

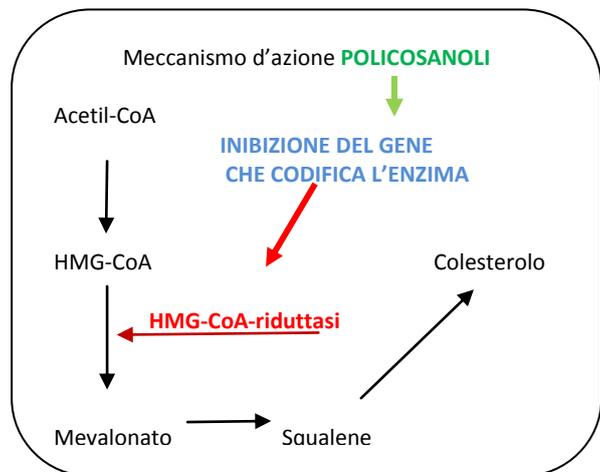
POLICOSANOLI: RIDUZIONE DELLA SINTESI DI COLESTEROLO

I policosanoli sono sostanze naturali, presenti nella cera d'api, patate, crusca di riso e 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 riduttasi 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 riduttasi). Alcuni studi hanno infatti 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.

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.



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 [Kleinvelde *et Al.*, 1993] 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. La capacità dei policosanoli di diminuire la sensibilità della lipoproteina LDL alle modificazioni ossidative indotte *in vitro* è stata confermata in esperimenti che hanno coinvolto volontari sani [Menendez *et Al.*, 2000].

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; in questi studi, la riduzione dei trigliceridi è risultata mediamente modesta (come del resto avviene con molte statine), spesso al di sotto della significatività.

Gli studi controllati nei quali i policosanoli sono stati confrontati con le statine hanno dimostrato che questa sostanza vegetale ha un impatto sul colesterolo LDL almeno altrettanto positivo di quello di questi farmaci di sintesi e un effetto superiore sul colesterolo HDL.

La dose di 20 mg/die di policosanoli è risultata più efficace negli studi clinici in cui è stata posta a confronto con la dose di 5 mg/die o con la dose di 10 mg/die

Di particolare interesse è uno studio aperto, nel quale è stata valutata l'efficacia di 20 mg/die di policosanoli somministrati per un periodo di 12 mesi a pazienti con livelli sierici di colesterolo elevati e caratterizzati da molteplici fattori di rischi coronarici [Castano *et Al.*, 1999b]; si tratta dello studio di maggiore durata che abbia valutato l'impatto sul profilo lipidico della dose di 20 mg/die di policosanoli. Dopo i primi 2 mesi, le modificazioni riscontrate nel profilo lipidico sono risultate in accordo con quelle registrate nei precedenti studi clinici controllati di durata più modesta: il colesterolo LDL era mediamente diminuito del 25% e il colesterolo HDL era aumentato del 31%. Tuttavia, questi effetti si sono intensificati gradualmente nel corso dei successivi 10 mesi: al termine dei 12 mesi di durata dello studio il colesterolo LDL era infatti diminuito in media del 45%, il colesterolo HDL era straordinariamente aumentato del 68%, mentre i trigliceridi erano diminuiti del 21%. Inoltre, la pressione arteriosa sistolica era diminuita di 11 mmHg. Questo fenomeno è stato spiegato con l'aumento continuo nei tessuti della concentrazione degli alcoli solubili nei lipidi presenti nei policosanoli durante l'intero periodo di trattamento.

I benefici clinici apportati dai policosanoli, che almeno in parte sono attribuibili al miglioramento del profilo lipidico, sembrano quindi essere anche una conseguenza dell'impatto favorevole che questa sostanza

POLICOSANOLI: RIDUZIONE DELLA SINTESI DI COLESTEROLO

esercita sulle funzioni vascolari e sulle piastrine, come è stato ben documentato per le statine.

I policosanoli possiedono altre proprietà utili alla salute dell'apparato cardiovascolare.

Svolgono un'importante azione antiaggregante piastrinica che previene la possibile formazione di trombi, che possono causare infarto miocardico, ischemia cerebrale, insufficienza arteriosa periferica.

I policosanoli hanno dimostrato inoltre di ridurre la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vascolare: un'eccessiva proliferazione di queste cellule può essere causa di una riduzione del diametro dei vasi e conseguentemente, del flusso di sangue.

Queste sostanze hanno inoltre dimostrato di ridurre l'ossidazione delle lipoproteine (LDL) che è la causa principale dello sviluppo di aterosclerosi.

Riassumendo, i policosanoli:

- inibiscono la trascrizione del gene che codifica l'enzima HMG-CoA-riduttasi = riduzione della sintesi del colesterolo;
- diminuiscono la sensibilità della lipoproteina LDL alle modificazioni ossidative = riduzione delle LDL e aumento delle HDL;
- hanno una azione antiaggregante piastrinica = previene la possibile formazione di trombi che possono causare infarto miocardico, ischemia cerebrale, insufficienza arteriosa periferica;
- riducono la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vascolare = diminuzione del pericolo di riduzione del diametro dei vasi e conseguentemente, del flusso di sangue;
- riducono i trigliceridi;
- esercitano un'azione antiossidante.

Infine, in buon accordo con i risultati degli esperimenti tossicologici animali, nel corso di tutti gli studi clinici non sono stati osservati effetti collaterali di particolare rilievo; i livelli sierici degli enzimi epatici e della creatina fosfochinasi non sono risultati modificati.

BIBLIOGRAFIA

- Alcoucer, L.; Fernandez, L.; Campos, E. *et Al.*, "A comparative study of policosanol versus acipimox in patients with type II hypercholesterolemia", *Int. J. Tissue. React.*, 1999, 21, 85-92
- Aneiros, E.; Mas, R.; Calderon, B. *et Al.*, "Effect of policosanol in lowering cholesterol levels in patients with type II hypercholesterolemia", *Curr. Ther. Res.*, 1995, 56, 176-82

- Aneiros, R.; Calderon, B.; Mas, R. *et Al.*, "Effect of successive dose increases of policosanol on the lipid profile and tolerability of policosanol", *Curr. Ther. Res.*, 1993, 54, 304-12
- Arruzazabala, M.L.; Mas, R.; Molina, V. *et Al.*, "Effect of policosanol on platelet aggregation in type II hypercholesterolemic patients", *Int. J. Tissue React.*, 1998, 20, 119-24
- Arruzazabala, M.L.; Valdes, S.; Mas, R. *et Al.*, "Effect of policosanol successive dose increases on platelet aggregation in healthy volunteers", *Pharmacol. Res.*, 1996, 34, 181-5
- Batista, J.; Stusser, R.; Penichet, M. *et Al.*, "Doppler-ultrasound pilot study of the effects of long-term policosanol therapy on carotid-vertebral atherosclerosis", *Curr. Ther. Res.*, 1995, 56, 906-14
- Batista, J.; Stusser, R.; Saez, F. *et Al.*, "Effect of policosanol on hyperlipidemia and coronary heart disease in middle-aged patients - A 14-month pilot study", *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1996a, 34, 134-7
- Batista, J.; Stusser, R.J.; Padron, R. *et Al.*, "Functional improvement in coronary artery disease after 20 months of lipid-lowering therapy with policosanol", *Adv. Ther.*, 1996b, 13, 137-48
- Benitez, M.; Romero, C.; Mas, R. *et Al.*, "A comparative study of policosanol versus pravastatin in patients with type II hypercholesterolemia", *Curr. Ther. Res.*, 1997, 58, 859-67
- Canetti, M.; Moreira, M.; Mas, R. *et Al.*, "A two-year study on the efficacy and tolerability of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia", *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1995, 15, 159-65
- Canetti, M.M.; Moreira, M.; Mas, R. *et Al.*, "Effects of policosanol on primary hypercholesterolemia: a 3-year open-extension follow-up study", *Curr. Ther. Res.*, 1997, 58, 868-75
- Carbajal, D.; Arruzazabala, M.L.; Valdes, S. *et Al.*, "Effect of policosanol on platelet aggregation and serum levels of arachidonic acid and metabolism in healthy volunteers", *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 1998, 58, 61-4
- Castaño G., Más R., Fernández J.C., Illnait J., Fernández L., Alvarez E. Effects of Policosanol in Older Patients With Type II Hypercholesterolemia and High Coronary Risk. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 2001, Vol. 56A, No. 3, M186-M192.
- Castano, G.; Mas, F.R.; Fernandez, L. *et Al.*, "A long-term study of policosanol in the treatment of intermittent claudication", *Angiology*, 2001c, 52, 115-25
- Castano, G.; Mas, R.; Arruzazabala, M.L. *et Al.*, "Effects of policosanol and pravastatin on lipid profile, platelet aggregation and endothelium in older hypercholesterolemic patients", *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1999a, 19, 105-16
- Castano, G.; Mas, R.; Fernandez, J.C. *et Al.*, "A long-term open-label study of the efficacy and tolerability of policosanol in patients with high global coronary risk", *Curr. Ther. Res.*, 1999b, 60, 379-91
- Castano, G.; Mas, R.; Fernandez, J.C. *et Al.*, "Effects of policosanol in older patients with type II hypercholesterolemia and high coronary risk", *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.*, 2001a, 56, M186-M192
- Castano, G.; Mas, R.; Fernandez, J.C. *et Al.*, "Effects of policosanol on older patients with hypertension and type II hypercholesterolemia", *Drugs R. D.*, 2002, 3, 159-72
- Castano, G.; Mas, R.; Fernandez, J.C. *et Al.*, "Efficacy and tolerability of policosanol compared with lovastatin in patients with type II hypercholesterolemia and concomitant coronary risk factors", *Curr. Ther. Res.*, 2000b, 61, 137-46
- Castano, G.; Mas, R.; Fernandez, L. *et Al.*, "Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolemia", *Drugs Aging*, 2003, 20, 153-63
- Castano, G.; Mas, R.; Fernandez, L. *et Al.*, "Effects of policosanol on postmenopausal women with type II hypercholesterolemia", *Gynecol. Endocrinol.*, 2000a, 14, 187-95
- Castano, G.; Mas, R.; Fernandez, L. *et Al.*, "Effects of policosanol 20 versus 40 mg/day in the treatment of patients with type II hypercholesterolemia: a 6-month double-blind study", *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 2001b, 21, 43-57

POLICOSANOLI: RIDUZIONE DELLA SINTESI DI COLESTEROLO

- Castano, G.; Tula, L.; Canetti, M. *et Al.*, "Effects of policosanol in hypertensive patients with type II hypercholesterolemia", *Curr. Ther. Res.*, 1996, 57, 691-9
- Crespo, N.; Alvarez, R.; Mas, R. *et Al.*, "Effects of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypercholesterolemia: a pilot study", *Curr. Ther. Res.*, 1997, 58, 44-1
- Crespo, N.; Illnait, J.; Mas, R. *et Al.*, "Comparative study of the efficacy and tolerability of policosanol and lovastatin in patients with hypercholesterolemia and noninsulin dependent diabetes mellitus", *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1999, 19, 117-27
- Fernandez, J.C.; Mas, R.; Castano, G. *et Al.*, "Comparison of the efficacy, safety and tolerability of policosanol versus fluvastatin in elderly hypercholesterolemic women", *Clin. Drug Invest.*, 2001, 21, 103-3
- Gouni-Berthold Ioanna, Heiner K. Berthold. Rotenburg an der Fulda and Bonn, Germany. Policosanol: Clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent. *American Heart Journal* Volume 143, Number 2.
- Gouni-Berthold, I.; Bethold, H.K. "Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent", *Am. Heart J.*, 2002, 143, 356-65
- Hernandez, F.; Illnait, J.; Mas, R. *et Al.*, "Effect of policosanol on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers", *Curr. Ther. Res.*, 1992, 51, 568-75
- Janikula M. Review: Policosanols: a new treatment for cardiovascular disease? *Alternative Medicine Review*. Vol 7 number 3, 2002.
- Janikula, M. "Policosanol: a new treatment for cardiovascular disease?", *Altern. Med. Rev.*, 2002, 7, 203-17
- Mas, R.; Castano, G.; Illnait, J. *et Al.*, "Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1999, 65, 439-447
- Menendez, R.; Mas, R.; Amor, A.M. *et Al.*, "Effects of policosanol 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
- Mirkin, A.; Mas, R.; Martinto, M. "Efficacy and tolerability of policosanol in hypercholesterolemic postmenopausal women", *Int. J. Clin. Pharm. Res.*, 2001, 20, 31-41
- Molina, V.; Arruzazabala, M.L.; Carbajal, D. *et Al.*, "Effect of policosanol on cerebral ischemia in Mongolian gerbils", *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 1999, 32, 1269-76
- Ortensi, G.; Gladstein, J.; Valli, H. *et Al.*, "A comparative study of policosanol versus simvastatin in elderly patients with hypercholesterolemia", *Curr. Ther. Res.*, 1997, 58, 390-401
- Pons, P.; Jimenez, A.; Rodriguez, M. *et Al.*, "Effects of policosanol in elderly hypercholesterolemic patients", *Curr. Ther. Res.*, 1993, 53, 265-9
- Pons, P.; Mas, R.; Illnait, J. *et Al.*, "Efficacy and safety of policosanol inpatients with primary hypercholesterolemia", *Curr. Ther. Res.*, 1992, 52, 507-13
- Pons, P.; Rodriguez, M.; Mas, R. "One year efficacy and safety of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia", *Curr. Ther. Res.*, 1994a, 55, 1084-92
- Pons, P.; Rodriguez, M.; Robaina, C. *et Al.*, "Effects of successive dose increases of policosanol on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolemia and tolerability to treatment", *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1994b, 14, 27-33
- Prat, H.; Roman, O.; Pino, E. *et Al.*, "Comparative effects of policosanol and two HMG-CoA reductase inhibitors on type II hypercholesterolemia", *Rev. Med. Chil.*, 1999, 127, 286-94
- Valdes, S.; Arruzazabala, M.L.; Fernandez, L. *et Al.*, "Effect of policosanol on platelet aggregation in healthy volunteers", *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.*, 1996, 16, 67-72