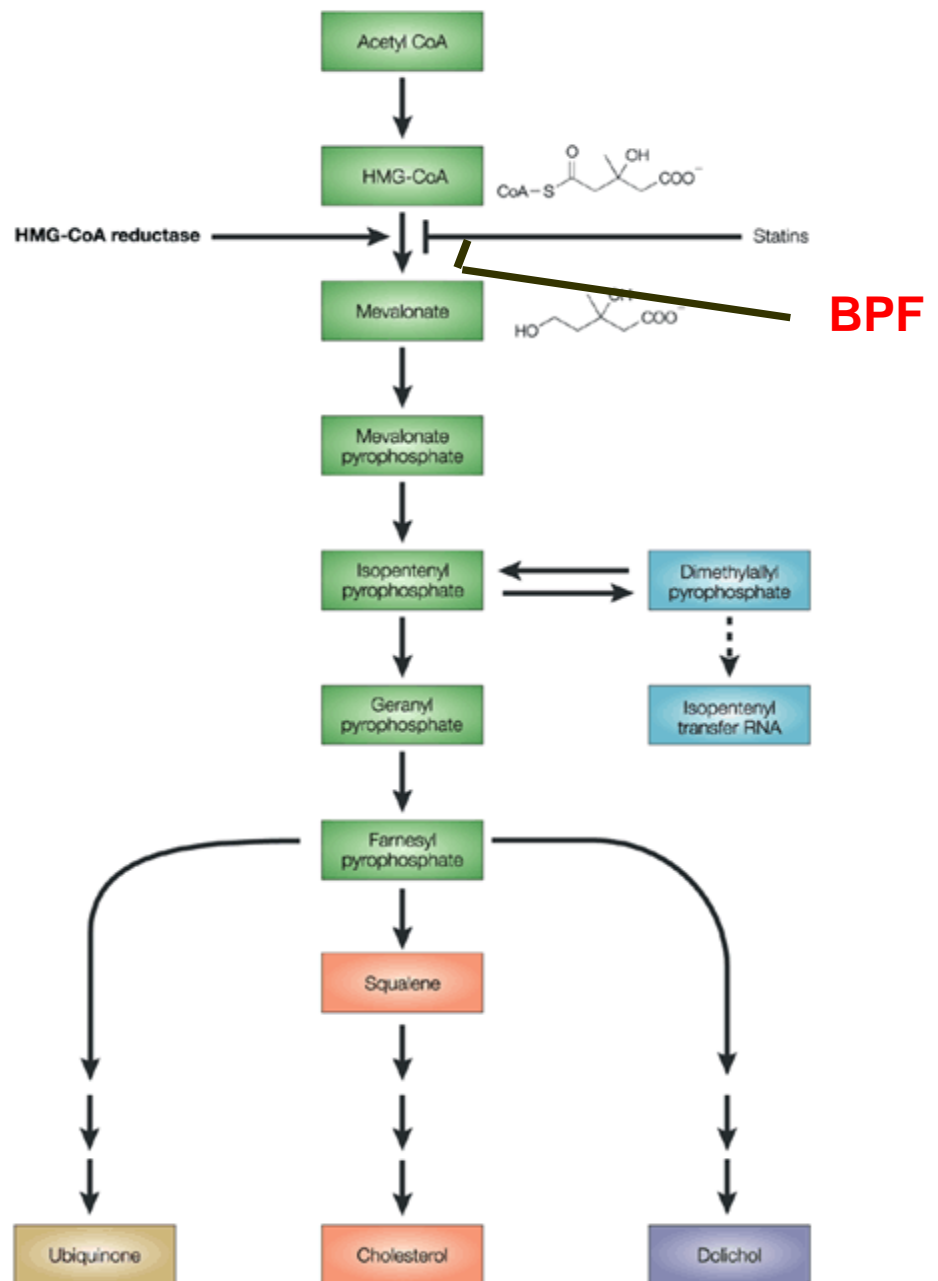


Di Donna, L.; De Luca, G.; Mazzotti, F.; Napoli, A.; Salerno, R.; Taverna, D.; Sindona, G., Statin-like Principles of Bergamot Fruit (*Citrus bergamia*): Isolation of 3-Hydroxymethylglutaryl Flavonoid Glycosides. *Journal of Natural Products* 2009, 72 (7), 1352-1354.

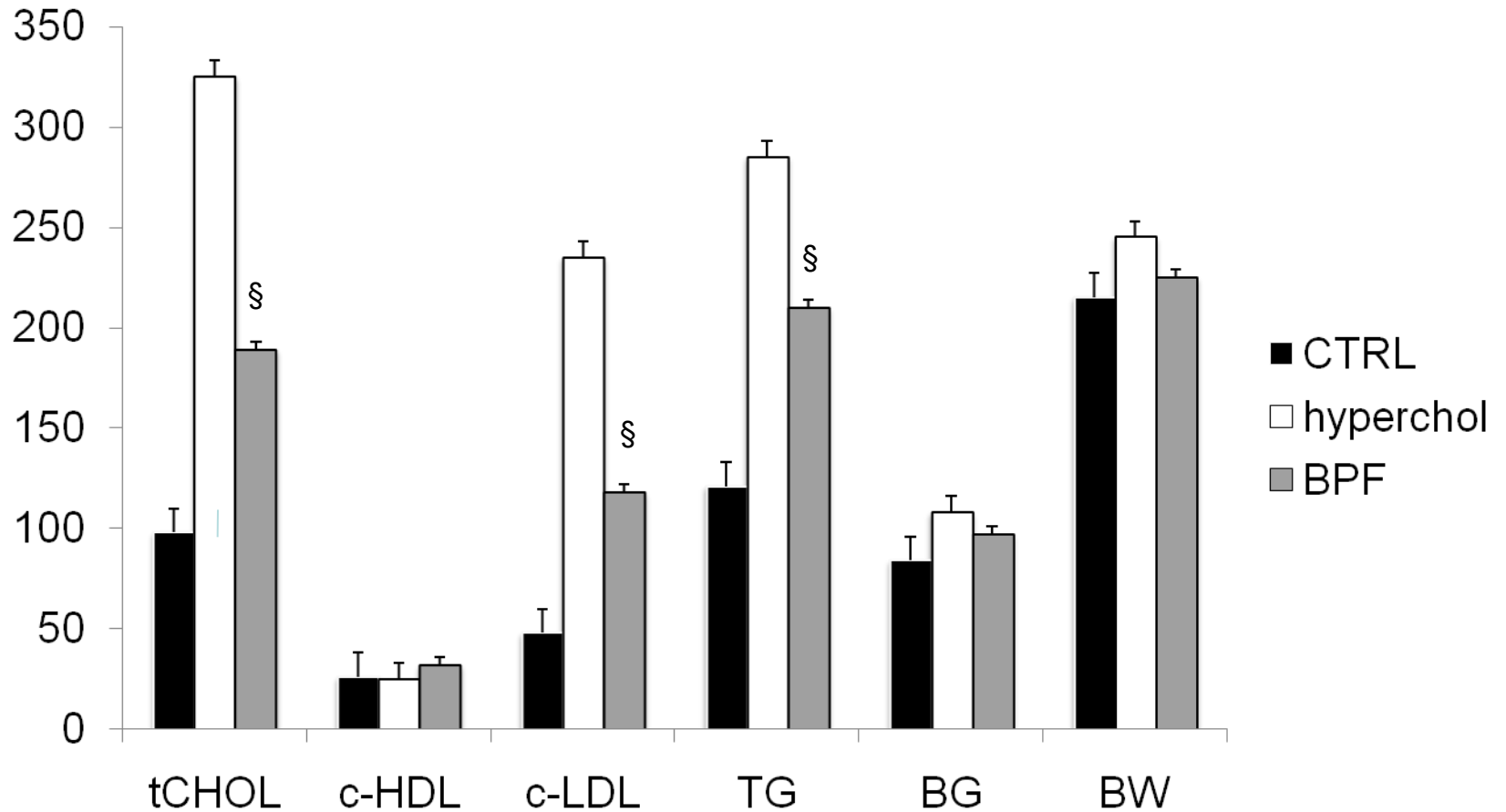
Dal momento che tale porzione della struttura della Brutieridina e della Melitidina è presente anche nella struttura delle statine, si è ipotizzato che anche questi nuovi composti potessero inibire l'attività dell'HMG-CoA reduttasi, l'enzima che catalizza la tappa limitante dell'intera via biosintetica del colesterolo, analogamente a quanto avviene per azione delle statine



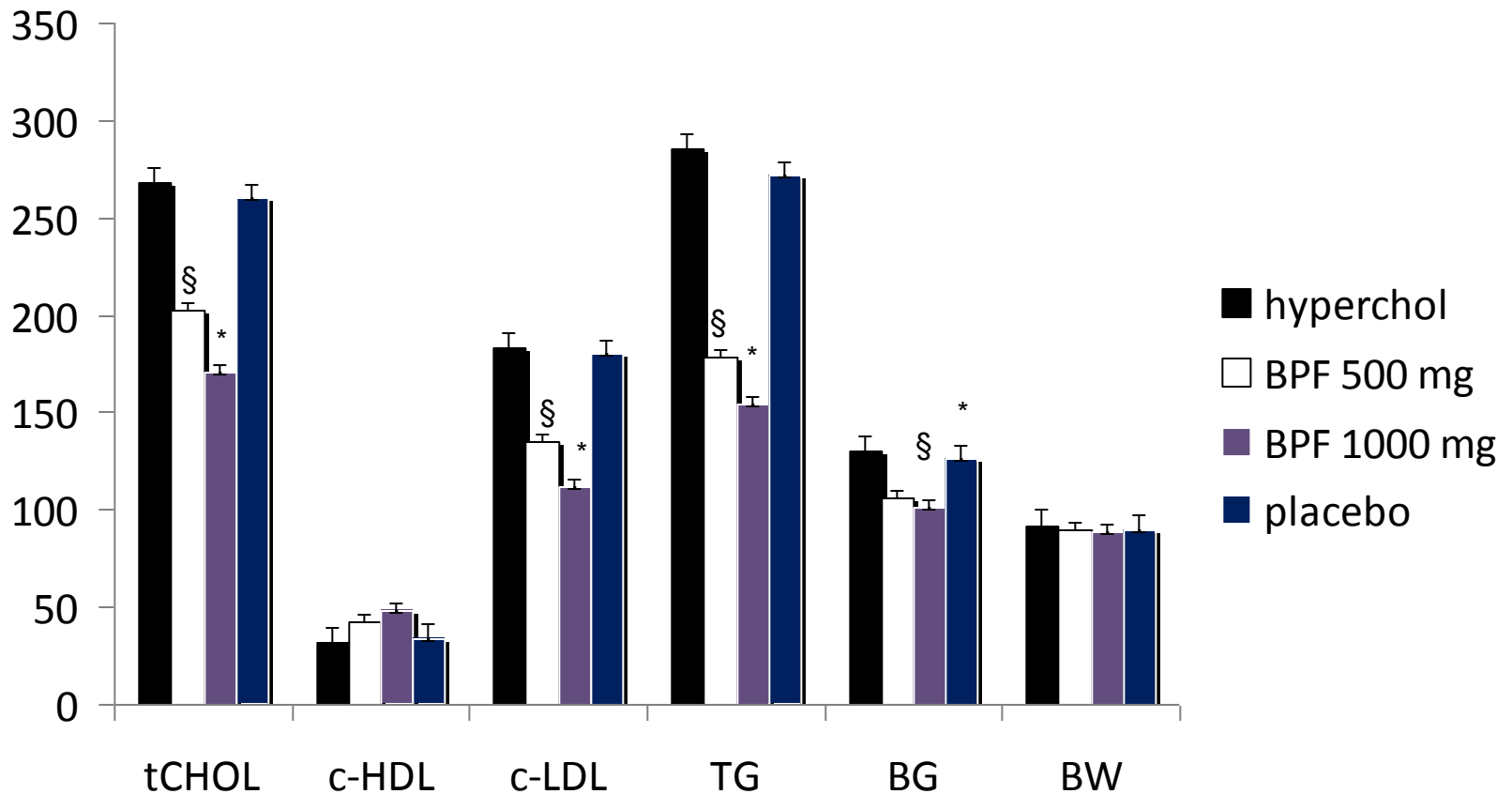
**IL BERGAMOTTO  
RIDUCE LA SINTESI  
ENDOGENA DEL  
COLESTEROLO  
AGENDO SULLO  
STESSO SITO DELLE  
STATINE**



Bergamot polyphenolic fraction (BPF) reduces total cholesterol (tChol),  
LDL cholesterol (c-LDL) and tryglicerides (TG)  
in Wistar rats fed a hyperlipemic diet



Bergamot polyphenolic fraction (BPF; 500-1000 mg/day for 30 days) reduces total cholesterol (tChol), LDL cholesterol (c-LDL), tryglicerides (TG) and blood glucose (BG) in patients



# Overall effects of bergamot derivatives in hypercholesterolemia

	Total cholesterol	HDL Cholesterol	LDL cholesterol	Tryglycerides	Blood glucose
Bergamot juice	-42±4%	+31 ±3%	-44±5%	-25±%	-10±3%
Pastazzo	-44±4%	+36 ±3%	-40±5%	-32±%	-20±3%
Polyphenolic fraction	-38±3%	+26 ±4%	-35±5%	-15±5%	-16±4%

# Il Bergamotto

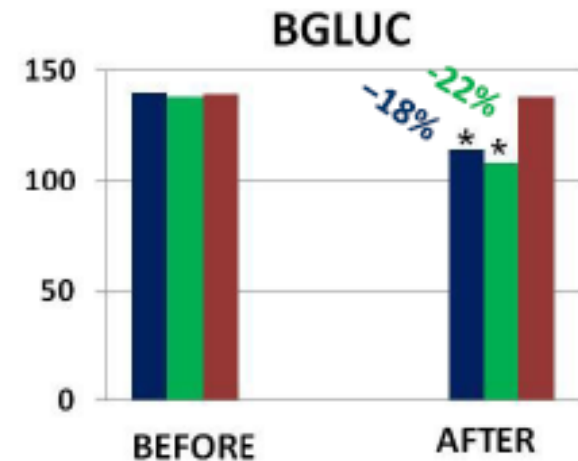
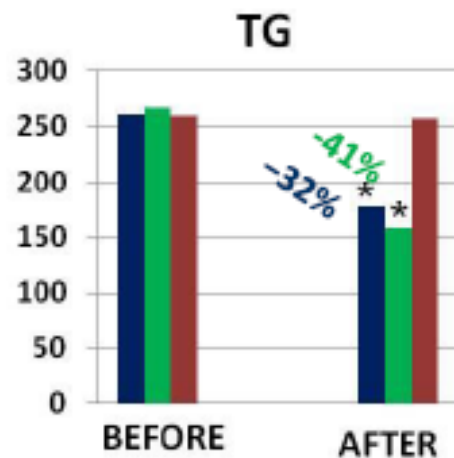
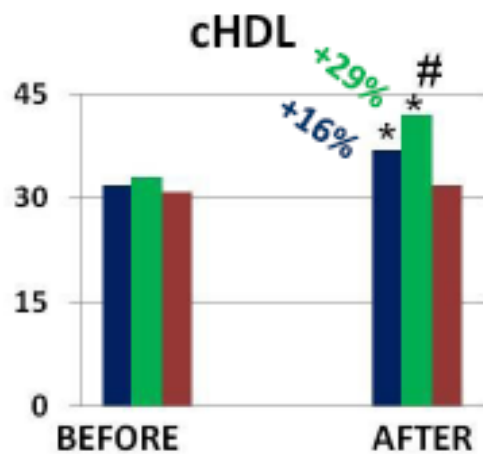
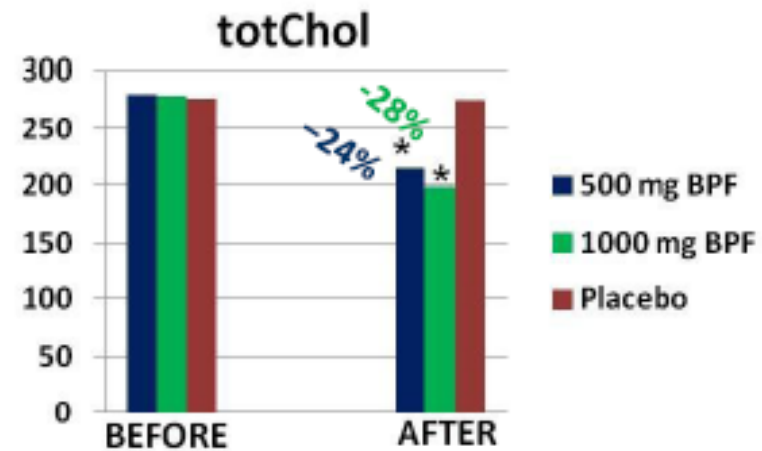
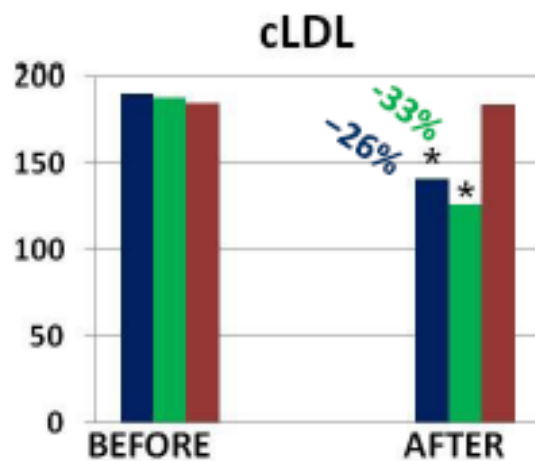
Studi in vitro suggeriscono che la **naringina** e l'**esperidina** riducono l'attività dell'enzima acil-CoA-colesterolo Aciltrasferasi (ACAT), inibendo l'assemblamento delle lipoproteine (VLDL) e inoltre riducono l'attività di un enzima chiave nella sintesi epatica di trigliceridi, la **fosfatidico-fosfoidrolasi** (PAP)



# Il Bergamotto

Un'altra proprietà da tenere in considerazione dal succo di bergamotto è la sua attività ipoglicemizzante. In particolare la naringina, come altri polifenoli, incrementa l'attività del **AMP-chinasi (AMPK)** e l'uptake di glucosio nel muscolo e a livello epatico, il che si traduce in un miglioramento della sensibilità all'insulina e della tolleranza glicidica.

# Effetto di BPF su pazienti affetti da dislipidemia mista ed intolleranza glucidica



# **Il bergamotto potentiates the effect of Rosuvastatin in hyperlipemic patients**

*Vincenzo Mollace, Ross Walker, Giuseppe Rosano and Franco Romeo*

**Faculty of Pharmacy, University “Magna Graecia of Catanzaro;**

**Sydney Adventist Hospital, Wahroonga, Sydney, Australia**

**Chair of Cardiology, University of Rome “Tor Vergata”, Rome, Italy,**

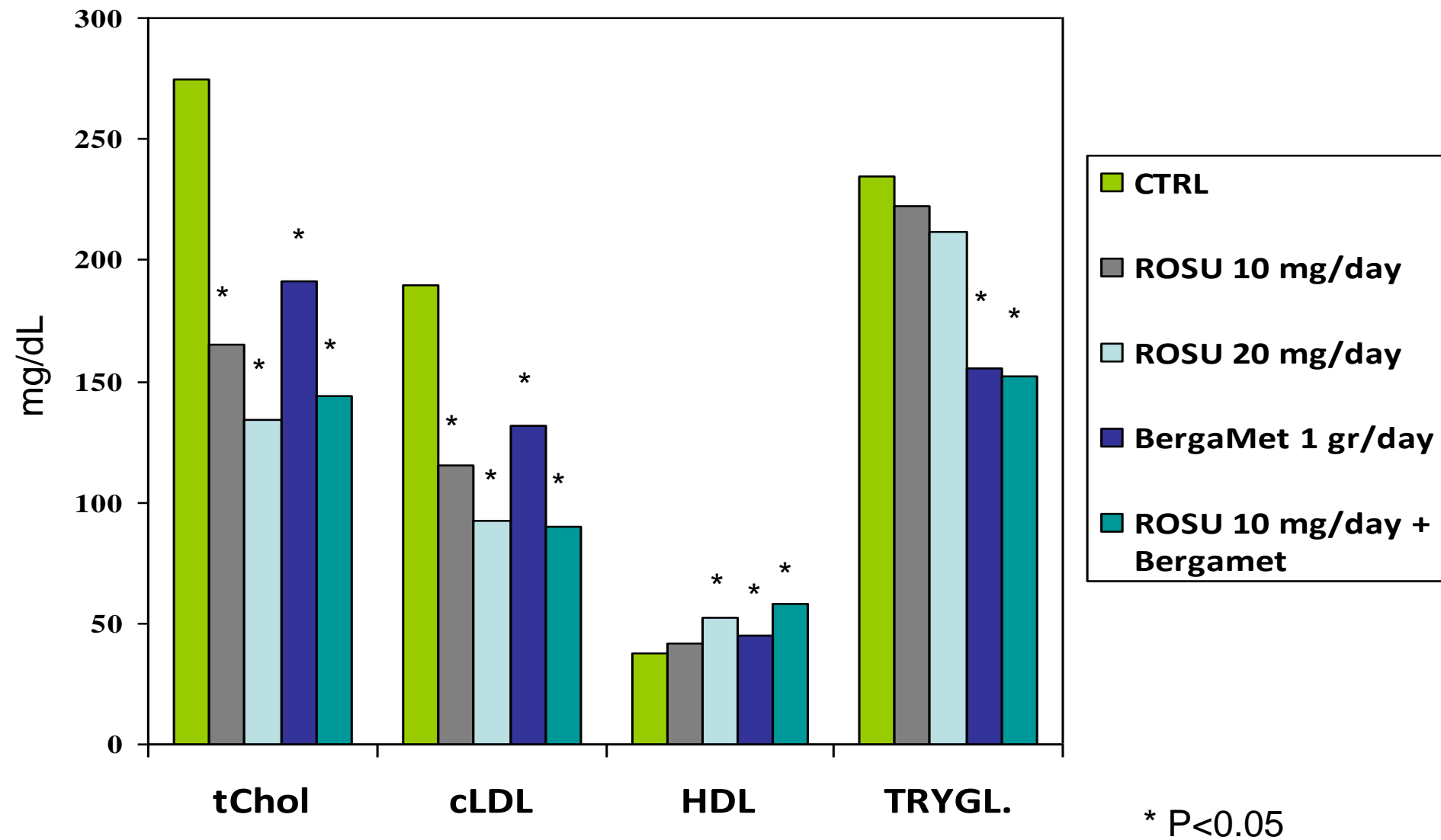
**San Raffaele IRCCS Pisana, Rome, Italy**

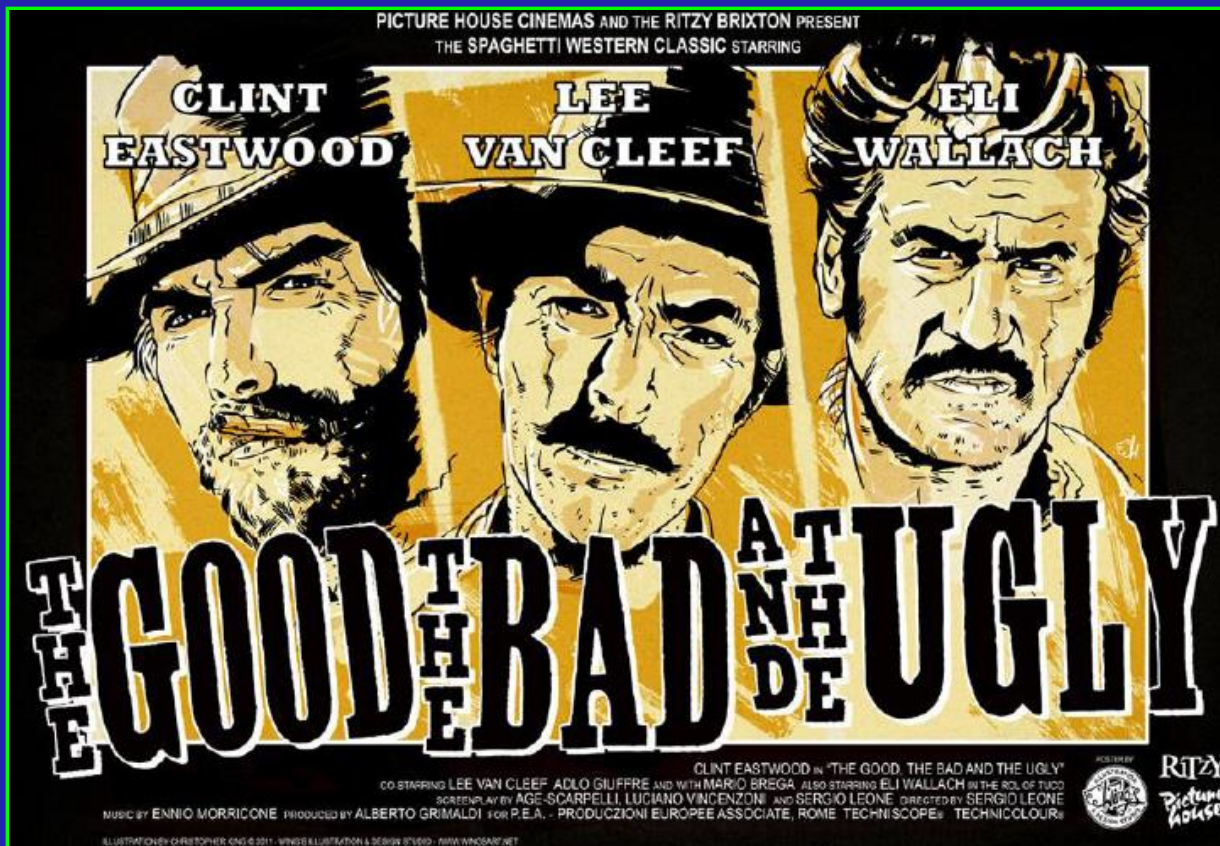
# BERGAMOTTO vs Statine

## Study design

- Patients : 77 (38 male 39 womans)
- Age: 61  $\pm$  6
- Inclusion criteria: LDLChol > 160 mg/dl + Triglycerides > 225 mg/dl
- Prospective, open-label, parallel group, controlled study
- Group 1 CTRL
- Group 2 rosuvastatin 10 mg/day
- Group 3 rosuvastatin 20 mg /day
- Group 4 Bergamot 1000 mg/day
- Group 5 rosuvastatin 10 mg/day + Bergamot 1000 mg/day

# Bergamotto vs Statine





**Colesterolo**  
**HDL**  
**+ 32%**



**Trigliceridi**  
**-40%**



**Colesterolo**  
**LDL**  
**-31%**

A scenic sunset over the ocean. The sun is low on the horizon, casting a golden glow across the sky and reflecting on the water. The sky is filled with wispy, light-colored clouds. In the foreground, the dark silhouette of a cliffside town is visible on the left, with several large rocks protruding from the water in the foreground.

# Controllo della trigliceridemia: ruolo degli Omega-3

# Ipertrigliceridemia

È considerata un fattore di rischio indipendente specialmente nei pazienti con diabete mellito, sindrome metabolica, tanto da giustificare l'indicazione al trattamento ipolipemizzante.





# Ipertrigliceridemia: (frequentemente si associa)

- ❖ Colesterolo LDL elevato
- ❖ Colesterolo HDL basso
- ❖ Insulino-resistenza
- ❖ Iperensione arteriosa
- ❖ Iperuricemia

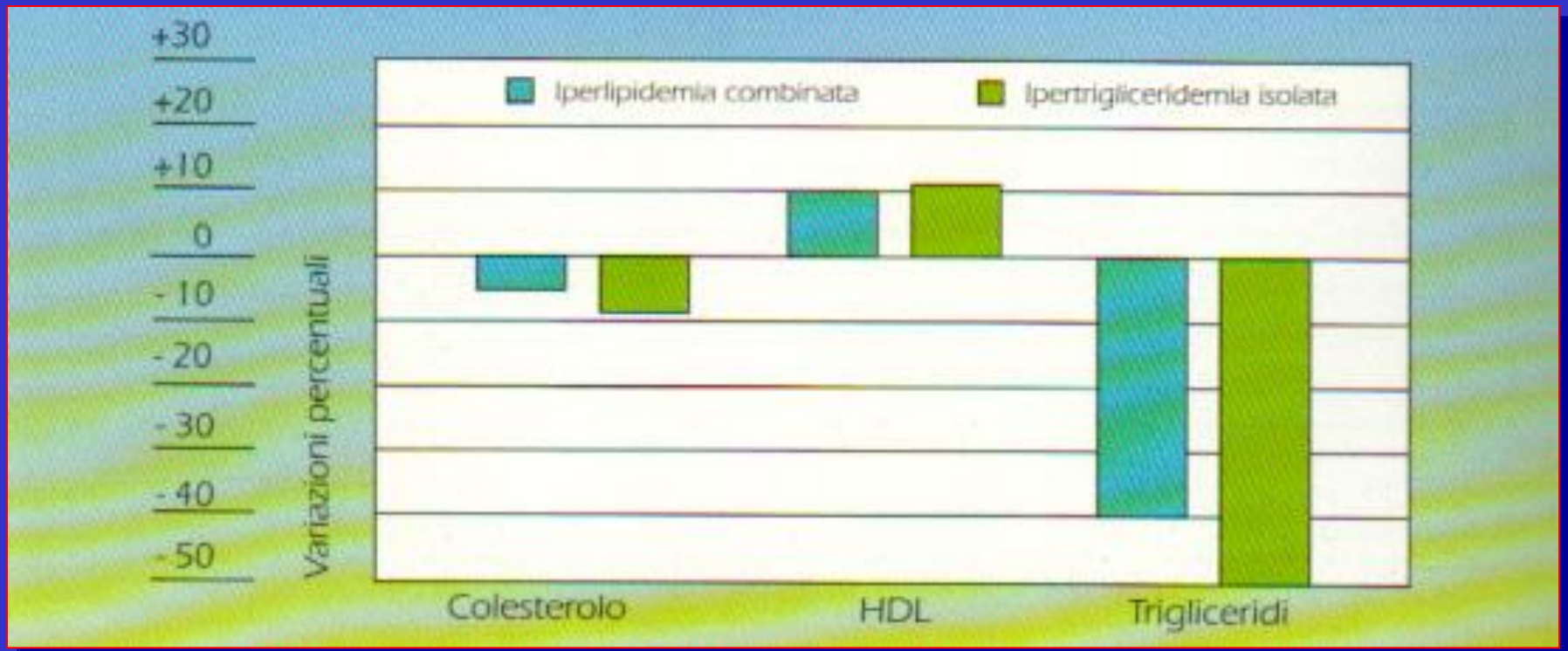
Sindrome Metabolica

Aterosclerosi

Malattie  
Cardiovascolari

Angina, Infarto Miocardico,  
Morte Improvvisa, Ictus, AOCP

# Variazioni percentuali delle frazioni lipidiche e lipoproteiche dopo terapia con EPA + DHA

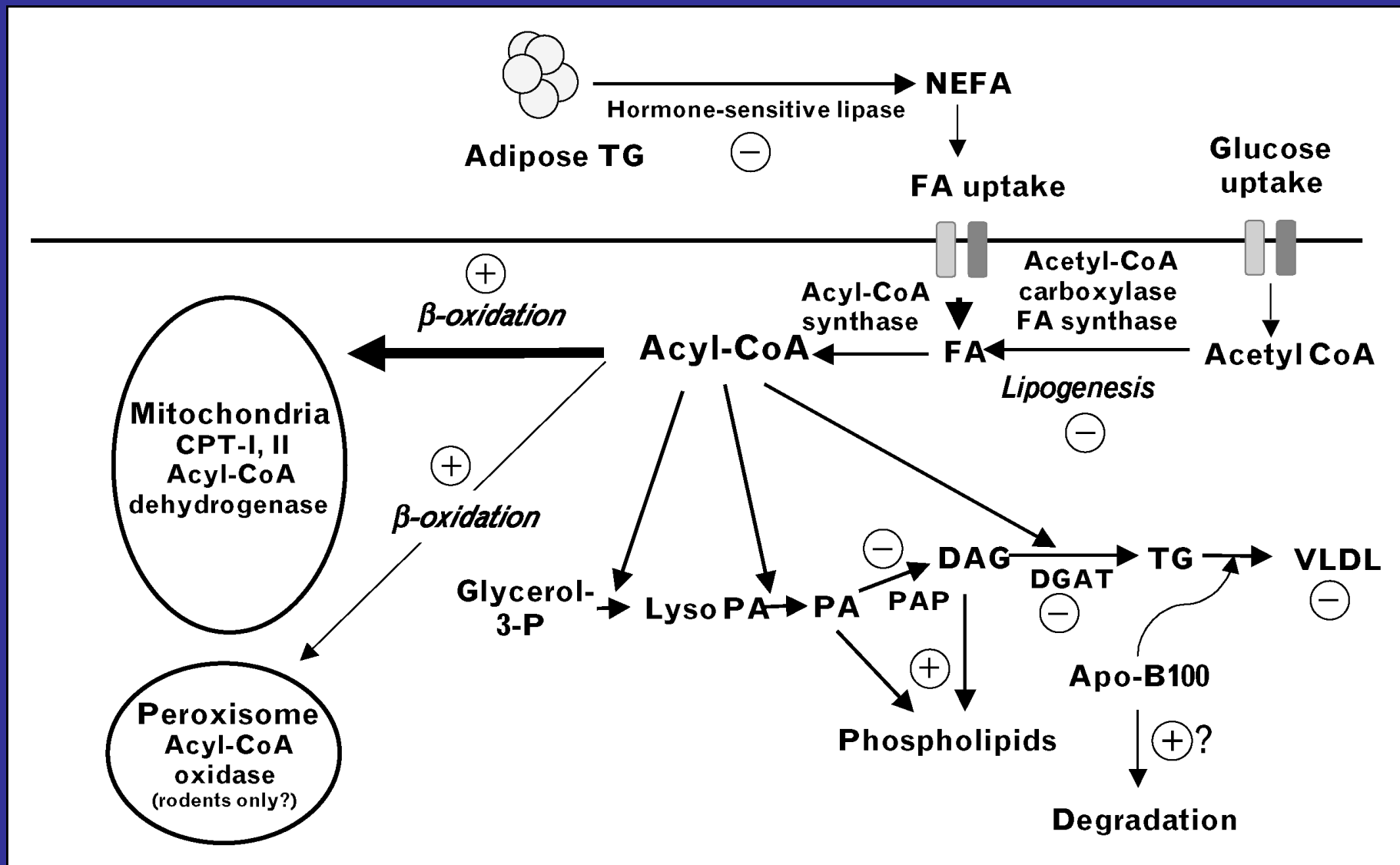


Harris, 1988, Am. Int. Med., 109:465-470

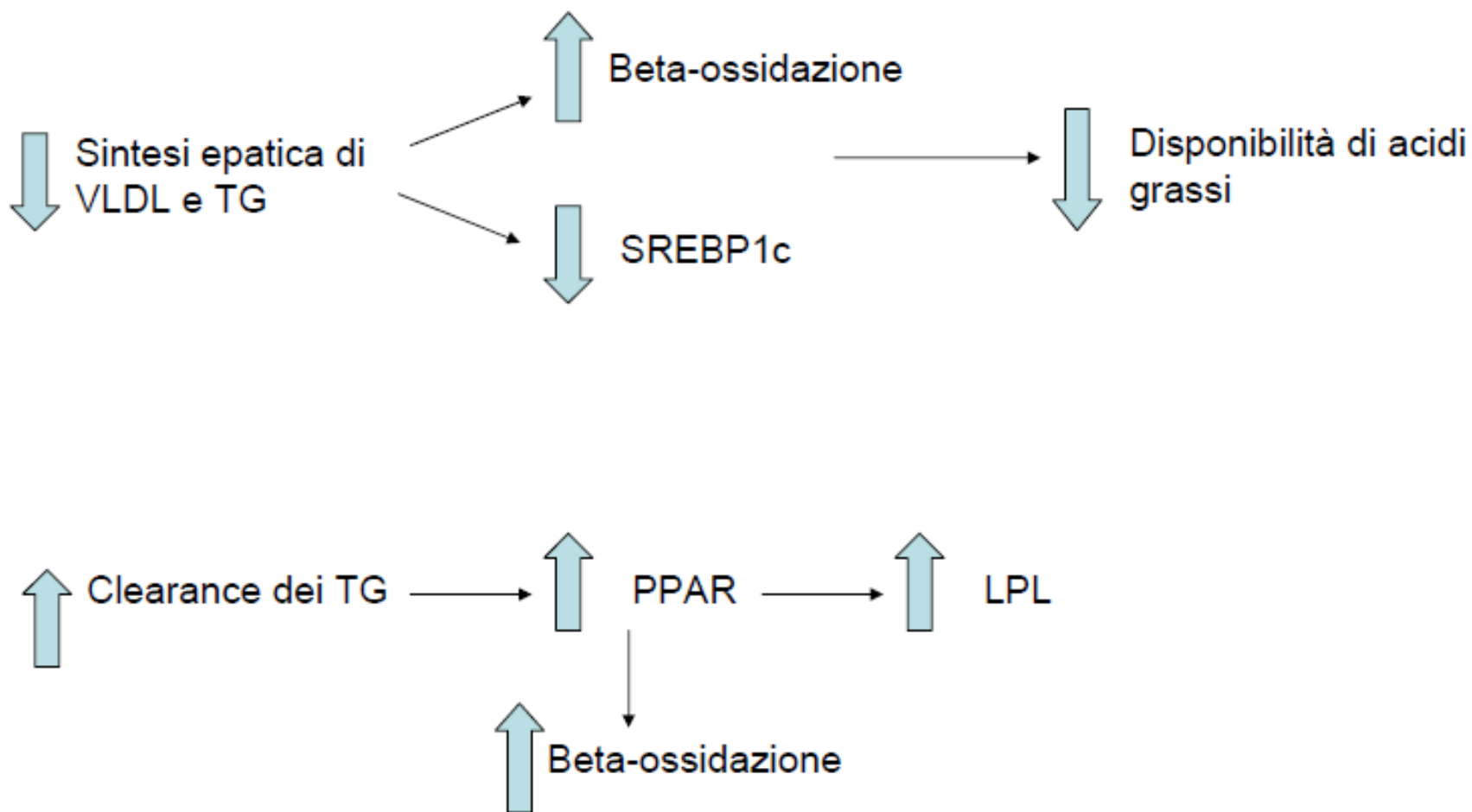
# Omega-3

- ❖ Azione farmacologica è dose dipendente (3-4 gr/die)
- ❖ Riduzione sintesi epatica VLDL (25-52%)
- ❖ Riduzione sintesi APO-B
- ❖ Inibiscono APO-C III
- ❖ Attivazione PPAR- $\alpha$
- ❖ Stimolano APO-C II e lipasi lipoproteica (LP)
- ❖ Favoriscono la clearance delle VLDL dal circolo ematico
- ❖ Aumentano il colesterolo HDL (3-4%)
- ❖ Riducono colesterolo non HDL (20%)
- ❖ Riducono produzione di chilomicroni

# Potential mechanisms by which N-3 fatty acids influence hepatic triglyceride metabolism



# Meccanismo per la riduzione dei trigliceridi

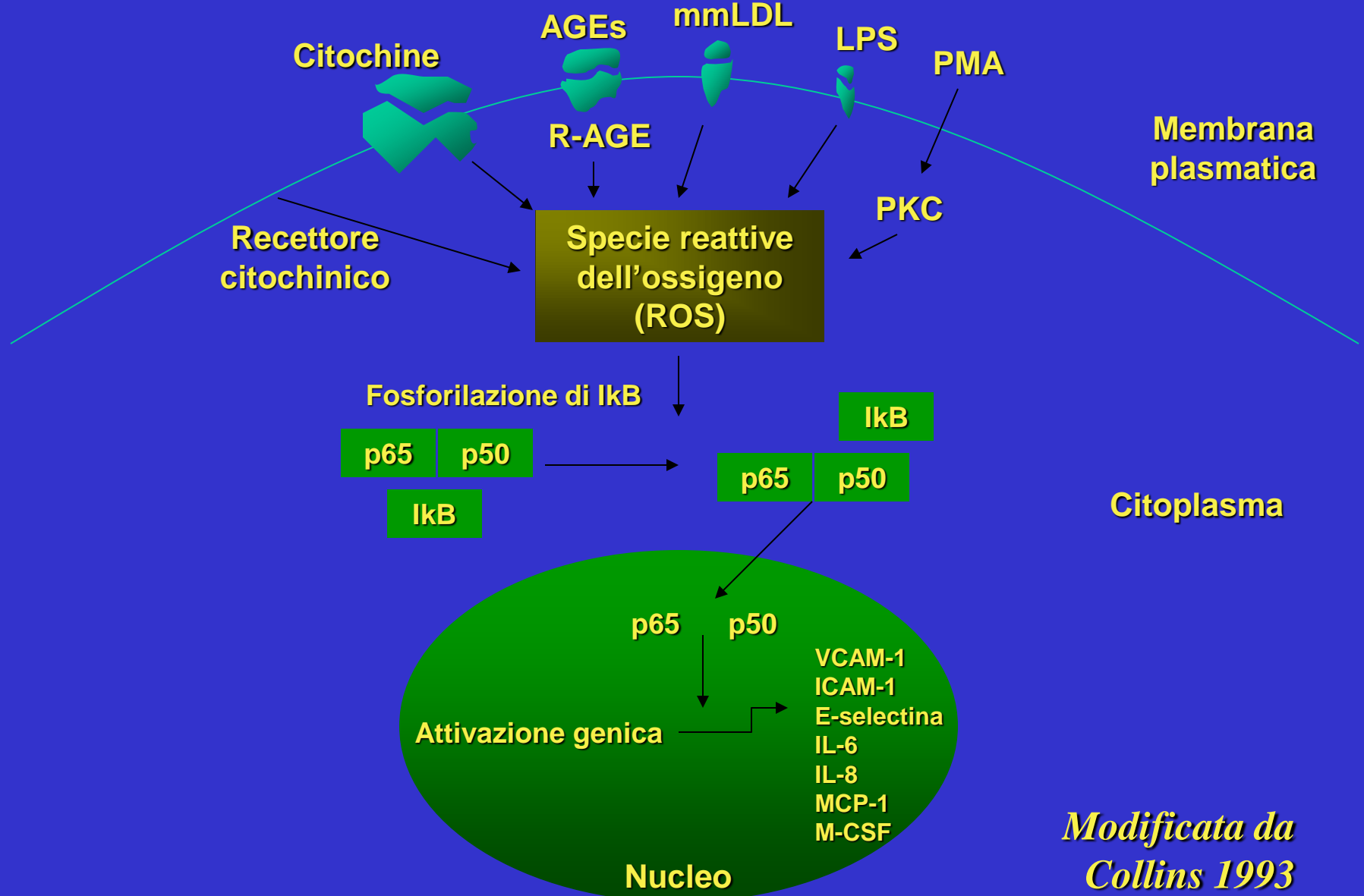


## Omega-3: Effetto cardioprotettivo

È conosciuto da tempo ma l'esatto meccanismo associato alla riduzione della mortalità per IMA, aterosclerosi e patologie ischemiche correlate non è stato ancora definitivamente chiarito.

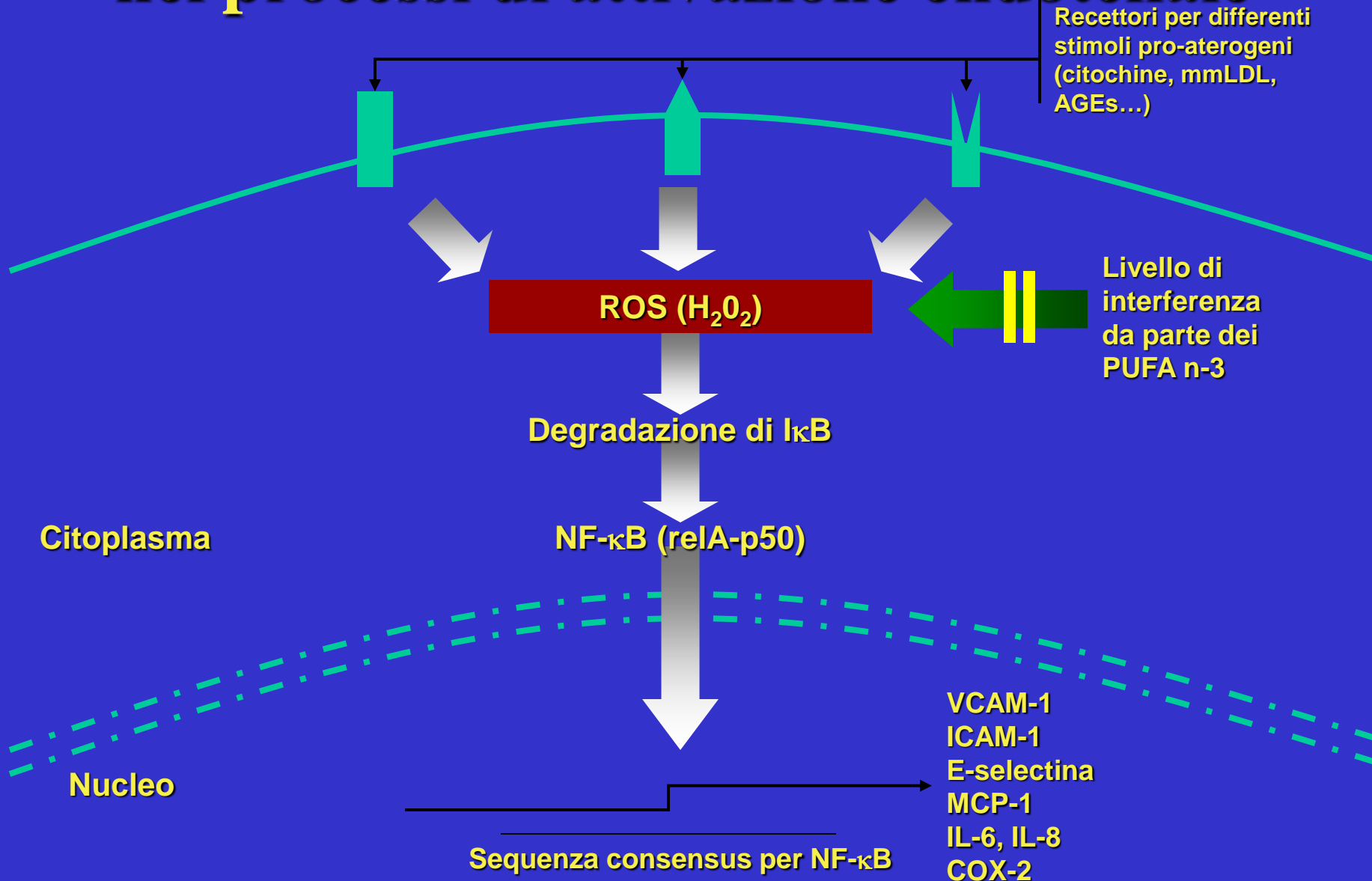


# Vie intracellulari di trasduzione del segnale responsabili dell'aumentata espressione genica per la sintesi di molecole di adesione e di citochine pro-infiammatorie, dopo stimolazione con trigger aterogeni



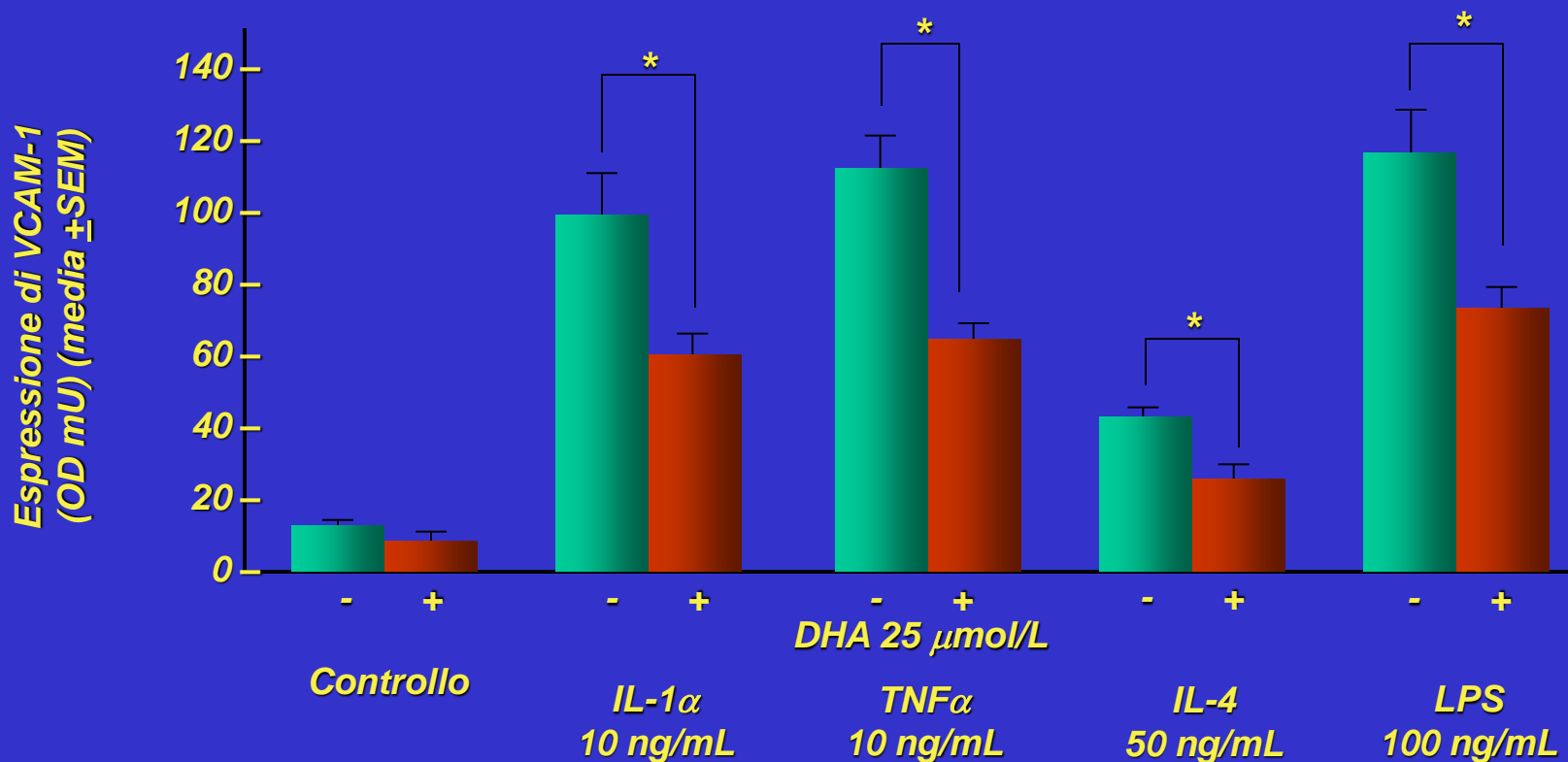
*Modificata da  
Collins 1993*

# Possibile sito d'azione degli acidi grassi n-3 nei processi di attivazione endoteliale





# *Inibizione DHA-mediata dell'espressione di VCAM-1 dopo stimolazione con IL-1 $\alpha$ , TNF $\alpha$ , IL-4 ed LPS in colture di cellule endoteliali*



# Omega-3: Effetto cardioprotettivo

Ad oggi, l'evidenza scientifica a supporto dell'utilizzo degli Omega-3 nella prevenzione dell'infarto miocardico si basa principalmente su 3 trial clinici che hanno dimostrato valore efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari in monoterapia o in aggiunta alla terapia con statine.

DART , JELIS, GISSI-Prevenzione

# ***DART STUDY***

## **Casistica**

**2033 pz post-IMA**

## **Intervento**

**3 gruppi:**

**1) 200 gr pesce 2-3/sett**

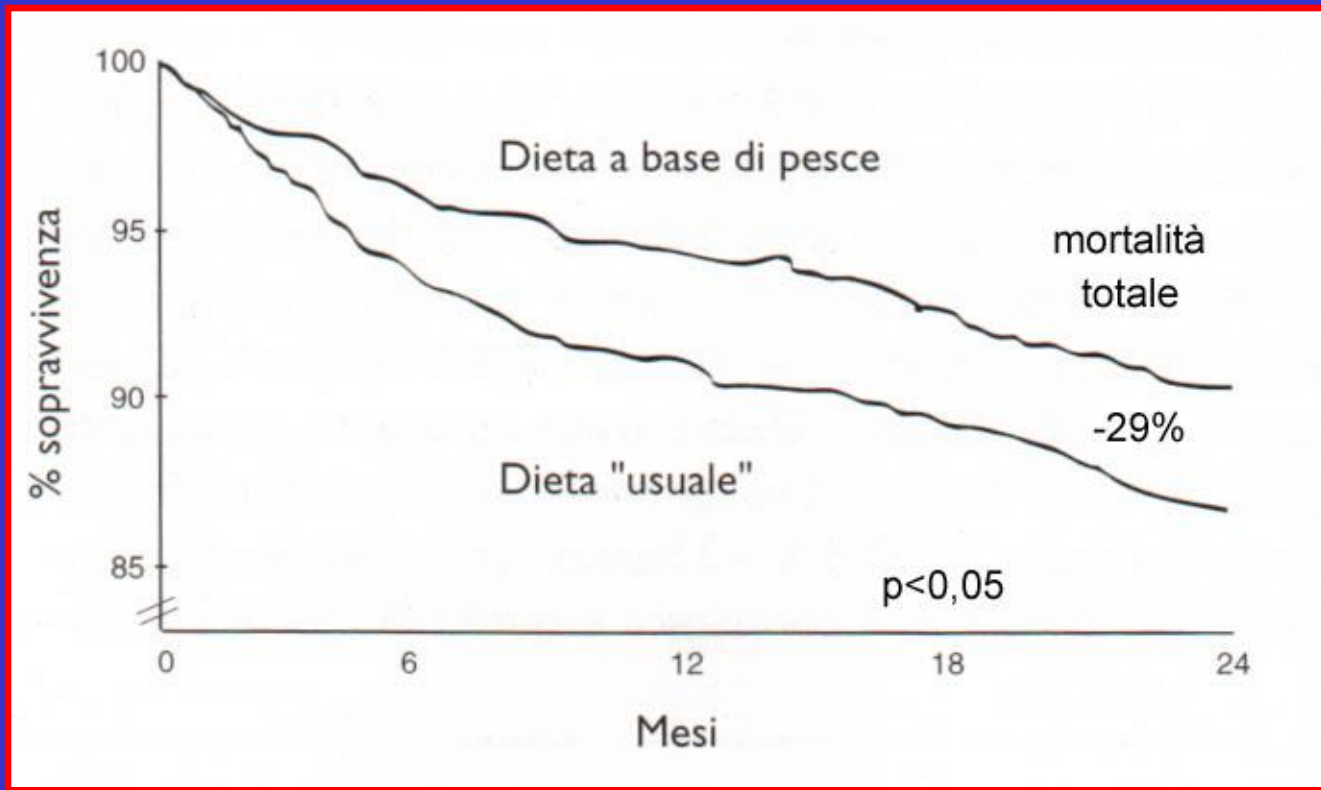
**2) 18 gr/die fibre cereali**

**3) riduzione di grassi (<30% energia totale) e aumento degli acidi grassi polinsaturi**

## **Follow-up**

**2 anni**

# Curve di sopravvivenza dello studio DART



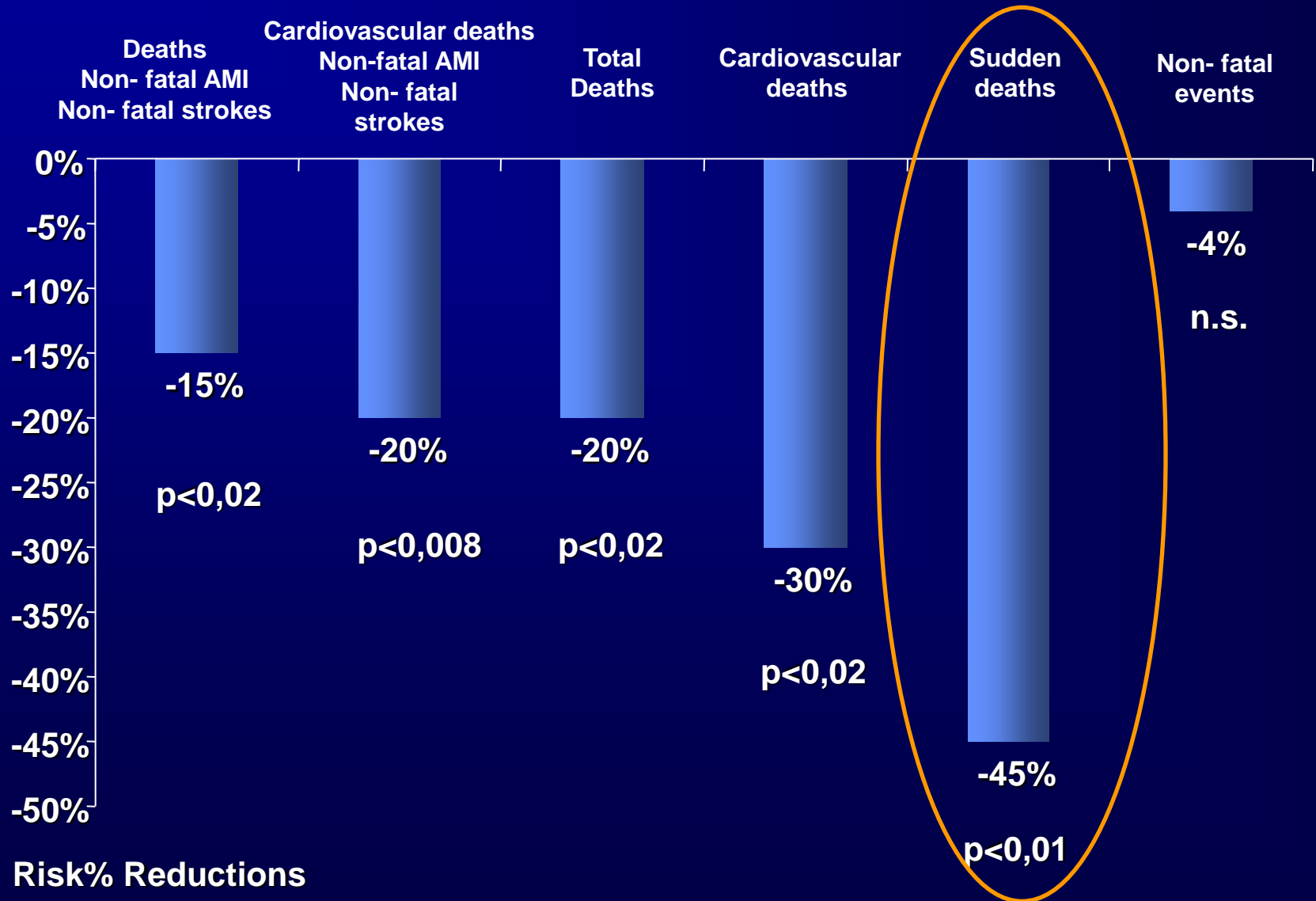
M.L. Burr et coll. ... the Lancet 1989; 2:757-761

# DART

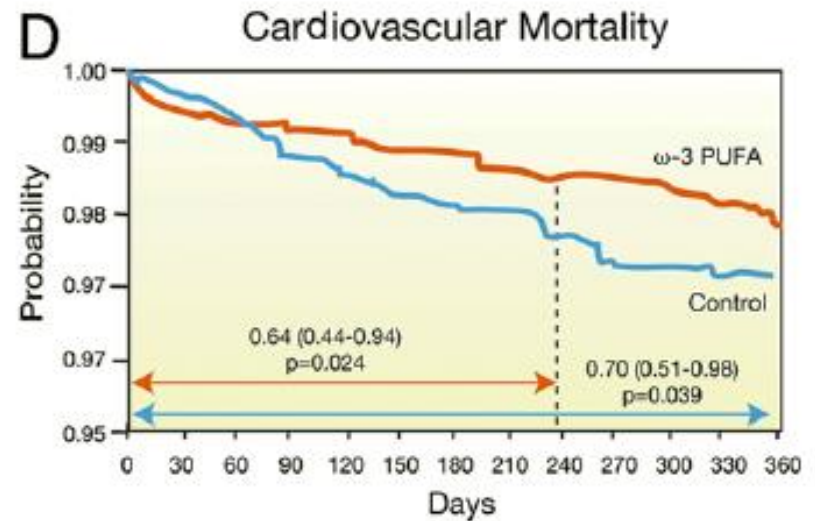
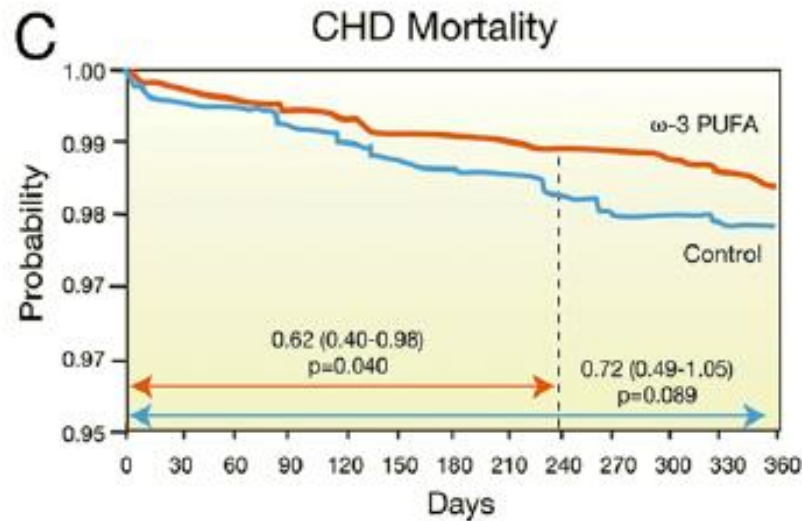
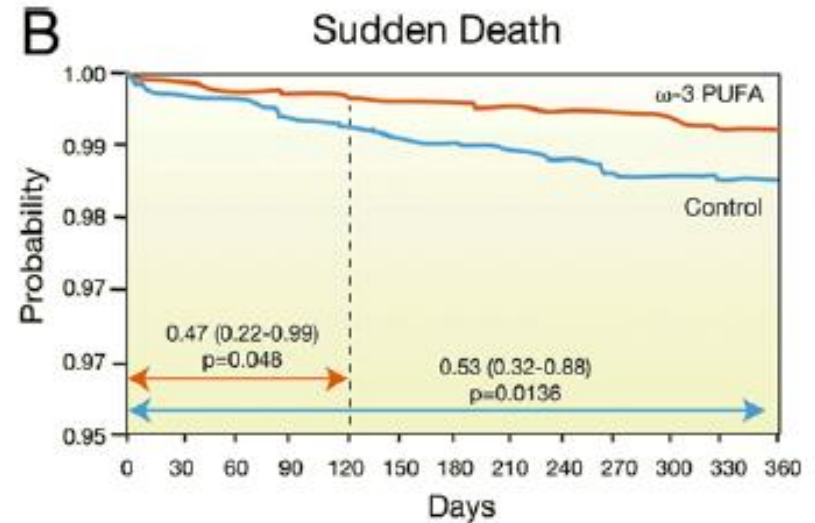
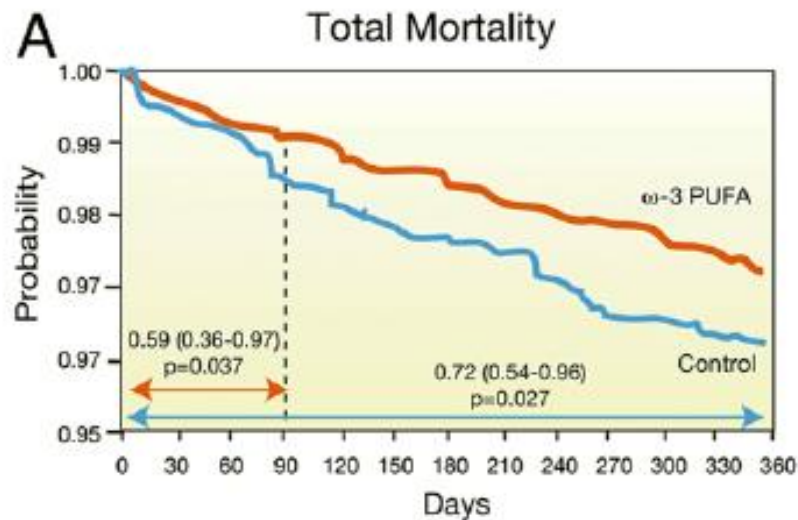
equivale a 35 vite salvate ogni 1000 Pz con pregresso  
IMA trattati per 2 anni con 2 pasti di pesce alla settimana.



# Results of n-3 PUFAs treatment (GISSI-prevention study)



# Effects of PUFA n-3 after acute myocardial infarction the GISSI-prevention trial



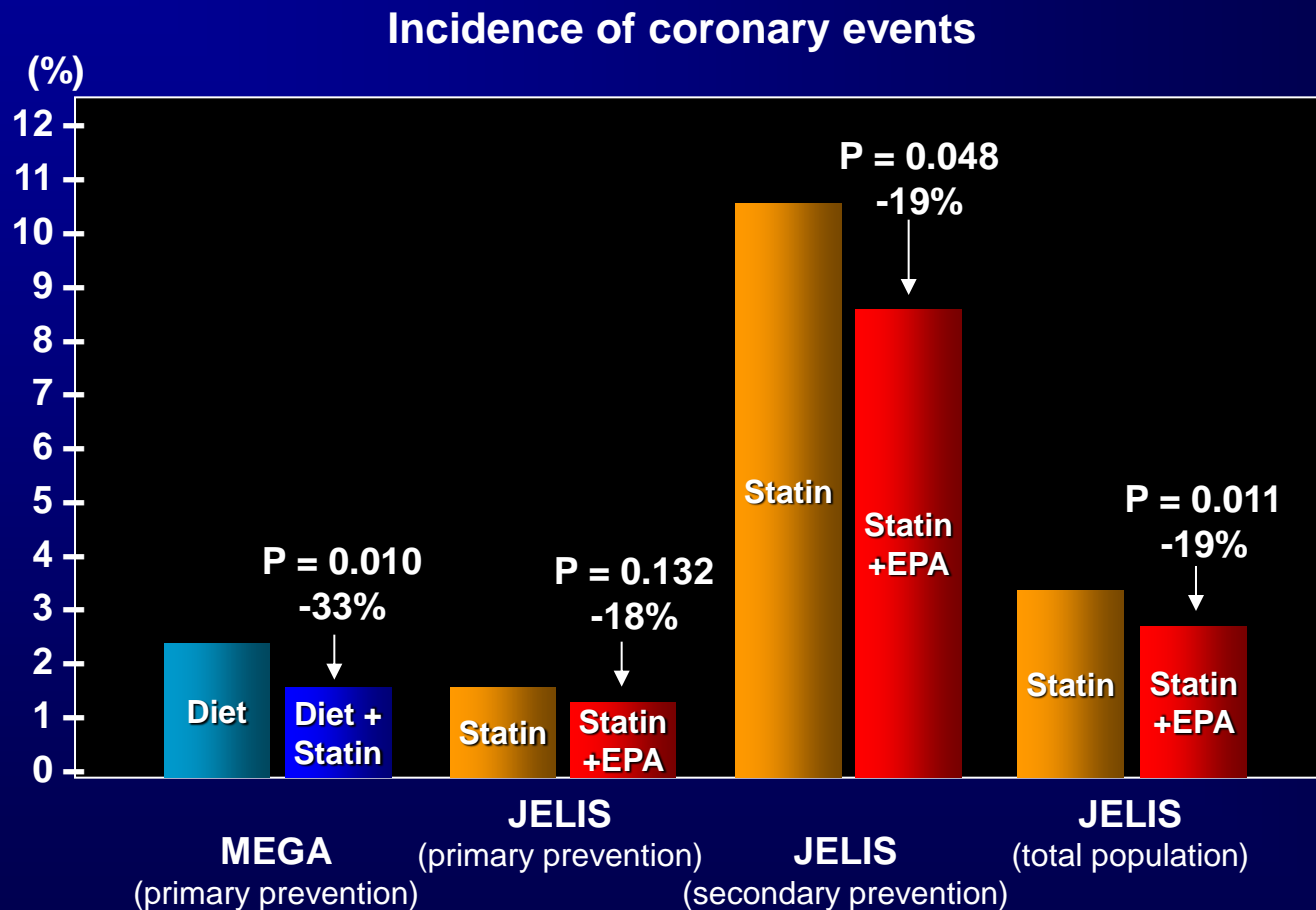
**La riduzione del 20% della mortalità totale e del 45% della morte improvvisa nel gruppo in trattamento con 0,85 mg/die di EPA e DHA**

**EQUIVALE a:  
20 vite salvate ogni 1000 pazienti trattati**





# Incidenza di eventi coronarici tra pazienti con la terapia dietetica e con pravastatina più dieta in OMEGA-3 e quelli con terapia con statine e statine più terapia EPA in JELIS



(S.Koba : J.Ater. And Thromb. 2007)



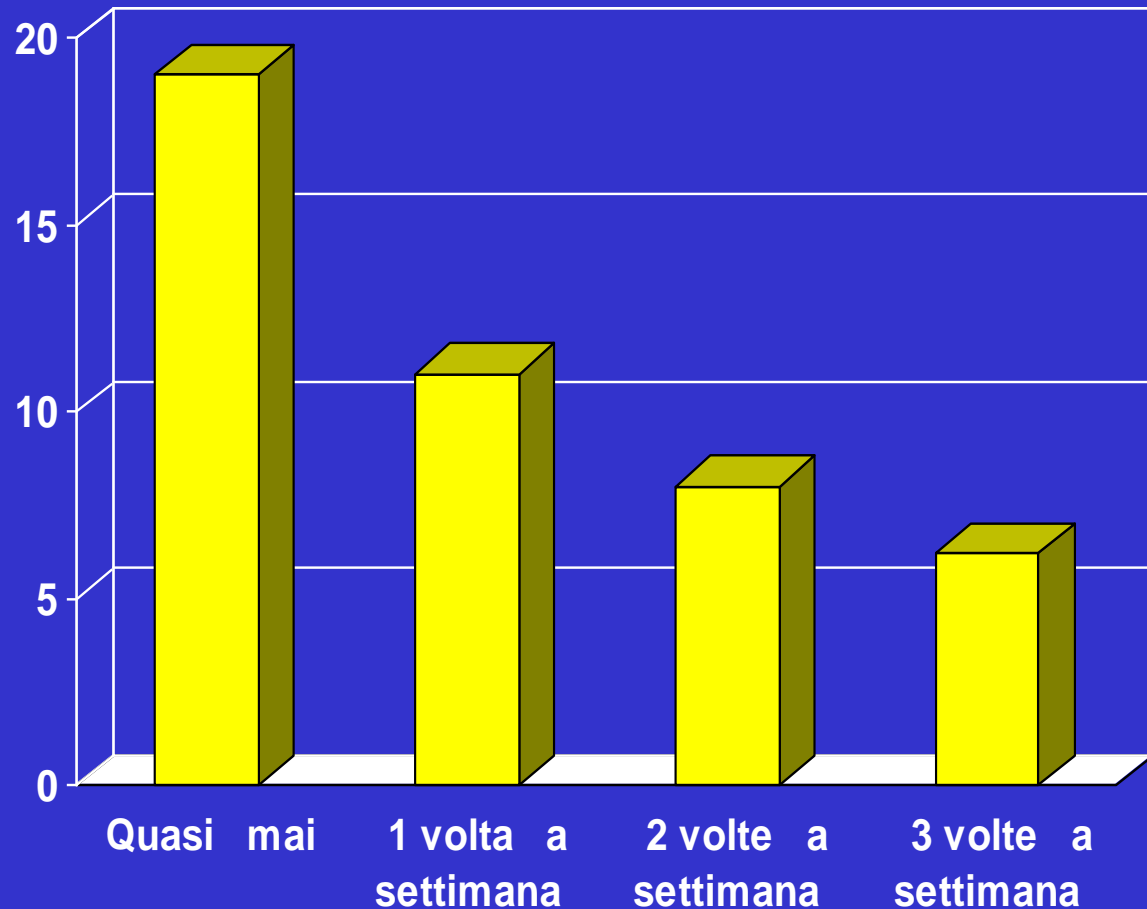
# Meccanismi di protezione cardiovascolare:

- ❖ Riduzione dei livelli di trigliceridi
- ❖ Azione antinfiammatoria
- ❖ Miglioramento della funzionalità endoteliale
- ❖ Azione antiaggregante
- ❖ Stabilizzazione della placca aterosclerotica
- ❖ Aumento della variabilità della frequenza cardiaca
- ❖ Azione antiaritmica

# GISSI-Prevenzione

## *Consumo di pesce*

**% nuovi eventi  
cardiovascolari**



*Assunzione di pesce e riduzione  
del rischio di eventi coronarici*

*NURSES HEALTH STUDY( follow-up 16 anni )*

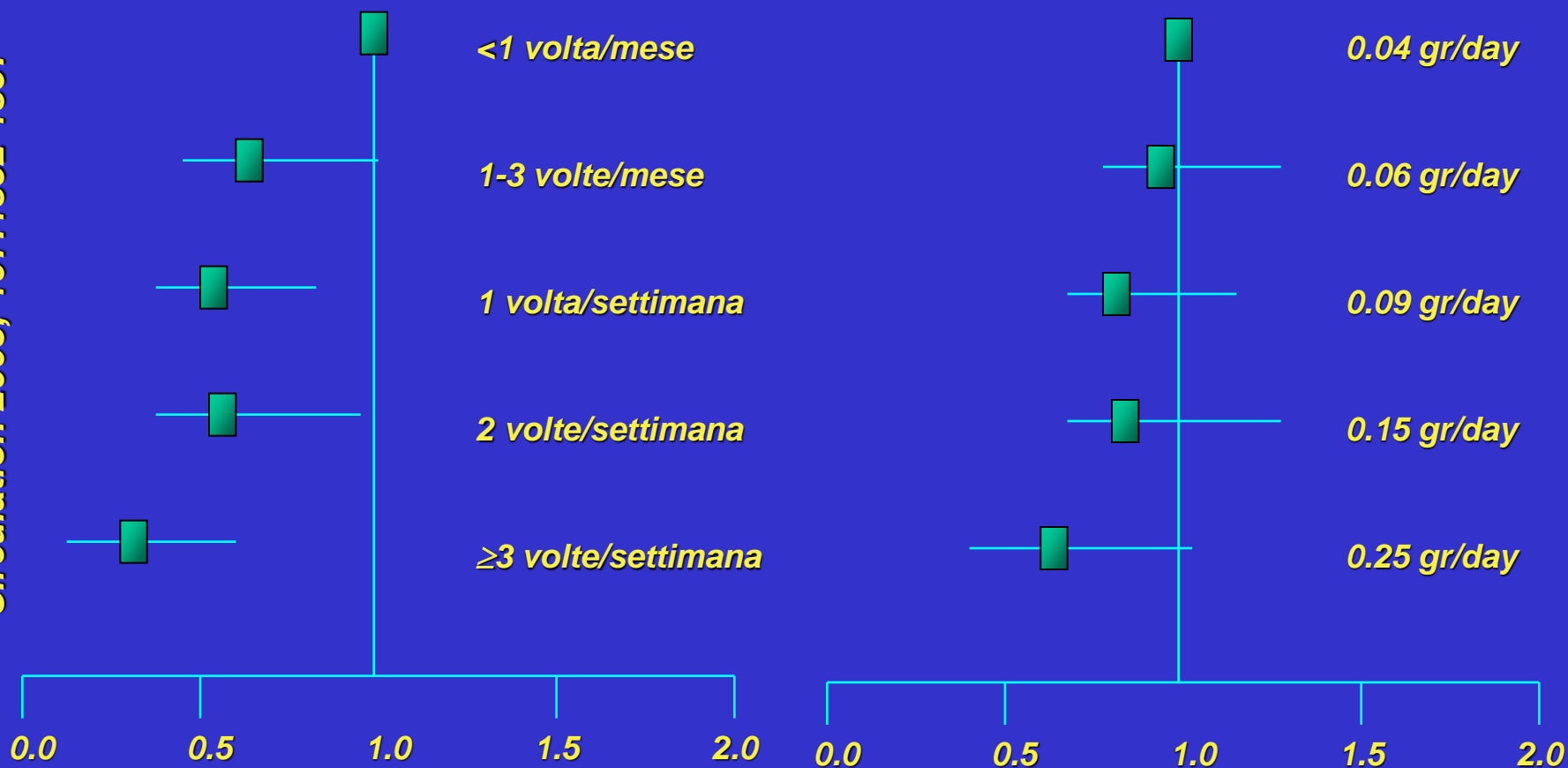
<i>Consumo di pesce</i>	<i>RR</i>
<i>&lt; 1 volta/ mese</i>	<i>1,00</i>
<i>1-3 volte/ mese</i>	<i>0,79</i>
<i>1 volta / settimana</i>	<i>0,71</i>
<i>2-4 volte / settimana</i>	<i>0,69</i>
<i>&gt; 2-4 volte settimana</i>	<i>0,66</i>

# Rischio di eventi coronarici in donne diabetiche in base all'assunzione di PUFA n-3 (Nurses' Health Study)

*pesce ricco di PUFA n-3*

*farmaco*

*Circulation 2003; 107:1852-1857*



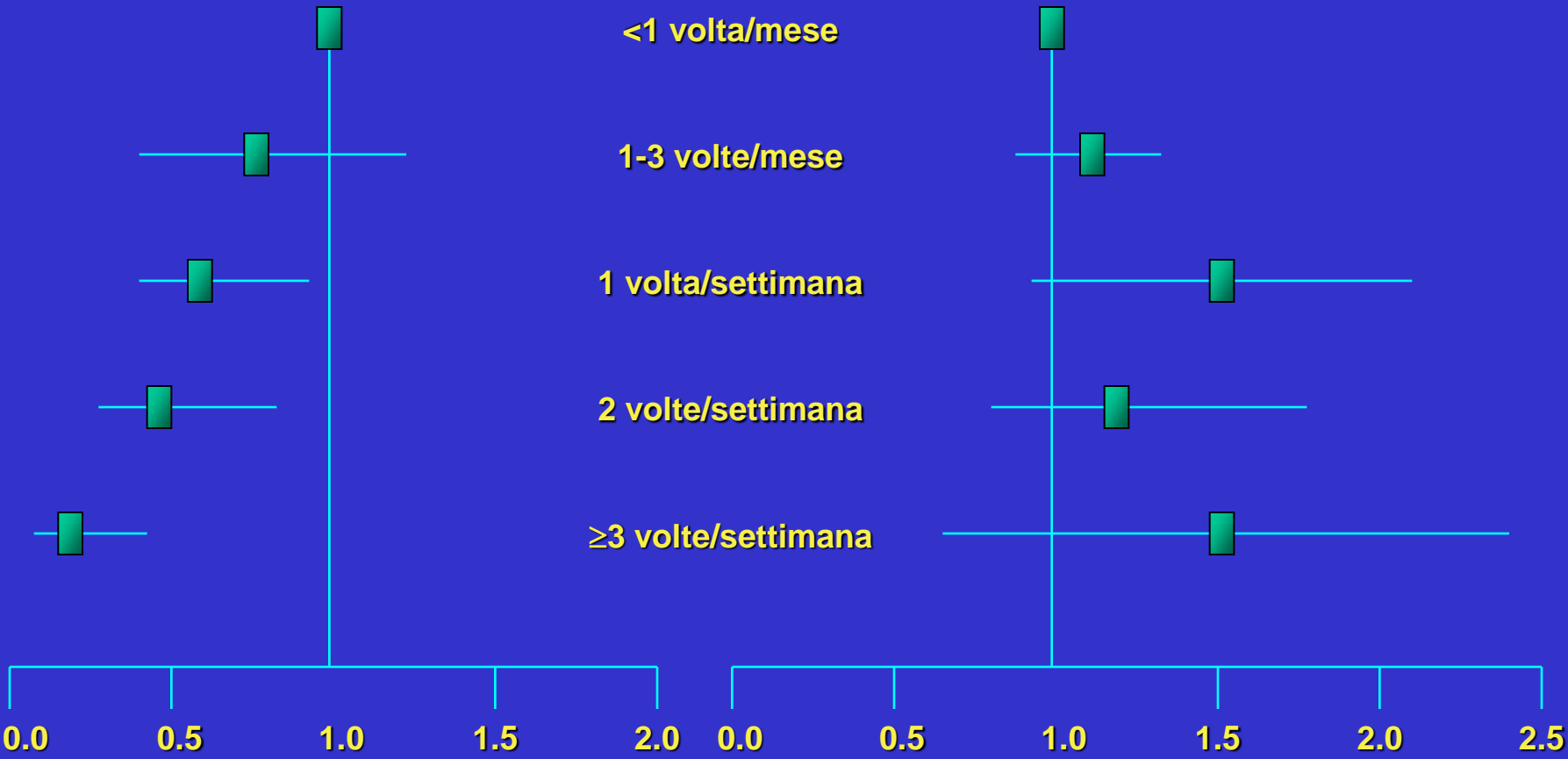
5103 donne con diabete mellito tipo II; follow-up 16 anni ; analisi multivariata dopo correzione in base a: età, tabagismo, BMI, consumo di alcool, uso di aspirina

# Associazione fra modalità di preparazione del pesce e rischio di morte ischemica (The Cardiovascular Health Study)

ferri / forno

fritto

Circulation 2003; 107:1372-1377



3910 adulti con età >65 anni; follow-up medio 9.3 anni; analisi multivariata dopo correzione per età, sesso, educazione, diabete, tabagismo, BMI, valori di colesterolo e trigliceridi, consumo di alcool, pressione arteriosa e consumo di frutta e verdura.

**I pazienti con documentata malattia coronarica devono consumare circa 1g/die di PUFA n-3 (EPA e DHA)**



# **Contenuto in mg di EPA e DHA in 100 gr. di carne cruda di diversi pesci**

• <b>Sgombro dell'Atlantico</b>	<b>900</b>
• <b>Aringa dell'Atlantico</b>	<b>700</b>
• <b>Pesce azzurro</b>	<b>400</b>
• <b>Salmone dell'Atlantico</b>	<b>300</b>
• <b>Gamberetto</b>	<b>200</b>
• <b>Tonno</b>	<b>100</b>
• <b>Merluzzo dell'Atlantico</b>	<b>100</b>
• <b>Passera</b>	<b>100</b>
• <b>Merluzzo</b>	<b>100</b>
• <b>Pesce Spada</b>	<b>100</b>



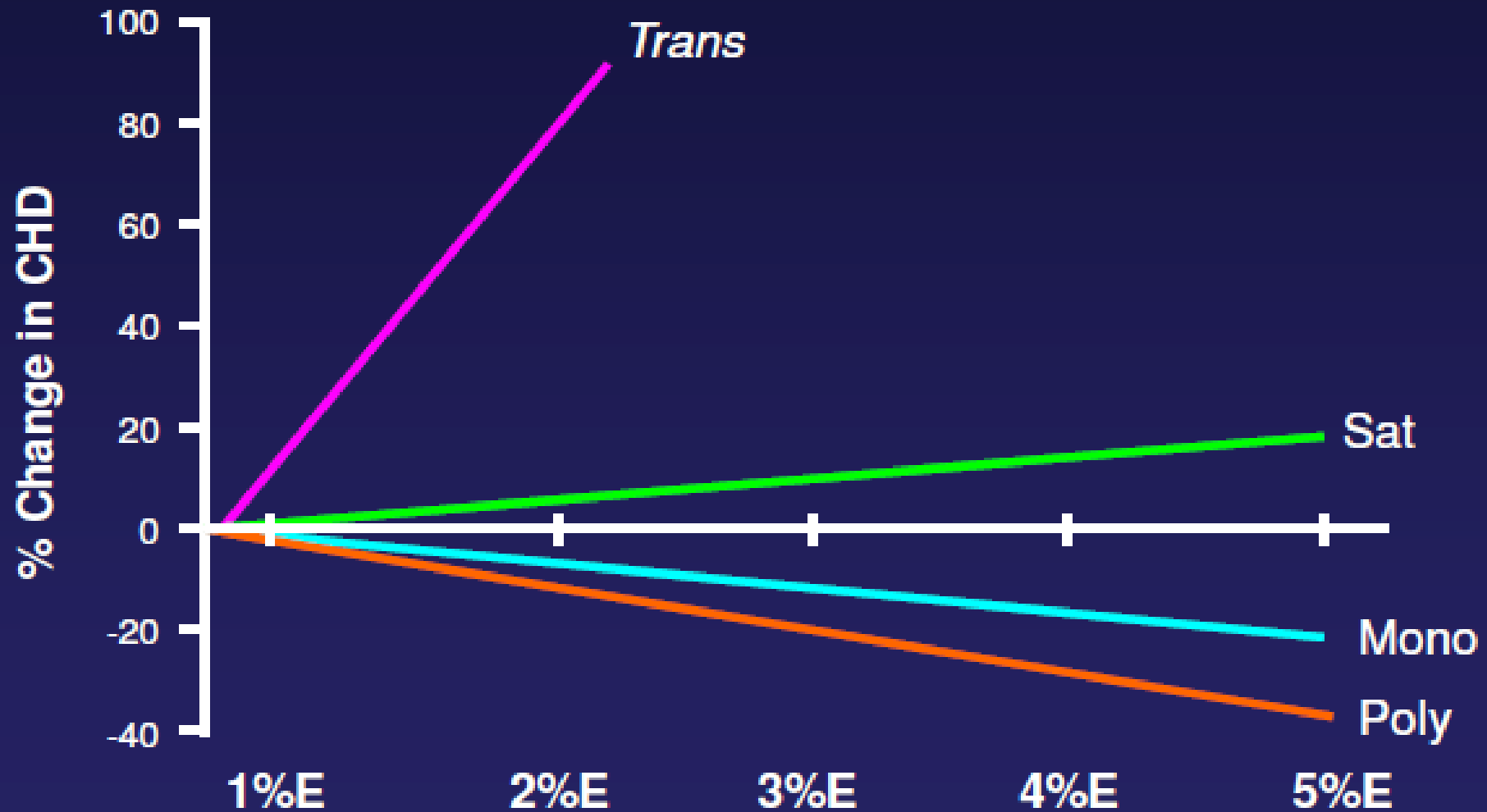
# Rapporto ottimale PUFA n-6/n-3

**Dovrebbe essere di 5/1**

- **Era industriale è di 40/1**
- **Era paleolitica era 1/1**



# Types of Fat and Incidence of CHD



E = increment of energy intake.

Hu FB, et al. *N Engl J Med.* 1997;337:1491-1499.

# European Guidelines for n-3 PUFAs intake For primary and secondary prevention of CAD and sudden cardiac death



- Guidelines on CVD prevention

“oily fish and omega-3 fatty acids have particular protective properties”

- Guidelines on management of ST-elevation infarction/secondary prevention

*Class I:* Supplementation with 1 g fish oil n-3 PUFA/d

- Guidelines on prevention of sudden cardiac death

*Class IIa:* EPA + DHA

*De Backer G et al. Eur Heart J 2003; 24:1601*  
*Van de Werf et al. Eur Heart J 2003; 24:28*  
*Priori SG et al. Eur Heart J 2003; 24:13*



# Recommendations of AHA for n-3 PUFA intake



---

## Patients without demonstrated CHD

Oily fish intake twice a week. Include oils and food with  $\alpha$ -linolenic acid (linseed oil, soybean oil, peanut oil...)

---

## Patients with demonstrated CHD

Intake ~ 1g of EPA + DHA /day from oily fish. Possible EPA + DHA supplements

---

## Patients with hypertriglyceridaemia

2 or 4 gr of EPA + DHA / die, capsules prescribed by the doctor

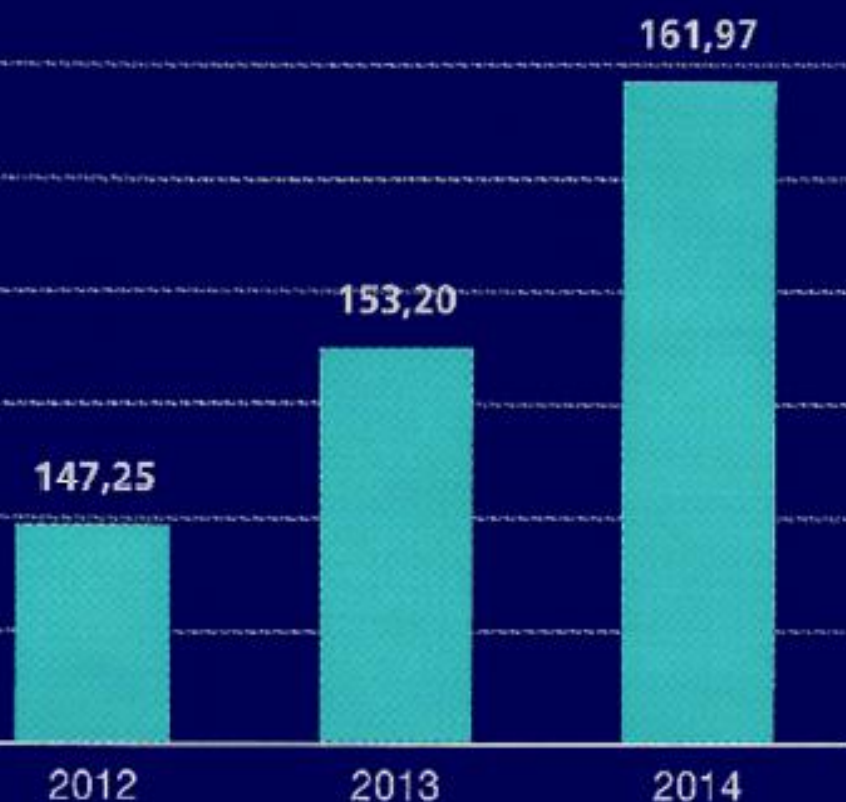
---



# NUTRACEUTICI: I PRODOTTI A PIU' ALTA CRESCITA

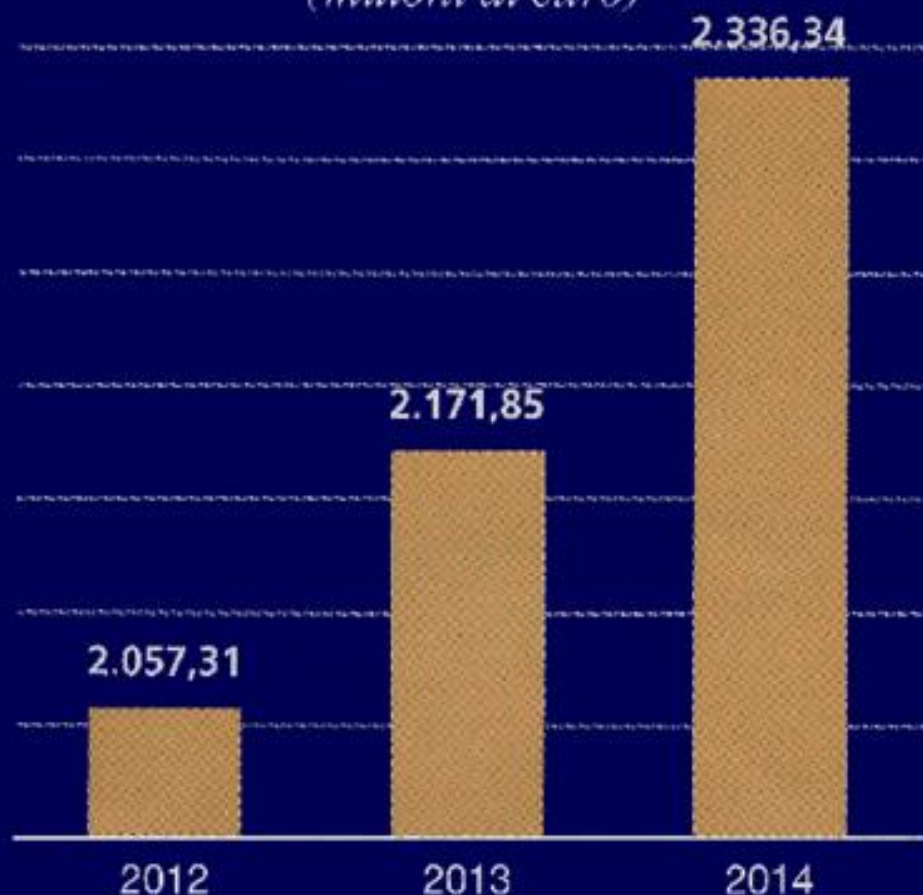
## I nutraceutici in quantità...

*(milioni di pezzi)*



## ...e in valore

*(milioni di euro)*

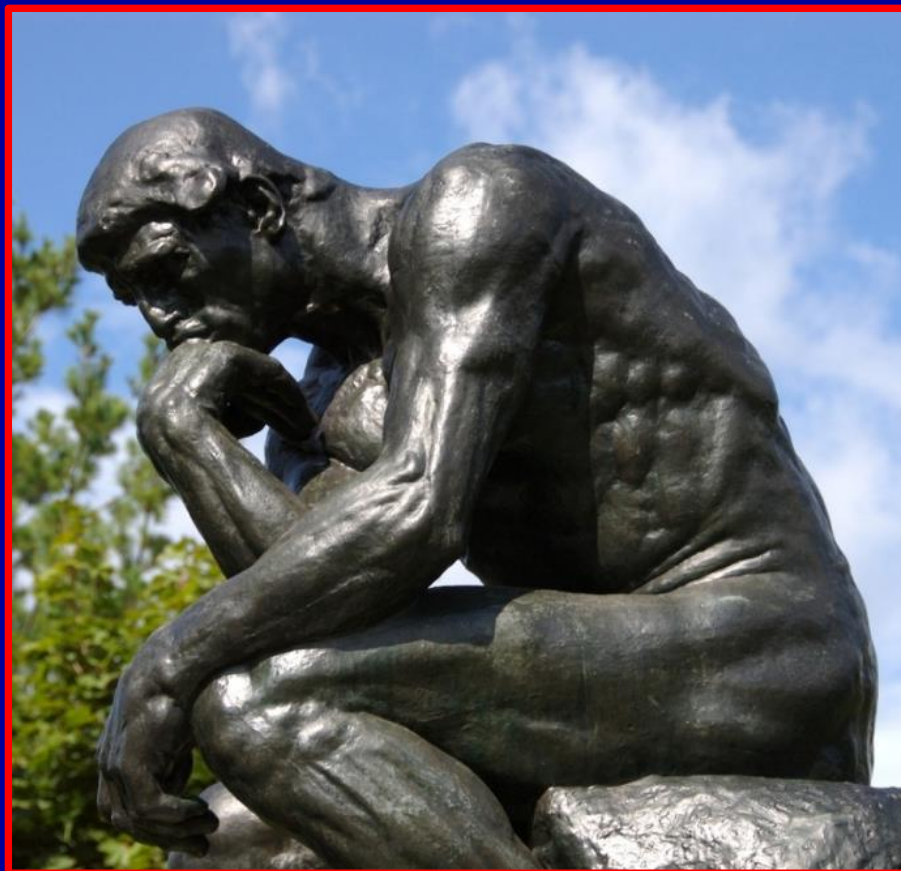


La terapia nutraceutica:  
roba da stregoni o medicina  
basata sulle evidenze?



# Potenzialità della nutraceutica il paziente a basso rischio cardiovascolare

**Trattare**



**Non trattare**


# Interventi non farmacologici per la riduzione del rischio CV



DIETA



PESO



ESERCIZIO  
FISICO



# Potenzialità della Nutraceutica

## Ampliare la nostra veduta...



# Qual è il “tipo di paziente” da Nutraceutico?

---

- ✓ Iper-colesterolemico (LDL-C 130-190 mg/dl) con 0-1 fattori rischio dove la dieta non ha avuto beneficio (in quasi tutti questi pazienti visto che la dieta non la fa nessuno)
- ✓ Iper-colesterolemico sia giovane-adulto che anziano con rischio CV lieve-moderato indipendentemente dal valore di colesterolo LDL
- ✓ Iper-colesterolemico con 0-1 fattori rischio e con LDL-C > 190 mg/dl intollerante a statine

# **Il paziente dislipidemico**

**“complicato” da trattare**

- 1) Il paziente intollerante alle statine o che rifiuta il trattamento con statine**
- 2) Il paziente con Ipercolesterolemia Familiare eterozigote (FH) che non raggiunge il target raccomandato con la terapia convenzionale al dosaggio massimo tollerato**

# LIMITI DELLA NUTRACEUTICA

## COSTO A CARICO DEL PAZIENTE

## QUALITA' PREPARATI FITOTERAPICI

I preparati a base di erbe officinali, per la loro stessa natura, presentano una serie di **problematiche più complesse** rispetto ai prodotti preparati per sintesi.

### In particolare:

**VARIABILITA' di COMPOSIZIONE**

**VARIABILITA' di QUANTITA' EFFETTIVA**

**PROBLEMATICHE dei PROCESSI di ESTRAZIONE**

**PRESENZA di CONTAMINANTI e/o ADULTERANTI**

**Grazie  
Per  
L'attenzione**

