

Metalipid plus

60 CAPSULE

A BASE DI BERBERINA E SILIMARINA, CON OMEOLIPID® E MONACOLINE DA RISO ROSSO FERMENTATO



È UN INTEGRATORE ALIMENTARE INDICATO PER IL TRATTAMENTO DELLE **DISLIPIDEMIE (IPERCOLESTEROLEMIA E IPERTRIGLICERIDEMIA): FAVORISCE LA RIDUZIONE DEI LIVELLI DI TRIGLICERIDI E COLESTEROLO LDL E L'AUMENTO DEL COLESTEROLO HDL. UTILE ANCHE IN CASO DI SINDROME METABOLICA, STEATOSI EPATICA E IPEROMOCISTEINEMIA.**

TENORI MEDI PER DOSE MAX GIORNALIERA (2 CPS):

Berberina	500 mg
Cardo mariano e.s <i>pari a silimarina</i>	131 mg 105 mg
Monacoline da Riso rosso fermentato	2,9 mg
Omeolipid® <i>pari ad acido clorogenico</i>	100 mg 3 mg
Policosanoli	10 mg
Vitamina E	12 mg (100% VNR*)
Acido Folico	400 mcg (200% VNR*)
Coenzima Q10	10 mg

*VNR: valore nutritivo di riferimento (adulti) ai sensi del Reg. EU 1169/2011

INDICAZIONI D'USO

Si consiglia di assumere 2 capsule al giorno, preferibilmente la sera dopo cena, da deglutire con abbondante acqua.

INTERAZIONI O EFFETTI COLLATERALI

Poiché la monacolina K è un composto strutturalmente identico alla lovastatina, l'uso del riso rosso fermentato dovrebbe essere evitato in pazienti già in trattamento con statine. Infine, dato il rischio documentato di interazione tra lovastatina e warfarin, i pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici dovrebbero evitare l'uso del prodotto. Evitare l'uso del prodotto in concomitanza a trattamenti con farmaci digitali. L'uso concomitante con anticoagulanti, trombolitici o inibitori dell'aggregazione piastrinica o dell'emostasi può portare ad un aumentato rischio di sanguinamento. La berberina è in grado di up-regolare l'espressione del gene per la glicoproteina P, riducendo la biodisponibilità di farmaci chemioterapici come il paclitaxel. Inoltre, la berberina interagisce con la ciclosporina aumentandone del 75% i livelli plasmatici.

PROPRIETÀ SALUTISTICHE DEGLI INGREDIENTI

BERBERINA

La Berberina, uno dei maggiori principi attivi presenti nel Crespino Indiano (*Berberis aristata* DC.) è un alcaloide isochinolinico quaternario, prevalentemente localizzato nelle radici e nei rizomi e dotato di importanti effetti ipolipidizzanti e ipoglicemizzanti confermati da molteplici studi sperimentali: l'efficacia clinica nelle dislipidemie è confermata dalla metanalisi di 27 studi clinici per un totale di 2569 partecipanti. Sono infatti numerosi gli studi che hanno evidenziato che la berberina possiede un'azione ipocolesterolemizzante di particolare importanza perché mostra un meccanismo d'azione diverso da quello delle statine e non coinvolge l'espressione o l'attività dell'enzima HMG-CoA reduttasi. La berberina, infatti, è in grado di up-regolare l'espressione del recettore epatico per le LDL (LDL-r), favorendo quindi l'uptake e il metabolismo delle LDL dal fegato. Ciò avviene tramite la stabilizzazione del mRNA che codifica per questo recettore (mRNA-LDLr) e si verifica con il coinvolgimento di una serie di proteine regolatorie, localizzate a valle della via di segnale di ERK, con un meccanismo dose-dipendente. Inoltre, la Berberina ha la capacità di inibire anche la sintesi dei trigliceridi perché fosforila l'enzima AMPK a livello del tessuto adiposo e muscolare, attivandolo e stimolando una serie di eventi a cascata che culminano nell'aumento dell'ossidazione degli acidi grassi e in un'attività di tipo insulino-sensibilizzante e ipoglicemizzante. Un ulteriore meccanismo d'azione è la capacità di ridurre i livelli plasmatici di una proteina, denominata PCSK9, che promuove, mediante un meccanismo complesso ma ormai ben caratterizzato, la degradazione dei recettori per le LDL. L'effetto finale della PCSK9 è quindi di ridurre la presenza dei recettori per le LDL sulla superficie degli epatociti (e quindi la capacità del fegato di "catturare" le LDL dal plasma). Ciò si traduce in una riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL di circa il 30% e 25%, rispettivamente e dei trigliceridi di circa il 35%. Questa up-regulation avviene attraverso un meccanismo post-trascrizionale che stabilizza l'mRNA; dunque, il meccanismo di azione è diverso rispetto a quello delle statine/monacoline. Purtroppo, però, la berberina ha un grosso limite: ha una scarsa biodisponibilità orale, dovuta ad un meccanismo di estrusione cellulare mediato da glicoproteina P-gp che è in grado di espellere fino al 90% della berberina assorbita.

CARDO MARIANO TIT. 80% SILIMARINA

Il Cardo Mariano (fam. Compositae) è una pianta erbacea biennale, presente in Europa meridionale e occidentale; in Italia cresce dalla pianura alla zona submontana, nei terreni rocciosi incolti e asciutti. Di particolare interesse fitoterapico sono i frutti che contengono principalmente flavonolignani, il cui complesso, costituito da tre molecole (silibina, silicristina e silidianina) è chiamato silimarina e presenta le seguenti proprietà farmacologiche: stabilizzazione delle membrane cellulari e lisosomiali degli epatociti con aumento della loro resistenza, proprietà antiossidanti che contrastano la perossidazione lipidica, effetti antinfiammatori e anti-fibrotici per inibizione della sintesi del leucotriene LT_{B4}, accelerazione della rigenerazione epatica, aumento della detossificazione epatica. Nel complesso, la silimarina migliora la funzionalità degli epatociti, con un'attività epatoprotettiva, antinecrotica e lipotropica. Numerosi studi preclinici e clinici hanno evidenziato che la Silimarina è in grado di ottimizzare la resa farmacoclinica della berberina, altrimenti poco biodisponibile, inibendo l'attività della P-gp e aumentando così l'efficacia ipolipemizzante e ipoglicemizzante.

MONACOLINE DA RISO ROSSO FERMENTATO

Il riso rosso fermentato è utilizzato da secoli nella cucina e nella medicina tradizionale cinese, si ottiene dalla fermentazione del riso comune ad opera del fungo *Monascus purpureus*. Oltre a pigmenti come monascorubramina e rubropunctamina che gli conferiscono il colore rosso, il riso fermentato contiene numerose monacoline, sostanze che inibiscono l'enzima HMG-CoA reduttasi responsabile della trasformazione dell'HMG-coenzima A in acido mevalonico, processo chiave nella sintesi epatica del colesterolo endogeno. Una di queste, la monacolina K, nella forma lattonica, ha la stessa struttura chimica della lovastatina, la prima statina commercializzata negli Stati Uniti nel 1987 e disponibile anche in Italia. È alla monacolina K che va attribuita l'azione ipocolesterolemizzante: 5 mg di monacolina K equivalgono approssimativamente a 10-20 mg di lovastatina. Uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo effettuato su 142 persone non in trattamento con statine e affette da ipercolesterolemia ($LDL-C \geq 4,14 \leq 5,69$ mmol/l) sono stati trattati con 3 mg di monacolina K e 200 µg di acido folico al giorno: dopo 12 settimane si è verificata una riduzione del 11,2% del Colesterolo Totale, del 14,8% del Colesterolo LDL e del 12,5% dei livelli di omocisteina senza che si verificassero eventi avversi.

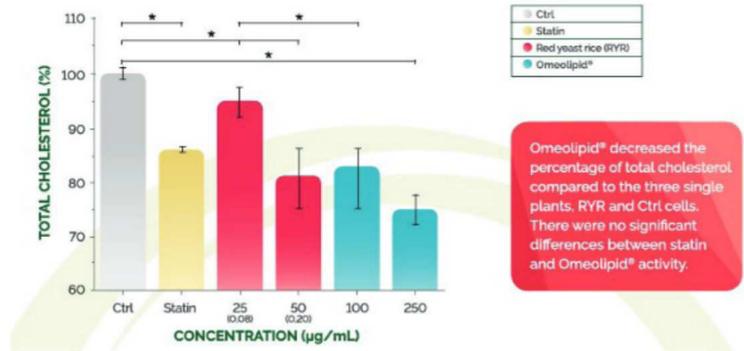
OMEOLIPID™

Omeolipid™ è una miscela brevettata di 3 estratti vegetali standardizzata al 3% in acido clorogenico: il **Carciofo** (*Cynara scolymus* L.) è una pianta erbacea biennale, talvolta perenne. La droga è rappresentata dalle foglie basali che contengono principalmente flavonoidi (0,1-1%), acidi fenolici (fino al 2%) quali acido caffeico e derivati dell'acido caffeilchinico (cinarina, acido clorogenico ecc.); olio volatile, acidi organici. Contiene inoltre fitosteroli (taraxasterolo ecc.), tannini, inulina, enzimi (perossidasi), cinaropicrina (sostanza amara), glicosidi antrachinonici, vitamine (B1 e B2). Gli acidi caffeilchinici ed i flavonoidi conferiscono al carciofo proprietà digestive, coleretiche, ipocolesterolemizzanti, depurative ed epatoprotettive. Il carciofo riduce i livelli di colesterolo ematico con un triplice meccanismo: inibizione della biosintesi endogena di colesterolo, eliminazione del colesterolo sotto forma di acidi biliari, inibizione dell'ossidazione delle LDL (lipoproteine aterogene). Per i suoi effetti coleretici, il carciofo viene raccomandato dalla Commissione E tedesca per il trattamento della dispepsia.

La **Caigua** (*Cyclanthera pedata* (L.) Schrad.) è una pianta originaria della catena andina e appartenente alla famiglia delle Cucurbitacee. Utilizzata in Perù sin dal 3700 a.C. per le sue proprietà ipotensive, antidiabetiche, antinfiammatorie e ipocolesterolemizzanti è molto apprezzata anche in ambito culinario dalle popolazioni sudamericane. Dal punto di vista fitochimico i frutti della Caigua contengono steroli vegetali, flavonoidi, pectina, carboidrati, proteine, vitamina C, cellulosa, citrullina, e minerali come calcio, fosforo, e magnesio. I primi studi, effettuati dall'istituto peruviano di Altura della Cayetano Heredia University, hanno dimostrato che i fitosteroli della Caigua hanno un'influenza positiva nell'assorbimento di entrambi i tipi di colesterolo (endogeno ed esogeno), riducendo drasticamente la sua biosintesi e abbassando anche i livelli di trigliceridi. Questo ne evita l'accumulo in organi come fegato, pelle, intestino ed arterie, riducendo così il rischio di sviluppare diverse malattie cardiovascolari.

Il **Fieno Greco** (*Trigonella foenum-graecum* L.) è una pietra miliare della medicina Ayurvedica: i semi di questa pianta erbacea sono ricchi di saponine steroidee, cumarine, alcaloidi, flavonoidi, steroli, fibre, vitamine, amminoacidi e minerali. Da sempre il Fieno greco è conosciuto come ricostituente, antianemico, ipolipemizzante e ipoglicemizzante. Infatti, la presenza di elevate quantità di fibre porta ad inglobare in esse l'amido alimentare ed i grassi, riducendone l'assorbimento, mentre le saponine si legano al colesterolo riducendone l'assimilazione. L'azione tonico-stimolante è sfruttata nella prevenzione delle magrezze, negli adulti e nei bambini, visto il notevole contenuto di macro e micronutrienti.

Gli studi scientifici condotti su **Omeolipid™** hanno dimostrato che è in grado di aumentare la quota di colesterolo libero di circa il 25-30% e di svolgere contemporaneamente un effetto coleretico (incrementando la produzione di bile del 10-20%): ciò favorisce la clearance biliare del colesterolo promuovendone così l'eliminazione. In aggiunta si è dimostrato in grado di ridurre i livelli di colesterolo totale maggiormente rispetto alle singole piante e a livelli comparabili con l'effetto svolto dall'atorvastatina.



VITAMINA E NATURALE

Con il termine di vitamina E s'intendono un insieme di una serie di componenti liposolubili chiamati tocoferoli (α , β , γ e δ) e tocotrienoli (α , β , γ e δ); la forma più biologicamente attiva e che si trova più frequentemente negli alimenti è l' α -tocoferolo. Dal punto di vista chimico è un alcool monovalente complesso. La vitamina E utilizzata è ottenuta partendo da RRR- α -tocoferolo naturale in quanto ricavato da semi di soia, ed essendo altamente purificato non contiene allergeni. La vitamina E, a seguito di ingestione orale, viene assorbita a livello dell'intestino tenue e trasportata nel sistema circolatorio in associazione ai chilomicroni, successivamente viene immagazzinata principalmente nel fegato. La sua principale funzione fisiologica è quella di essere un agente protettivo ed antiossidante in grado di impedire l'ossidazione degli acidi grassi, specialmente quelli polinsaturi, responsabile di generare profonde alterazioni a carico delle membrane cellulari. Grazie a questa capacità è coinvolta nel mantenimento dell'integrità delle membrane cellulari, è coinvolta nel metabolismo dell'acido arachidonico, supporta il sistema immunitario e preserva la funzionalità dell'apparato riproduttivo; protegge le membrane cellulare, gli occhi e la pelle.

ACIDO FOLICO

L'acido folico (Vitamina B9) è una vitamina del gruppo B. attiva nella divisione cellulare e svolge il suo ruolo fondamentale come trasportatore del carbonio nella formazione del gruppo "eme", una proteina contenente un atomo di ferro trovata nell'emoglobina, necessaria per la formazione dei globuli rossi. È altresì indispensabile per la formazione di acido nucleico che risulta essenziale per il processo di crescita e di riproduzione delle cellule del corpo. È utile nelle anemie, in alcuni disturbi della digestione, nelle convalescenze, in casi di affaticamento, problemi mestruali, problemi della gravidanza. È inoltre in grado di ridurre i livelli di omocisteina, un aminoacido presente nel sangue e i cui alti livelli (iperomocisteinemia) sono associati a un maggior rischio cardiovascolare. Nell'età adulta la carenza di acido folico può essere causata sia da insufficiente apporto nutritivo, sia da alterazioni nei meccanismi di trasporto. Questo può comportare: anemia macrocítica cui si può accompagnare leucopenia e trombocitopenia, alterazioni della cute e delle mucose e disturbi gastrointestinali (malassorbimento e diarrea), cancro e disturbi cardiovascolari.

POLICOSANOLI

I policosanoli sono sostanze naturali, presenti nella cera d'api, nelle patate, nella crusca di riso e nella canna da zucchero. Sono composti da una miscela di alcoli alifatici lineari a lunga catena (octacosanolo, tetracosanolo, esacosanolo ed altri). Il componente più importante dei policosanoli è l'octacosanolo: questa sostanza non agisce direttamente sulla HMG-CoA reduttasi inibendone competitivamente o non competitivamente l'attività, ma bloccano la sintesi del colesterolo in uno step precedente a quello della formazione dell'acido mevalonico (il substrato dell'attività catalitica della HMG-CoA reduttasi). Alcuni studi hanno infatti dimostrato che nei fibroblasti i policosanoli deprimono in modo dose-dipendente l'espressione della HMG-CoA reduttasi, probabilmente con meccanismi recettoriali che inibiscono la trascrizione del gene che codifica per questo enzima. In conclusione, i policosanoli non bloccano la colesterogenesi inattivando la HMG-CoA reduttasi, ma diminuiscono il numero delle molecole di questo enzima disponibili per la sintesi di questo composto. Numerosi 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 pravastatina) che i policosanoli 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. I policosanoli sono stati l'oggetto di numerosi studi clinici dai quali è pervenuta la dimostrazione che una dose orale giornaliera della sostanza compresa fra 5 e 20 mg diminuisce i livelli plasmatici del colesterolo LDL con una potenza comparabile con quella di 20-25 mg di statine e di aumentare significativamente i livelli del colesterolo HDL.

COENZIMA Q10

Il Coenzima Q10 è una molecola organica, più precisamente un benzochinone con una catena laterale isoprenica molto lunga, ubiquitario nei sistemi biologici, simile come struttura alla Vitamina K ed alla Vitamina E. Negli organismi partecipa alle reazioni redox e, a seconda dello stato di ossidazione, può essere presente in tre forme: una ossidata, un intermedio semi chinonico ed una forma ridotta. Le catene laterali lo rendono molto lipofilo, è presente infatti nelle membrane biologiche, soprattutto quelle mitocondriali. La normale produzione di CoQ10 all'interno dell'organismo diminuisce con l'aumentare dell'età, particolarmente dopo i 35 anni. La più conosciuta ripercussione della carenza di CoQ10 è l'affezione coronarica: pazienti con vari disturbi cardiaci dimostrano una consistente carenza di CoQ10 a livello ematico. Il CoQ10 può dunque costituire un efficace supporto per le seguenti patologie: insufficienza cardiaca congestizia, angina pectoris, affezioni cardiache ischemiche e ipertensione. Infine, dato che le statine e le monacoline riducono anche la produzione di Coenzima Q10 è molto utile reintegrare i livelli di questa sostanza durante il trattamento con statine quali la monacolina K, onde evitare spiacevoli effetti indesiderati come mialgia, stanchezza e dolori muscolari.

Bibliografia:

1. Fleming, Thomas R. et al., PDR for Herbal Medicines, Thomson Healthcare, 2007
2. Heinz T, Schuchardt JP, Möller K, Hadji P, Hahn A. Low daily dose of 3 mg monacolin K from RYR reduces the concentration of LDL-C in a randomized, placebo-controlled intervention. *Nutr Res.* 2016;36(10):1162-1170.
3. Arrigo Francesco Giuseppe Cicero, Red Yeast Rice, Monacolin K, and Pleiotropic Effects. *Recenti Prog Med.* 2018 Feb;109(2):154e-157e. doi: 10.1701/2865.28917.
4. Zozina VI, Covantev S, Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG. Coenzyme Q10 in Cardiovascular and Metabolic Diseases: Current State of the Problem. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(3):164-174. doi:10.2174/1573403X1466618041611542.
5. Gouni-Berthold, I.; Bethold, H.K. "Policosanols: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent". *Am. Heart J.*, 2002, 143, 356-65
6. Menendez, R.; Mas, R.; Amor, A.M. et AL., "Effects of policosanols treatment on the susceptibility of low density lipoprotein (LDL) isolated from healthy volunteers to oxidative modification in vitro", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 50, 255-62.
7. Frigerio J, Tedesco E, Benetti F, et al. Anticholesterolemic Activity of Three Vegetal Extracts (Artichoke, Caigua, and Fenugreek) and Their Unique Blend. *Front Pharmacol.* 2021;12:726199. Published 2021 Nov 23.
8. Fogacci F, Grassi D, Rizzo M, Cicero AFG. Metabolic effect of berberine-silymarin association: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Phytother Res.* 2019;33(4):862-870.
9. Bertuccioli A, Moricoli S, Amatori S, Rocchi MBL, Vici G, Sisti D. Berberine and Dyslipidemia: Different Applications and Biopharmaceutical Formulations Without Statin-Like Molecules-A Meta-Analysis. *J Med Food.* 2020;23(2):101-113.
10. Cicero AF, Rovati LC, Setnikar I. Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. A single-blind clinical investigation. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(1):26-30.
11. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/2604-position-statement-sid-sisa-nutraceutici-per-il-trattamento-dell-ipercolesterolemia>

INFORMAZIONI AL CONSUMATORE

INGREDIENTI

Berberina (da *Berberis aristata* DC., corteccia dei rami); agente di rivestimento: idrossi-propil-metilcellulosa (involucro capsula); Cardo Mariano (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) frutti e.s. tit. 80% in silimarina; Omeolipid® [Carciofo (*Cynara scolymus* L., foglie,) Caigua (*Cyclanthera pedata* (L.) Schrad., frutti,) Fieno Greco (*Trigonella foenum-graecum* L., semi)] e.s. tit. 3% acidi caffeilchinici totali espressi come acido clorogenico; Monacoline da Riso rosso fermentato; agente di carica: cellulosa; acetato di D-alfa-tocoferile (Vitamina E); Policosanoli; Coenzima Q10; agente antiagglomerante: sali di magnesio degli acidi grassi; acido pteroil-monoglutammico (Acido folico).

AVVERTENZE

Il prodotto non deve essere consumato da donne in gravidanza o in allattamento, bambini di età inferiore a 18 anni e adulti di età superiore a 70 anni. Chiedere consiglio a un medico sul consumo in caso di problemi di salute. Il prodotto non dovrebbe essere consumato se si stanno assumendo farmaci per abbassare il colesterolo. Il prodotto non va consumato se si stanno già consumando altri prodotti contenenti riso rosso fermentato. Si raccomanda di non consumare più di 3 mg al giorno di monacoline da riso rosso. Tenere fuori dalla portata dei bambini di età inferiore a 3 anni. Non superare la dose giornaliera consigliata. Gli integratori alimentari non vanno intesi come sostituti di una dieta varia ed equilibrata e di uno stile di vita sano.

CONSERVAZIONE

Conservare ben chiuso in luogo fresco e asciutto, al riparo dalla luce. La data di fine validità si riferisce al prodotto correttamente conservato, in confezione integra.

