



Il microbiota intestinale ed i botanici nelle malattie metaboliche

Dott. P. Putignano

La Metformina aumenta l'*Akkermansia*? Conosciamo quale sia il meccanismo?

Sì, la Metformina aumenta l'*Akkermanisa muciniphila* e l'effetto è legato all'azione prebiotica allargata della Metformina. Questa infatti ha un'azione di modulazione dell'ambiente in cui *Akkermansia* vive, permettendo a questa di proliferare in maggiore sicurezza. Si pensa che la Metformina possa avere anche un'azione di inibizione, di antagonismo, nei confronti di alcuni phyla che sono competitivi nei confronti di *Akkermansia*. Quindi ha un'azione favorevole diretta su *Akkermansia* e d'inibizione dei phyla antagonisti.

Visto che spesso noi associamo Berberol alla Metformina, e dalla sua relazione abbiamo visto che anche la berberina ha un'azione positiva su *Akkermansia*, la sinergia tra i due principi attivi può essere vantaggiosa per questo batterio o ci possono essere delle interferenze?

C'è assolutamente un effetto di sinergia e gli effetti favorevoli sono sia di tipo farmacocinetico che farmacodinamico. La berberina va ad amplificare quelli che sono gli effetti della Metformina, estendendoli, perché va ad ampliare il beneficio anche sui parametri lipidici e sulla steatosi, dove la Metformina non è così performante, e poi va a potenziare gli effetti sull'eubiosi intestinale. Quindi quando noi usiamo **BERBEROL** e Metformina abbiamo un potenziamento degli effetti reciproci ed un ampliamento di questi effetti. Io ho notato anche che Berberol riesce in molti pazienti che hanno un'intolleranza intestinale alla Metformina a ridurre il colon irritabile e la diarrea indotta dalla Metformina stessa, permettendoci quindi di tollerarla meglio oltre che ridurre il dosaggio.

Quale inositolo utilizzare nella resistenza all'insulina?

Qui entriamo in un campo molto dibattuto, dove ci sono due scuole di pensiero differenti su Myo-inositolo e D-Chiro inositolo. Io personalmente utilizzo il D-Chiro inositolo in quanto è l'effettore finale ed è quello che serve per potenziare il segnale insulinico, la letteratura è abbastanza concorde che almeno dal punto di vista metabolico il D-Chiro inositolo è superiore al Myo inositolo, nell'esercitare un effetto insulino-sensibilizzante. Questo è stato dimostrato anche in uno studio testa a testa tra i due stereoisomeri. **DDM CHIRO** vanta 600 mg di D-Chiro inositolo per me rappresenta il dosaggio ottimale.

L'utilizzo di Berberol può servire nel ridurre la quantità d'insulina nei pazienti diabetici?

Berberol ha un'azione composita sul metabolismo ed ha un ruolo fondamentale in quanto migliora i parametri lipidici, glucidici e la steatosi, permettendo inoltre di ridurre il dosaggio di insulina in quanto ha un'azione insulino sensibilizzante, come fa la stessa Metformina. C'è anche uno studio che dimostra questo effetto. Associare il **BERBEROL** a 2 compresse al giorno, una la mattina e una la sera, permette di avere un effetto di riduzione del dosaggio insulinico. Inoltre, ci permette anche di ridurre il peso del soggetto, in quanto all'insulina si associa anche un aumento dell'adiposità viscerale.

Nelle adolescenti con PCOS, a che età si può utilizzare la Metformina? Eventualmente è meglio Berberol?

La Metformina si può utilizzare anche in età pediatrica, avendo però il consenso informato. Bisogna spiegare bene che l'utilizzo è off-label, in quanto non c'è un'indicazione classica confermata. La Metformina ha un'azione benefica nell'ovaio policistico che è stata confermata da tanti studi anche nelle adolescenti. Il Berberol lo utilizzo normalmente dai 12 anni in su, in totale sicurezza, e non essendo un farmaco non c'è bisogno di un consenso informato. Lo utilizzo spesso insieme a **DDM CHIRO**, in quanto i due prodotti hanno un'azione complementare tra di loro. Dove c'è una forte componente infiammatoria e di disbiosi intestinale utilizzo anche la curcumina fitosomiale, quindi Homair o Lipicur. Per cui Berberol, DDM Chiro e Homair o Lipicur sono i principali botanici che utilizzo per la PCOS.

Quali fibre prebiotiche bisogna consigliare? In commercio c'è un prodotto che può integrare la dieta?

Si parte dall'inulina, che è quella caratteristicamente utilizzata anche come componente simbiotica di alcune preparazioni probiotiche. Abbiamo un prodotto specifico, **FIBERMET**, che per la sua complessità, la qualità delle fibre e per il fatto che contiene tante fibre insieme, ci permette di creare un maggior potere agglomerante e un effetto maggiore sia sul volume fecale che sulla riduzione dell'assorbimento dei grassi.

Qual è la posologia di Berberol che viene utilizzata nella donna con PCOS? E la sua posologia in ambito metabolico?

Io normalmente Berberol lo utilizzo sempre a 2 compresse al giorno, una al mattino e una alla sera. Può essere ridotta ad una compressa al giorno, soprattutto alla sera, quando gli effetti si sono consolidati e può essere quindi tentata una terapia di mantenimento ad una sola compressa. Può anche essere tentata una sola compressa al giorno quando lo diamo associato a DDM Chiro, dando in questo caso 1 compressa di **DDM CHIRO** la sera e 1 di Berberol al mattino o a pranzo. Dipende naturalmente dall'entità dell'iperandrogenismo e dall'entità dell'insulino-resistenza. Possiamo spaziare quindi da 1 a 2 compresse al giorno di Berberol partendo dall'adolescente, in associazione con il DDM Chiro nella PCOS. Dal punto di vista metabolico invece uso sempre 2 compresse al giorno di Berberol, perché abbiamo il massimo dell'effetto, che è dose-dipendente. Si è visto in realtà che la berberina anche 3 compresse da 500 mg hanno un'azione maggiore, però poi diventa una terapia farmacologica, quindi io personalmente mi fermo sempre alle 2 compresse.

Nell'ipercolesterolemia, Monacolina K da sola o associata a berberina?

Stiamo parlando di due erballi che hanno un'azione distinta e ben differenziata sui livelli di colesterolo, in quanto sappiamo che la berberina agisce quasi esclusivamente con meccanismo statino-indipendente, cioè non va ad inibirne la biosintesi, mentre al Monacolina K agisce esclusivamente inibendo la sintesi del colesterolo. È razionale quindi utilizzare questi due erballi associati. **BERBEROL K**, cioè l'associazione tra i due, è sicuramente il prodotto più efficace sui livelli del colesterolo, però potremmo tranquillamente utilizzare Berberol nei pazienti intolleranti alle statine in quanto agisce con un meccanismo diverso. Quindi l'utilizzo di Berberol o Berberol K dipende dalle esigenze dell'individuo, in quanto se i livelli di colesterolo sono solo lievemente o moderatamente aumentati il **BERBEROL** può essere sufficiente, mentre se abbiamo un'ipercolesterolemia più marcata il Berberol K rappresenta lo strumento più

adeguato. L'errore che si fa è fare i cicli di terapia, che non servono a nulla nelle malattie croniche, sono soltanto fumo negli occhi, è come se dicessimo ad un diabetico di prendere la Metformina solo per 3 mesi e poi smetterla. Se quel paziente ha bisogno deve continuare anni e anni. Facendo la terapia a cicli potremmo avere addirittura degli effetti negativi, in quanto è stato visto ad esempio per le statine, che una loro sospensione può portare ad avere un rebound di eventi cardiovascolari, perché si può verificare un'instabilità della placca. Stessa cosa per la berberina, che ha attività anche a livello della placca con azione sulle cellule schiumose, riducendo l'attività pro-infiammatoria dei macrofagi che intervengono sulla placca.

In caso di test fecale che accerta una mancanza totale di *Akkermasia*, è possibile ripristinare questo batterio con la berberina o la Metformina?

Sicuramente una cosa da fare è manipolare la dieta e utilizzare farmaci e botanici. Dobbiamo però essere molto determinati perché a volte non è sufficiente utilizzare una singola strategia, ma bisogna adottarne una composita, e quindi utilizzare un botanico come la berberina, migliorare l'attività fisica e l'idratazione, favorire la produzione di acidi grassi a corta catena attraverso l'utilizzo delle fibre. Certamente comunque è possibile ripristinare *Akkermansia*.

Il Berberol ha attività anche sull'iper-androgenismo o soltanto sull'insulino-resistenza nella donna con PCOS?

Sì, su questo abbiamo fatto un lavoro che dimostra come **BERBEROL** a 2 compresse al giorno riduce i livelli di androgeni e aumenta il tasso di ovulazione, indipendentemente dal miglioramento dell'insulino-resistenza e questo ne certifica l'attività sull'iper-androgenismo.

Nei preparati che vengono normalmente utilizzati a base di curcuma, quindi i nostri Algocur, Lipicur e Homair, c'è anche la presenza di piperina. Questa può avere un'attività irritante, soprattutto a livello intestinale, in quei pazienti che hanno l'intestino magari disbiotico e quindi con un aumento di permeabilità?

La piperina potrebbe avere un effetto irritante al limite a livello gastrico, non a livello intestinale, e comunque questo non è stato documentato, soprattutto perché i pochi milligrammi di piperina sono effettivamente insufficienti rispetto anche alle quantità che vengono assunte con la dieta per creare infiammazioni. La piperina invece ha un'azione favorevole sul metabolismo e anche su diversi circuiti epatici e, quindi, oltre un enhancer farmacocinetico è, nelle terapie dell'obesità, un enhancer farmacodinamico. Quindi direi assolutamente nessun problema con la piperina ai dosaggi normalmente contenuti all'interno dei tre prodotti citati.

L'associazione botanici-probiotici è utile nella disbiosi intestinale?

Il senso di questa mia presentazione era quello d'incoraggiare un uso combinato dei botanici insieme ai probiotici. Io non vedo molto logico l'uso nella stessa preparazione del botanico e del probiotico perché modifica in maniera chiara la vitalità del probiotico stesso. In commercio ci sono anche delle formulazioni di riso rosso insieme a bifidi o altri probiotici, ma io li userei in maniera singola e soprattutto personalizzando la terapia, cioè in base alla problematica che noi vogliamo andare a trattare. Si può utilizzare il botanico, spesso utile prima del probiotico per preparare a questo il terreno, e poi iniziare con la terapia batterica personalizzata.