

# TE' VERDE AD ELEVATA BIODISPONIBILITA'(\*)

## Studio clinico in soggetti obesi

F Di Piero<sup>^</sup>, AM Borsetto Menghi<sup>\*</sup>, A Barreca<sup>°</sup>, M Lucarelli<sup>\*\*</sup>, A Calandrelli<sup>°°</sup>

<sup>^</sup> Direttore Scientifico, Velleja Research, Pontenure (PC); Presidente Comitato Scientifico SIIT, Trezzano S/N (MI)

<sup>\*</sup> Direttore Sanitario, Clinica di Allergologia ed Immunologia Clinica, Roma

<sup>°</sup> Nutrizionista Clinico, Centro Polispecialistico di Ricerca, Roma

<sup>\*\*</sup> Endocrinologo Clinico e Angiologo, Terme di Fontecchio, Città di Castello, Perugia

<sup>°°</sup> Docente di Medicina Interna, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

**Parole chiave** Camellia sinensis Greenselect fitosoma Tè verde Obesità

### INTRODUZIONE

Diversi sono stati, negli ultimi anni, i derivati vegetali standardizzati impiegati nelle terapie a finalità dimagrante (*Garcinia cambogia*, *Gymnema silvestris*, *Cola nitida*, *Orthosiphon stamineus*, *Citrus aurantium* per citarne alcuni) e diversi sono stati anche i meccanismi d'azione vantati (rispettivamente inibizione delle citrato-liasi, inibizione delle amilasi, inibizione delle fosfodiesterasi, aumento della diuresi o altro).

Difficilmente però, volutamente escludendo ogni tematica relativa alla loro sicurezza d'uso, gli estratti stessi, o i principi attivi in essi contenuti responsabili dell'azione rivendicata (idrossicitrato, flavoni glicosidati, metilxantine, ecc), si sono dimostrati, ad una più attenta analisi, sempre efficaci clinicamente. Questo forse, o almeno in parte, perché incapaci di raggiungere quelle concentrazioni plasmatiche necessarie per espletare una reale azione biologica (1-10).

Più recentemente è stato osservato che l'impiego nell'uomo di derivati catechinici, soprattutto nella forma gallata, ottenuti per via estrattiva a partire dalle parti aeree non fermentate di *Camellia sinensis* (tè verde) determina un aumento del dispendio energetico basale del 4%, a fronte di una somministrazione quotidiana di estratto contenente almeno 270 mg di epigallocatechingallato (EGCG). Questo fenomeno termogenetico è stato ad oggi investigato da molti Autori, che concordano nel rivendicare un evidente effetto clinico di riduzione del peso (11-13).

### Composizione e Attività della *Camellia sinensis*

I costituenti attivi reperibili nelle foglie non fermentate della *Camellia sinensis* corrispondono a strutture polifenoliche appartenenti alla classe dei flavanoli.

Facilmente identificabili attraverso metodiche HPLC-MS, chimicamente corrispondono a epigallocatechina, catechina, epicatechina, epigallocatechina-3-O-gallato, galocatechina-3-O-gallato, epigallo-3-O-metilgallato ed epicatechina-3-O-gallato.

Per ragioni di semplicità molto spesso tali frazioni vengono comunemente indicate come 'catechine del tè verde'. Delle 7 frazioni sopracitate, la più interessante dal punto di vista farmacologico è senza dubbio l'EGCG, tanto che molto spesso si collega l'intera attività del prodotto al contenuto in tale principio (14). Effettivamente tale sostanza, nella sua forma pura, è attualmente in studio in ambito oncologico in considerazione delle sue attività anti-angiogenetiche ed anti-metastatiche, più volte riportate in letteratura. Lo stesso dicasi per il settore della virologia.

Oltre ad avere tali proprietà potenzialmente utili, l'EGCG è anche però uno dei più potenti antiossidanti naturali che si conosca; è un buon inibitore di 5-alfa reduttasi ed è probabilmente capace di una particolare azione anti-batterica che lo rende efficace nel contrastare la crescita di *Helicobacter pylori*, come anche dei batteri responsabili dei meccanismi cariogenici.

Queste attività sono però soltanto alcune di quelle riportate in letteratura ed oggi le catechine del tè verde sono oggetto di numerose altre indagini (15-32).

(\*) **Monoselect Camellia** sviluppato da Velleja Research (Pontenure, PC) prodotto da SIIT (Trezzano S/N, MI) commercializzato da Omeopiacezza (Pontenure, PC), con Greenselect Fitosoma (fornito da Indena, MI)  
email f.dipierro@vellejaresearch.com

## CAMELLIA SINENSIS E PERDITA DI GRASSO CORPOREO

I più comuni trattamenti, naturali e non, finalizzati alla perdita di massa grassa corporea impiegano sostanze capaci, almeno in linea teorica, di ridurre l'apporto energetico (anoressizzanti, inibitori enzimatici, fibre naturali idro-leganti, ecc). Si può però cercare di ottenere lo stesso effetto attraverso l'aumento del dispendio calorico quotidiano.

Quest'ultima strada viene normalmente percorsa cercando semplicemente di incrementare l'attività fisica quotidiana, in poche parole facendo sport.

Esiste però, in linea teorica, anche un'altra strada per ottenere l'incremento del consumo calorico.

Il fenomeno della produzione del calore corporeo (termogenesi), essenzialmente legato a processi di ossidazione dei grassi, è in gran parte sotto controllo del sistema ortosimpatico.

Quest'ultimo, per il suo funzionamento, impiega in larga misura amine biogene come la nor-epinefrina. Il sistema si auto-modula poi attivando sistemi enzimatici come quello delle mono-amino-ossidasi (MAO) o delle catecol-ossi-metil-transferasi (COMT) dalla cui attività dipende l'inattivazione di quelle amine coinvolte nella trasmissione del segnale nervoso e quindi, per quanto concerne il processo termogenetico, la riduzione della capacità di termogenesi di un organismo.

Già a partire dalla fine degli anni '90, si è formulata l'ipotesi che l'impiego di sostanze, come le catechine galleate del tè non fermentato, potesse portare ad un aumento del consumo calorico attraverso un aumento della termogenesi.

In effetti Dulloo *et al* (11) nel 1999 hanno dimostrato con studi clinici che l'estratto di tè verde conduce infatti ad un aumento del consumo calorico del 4%/die. Più precisamente da quello studio controllato si è evidenziato che la somministrazione orale di 270 mg di EGCG (in forma di estratto standardizzato di tè verde) produce gli effetti seguenti, calcolati su 24 ore:

- 1 un aumento del dispendio energetico (EE) del 4%;
- 2 una riduzione del quoziente respiratorio (RQ) del 3.4%;
- 3 un aumento della ossidazione dei grassi del 35%;
- 4 un aumento della concentrazione urinaria di norepinefrina del 40%.

Il valore di EE (dispendio energetico), espresso come calorie/die, si calcola secondo l'equazione:

$$(3.9 \times \text{Vol O}_2 \text{ in mL/min} + 1.1 \times \text{Vol CO}_2 \text{ in mL/min}) \times 1.44$$

Nel valore calcolato le due uniche variabili incidenti sono i volumi di O<sub>2</sub> consumata e di CO<sub>2</sub> prodotta.

Al crescere di questi due valori corrisponde una crescita del valore di EE che, dopo somministrazione unitaria dell'estratto, è superiore del 4% rispetto al valore misurato prima della somministrazione. Il parametro di EE è il valore che indica nella sostanza l'effetto 'dimagrante' dell'estratto.

Gli altri 3 parametri indicano, in teoria, come e perché questo effetto avvenga.

Il valore di RQ (quoziente respiratorio) infatti descrive se e che tipo di catabolismo viene ad essere incrementato in seguito a somministrazione del prodotto. Il valore, numericamente, equivale a:

$$\text{CO}_2 \text{ prodotta} / \text{O}_2 \text{ consumata.}$$

Per gli zuccheri (formula base C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) i due valori relativi a carbonio ed ossigeno coincidono, quindi l'RQ = 1; per i grassi carbonio e ossigeno non si equivalgono in termini molarari (molto più carbonio che ossigeno) e quindi l'RQ = 0.7.

In condizioni di riposo o di moderato carico di lavoro il catabolismo delle proteine è praticamente nullo e quindi l'RQ specifico delle proteine (che è 0.82) non incide sul valore finale calcolato, che è invece influenzato solo dai valori provenienti dal catabolismo di grassi e zuccheri.

L'RQ globale è dato, nella specie umana, per il 60% dal valore di RQ dei grassi e per il 40% dal valore per gli zuccheri. A riposo, e senza forme di stimolazione catabolica alcuna, il valore è di 0.82. Ovviamente uno stimolo che determini un maggiore catabolismo dei grassi abbassa il valore globale di RQ in quanto sale la percentuale di valore di RQ per i grassi che contribuisce al valore finale (per esempio dal 60%, valore basale, al 70%). Infatti, il preparato somministrato oralmente determina proprio un incremento della demolizione degli acidi grassi.

La somministrazione di 270 mg di EGCG determina, come sopra riportato, un incremento nell'ossidazione (catabolismo) dei grassi del 35%.

Questo si traduce quindi in una variazione, verso il basso, del valore globale di RQ che infatti scende del 3.4%. Queste variazioni nei valori di EE, RQ e ossidazione dei grassi sono legate almeno in parte, o coesistono, con l'incremento del fenomeno termogenetico basale. Quanto detto si evince dall'incremento di escrezione urinaria di nor-epinefrina.

L'azione di questa viene normalmente arrestata, a livello di sistema orto-simpatico, dall'intervento inattivante di enzimi come MAO e/o COMT. Il lavoro di tali enzimi limita nel tempo le funzioni di questa amina biogena. La loro inibizione, al contrario, ne favorisce il ruolo termogenetico.

La loro inibizione è ipotizzabile valutando la concentrazione urinaria dell'amina stessa: cioè, in seguito ad inibizione di MAO e/o di COMT, la nor-epinefrina si deve ritrovare, aumentata, nelle urine. Ebbene, dopo somministrazione di 270 mg di

EGCG, in forma di estratto standardizzato, il valore urinario di nor-epinefrina è superiore del 40% rispetto al valore basale, evidenziando un'azione inibitoria diretta sugli enzimi deputati al suo catabolismo.

Secondo un lavoro di recentissima pubblicazione (34), inerente il meccanismo d'azione dell'EGCG, la spiegazione di tale evidenza, e cioè la concentrazione urinaria di nor-epinefrina incrementata di 40%, risiede nella forte capacità inibitoria dell'EGCG stessa nei confronti delle COMT umane. Tutte le catechine gallate del tè verde presentano questa evidente capacità inibitoria verso le COMT, ma nel caso dell'EGCG questa è molto elevata ed evidente a concentrazioni nanomolari: in particolare, l'EGCG è un inibitore non competitivo con un  $IC_{50}$  di 70 nM (33-43).

## ATTIVITÀ E BIODISPONIBILITÀ PER VIA ORALE

### Confronto tra forma libera e complessata

La somministrazione orale di polifenoli ottenuti per via estrattiva, e quindi purificati, presenta una carenza in termini di biodisponibilità, in quanto la quota di questi che realmente raggiunge la circolazione ematica è sempre e soltanto una piccola percentuale (1-20% a seconda del derivato) di quanto somministrato. Inoltre la complessazione con fosfolipidi (le cui teste polari reagiscono bene in solvente aprotico con i gruppi ossidrilici dei polifenoli) determina la formazione di complessi stabili (fitosomi) che, dopo somministrazione orale, favoriscono la biodisponibilità orale della frazione polifenolica somministrata.

Pur ammettendo che regole generali non esistono, normalmente, a parità di dosaggio, la forma fitosomiale è dalle 3 alle 5 volte più biodisponibile (valore inteso in termini di AUC) della forma non complessata (44-45). Nel caso dell'estratto di tè verde, l'evidenza è la medesima.

Somministrato infatti nel volontario sano, l'EGCG tal quale raggiunge una  $C_{max}$  a 2 ore di 0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (valore medio su 12 soggetti).

Somministrando il medesimo dosaggio di prodotto, ma in forma complessata con fosfolipidi (fitosoma), la  $C_{max}$ , sempre a 2 ore, corrisponde a 1.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (n=12).

L'AUC del prodotto in forma complessata è poi circa 3 volte l'AUC ottenuta somministrando la forma libera. Inoltre, 4 ore dopo la somministrazione della forma non complessata, l'EGCG non è quasi più rilevabile nel plasma.

Somministrando invece la forma fitosomiale, a 4 ore si ritrovano valori ancora superiori alla stessa  $C_{max}$  a 2 ore (0.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) del prodotto somministrato in forma libera (46).

## STUDIO CLINICO SU UN FORMULATO CON TÈ VERDE FITOSOMIALE IN SOGGETTI OBESI

Per ragioni di farmacocinetica, per lo sviluppo di un formulato di cui saggiare l'attività clinica, è stata impiegata la forma fitosomiale dell'estratto di tè verde. In particolare si è ricorso all'utilizzo di un preparato noto, *Greenselect Fitosoma* (Indena, Milano), per il quale erano note tutte le caratteristiche chimiche (60% catechine totali; 40% EGCG), cinetiche (sopra descritte) e tossicologiche ( $DL_{50} < 4000$  mg/kg/os). Il formulato (*Camellia Monoselect*, sviluppato da Velleja Research, Pontenure, (PC), e prodotto presso SIIT, Trezzano S/N, (MI), marchio registrato da Omeopiaccenza, Pontenure, (PC), contenente come unico ingrediente attivo *Greenselect Fitosoma* a 150 mg/compressa, è stato quindi investigato clinicamente in soggetti in sovrappeso per valori che andavano dal 20 al 40% rispetto ad un ipotetico peso-forma.

In uno studio policentrico, eseguito grazie all'opera di arruolamento svolta presso l'ambulatorio di Allergologia ed Immunologia Clinica e il Centro Polispecialistico di Ricerca, entrambi di Roma, e le Terme di Fontecchio, Città di Castello (PG), sono stati arruolati, tra il giugno 2007 e il febbraio 2008, 100 soggetti ambo sessi (44 donne e 56 uomini tra i 25 e i 60 anni d'età), suddivisi per randomizzazione in 2 gruppi da 50 soggetti ciascuno.

Un primo gruppo, denominato A, è stato sottoposto solo a dieta ipocalorica; un secondo gruppo, denominato B, alla stessa dieta ipocalorica associata a 2 compresse di *Camellia Monoselect* al giorno (corrispondenti a 300 mg/die di *Greenselect Fitosoma*). Al  $t=0$  il gruppo A (23 donne e 22 uomini) presentava un valore di peso medio di 95.086 kg (DS: 16.377), mentre per il gruppo B (21 donne e 29 uomini) il valore era di 96.142 kg (DS: 18.012). L'elevata deviazione *standard* (DS) osservabile è anche, ma non solo, legata al fatto che entrambi i gruppi presentano al loro interno sia una sottopopolazione maschile che una femminile.

Queste due sottopopolazioni presentano ovviamente pesi medi piuttosto diversi. All'arruolamento la popolazione maschile presentava una variazione di peso compresa tra 80 e 120 kg, la popolazione femminile tra 60 e 100 kg. Come si può osservare la variazione di peso all'interno della stessa sottopopolazione è piuttosto ampia e contribuisce anch'essa ad elevare il valore di DS.

Il non aver quindi voluto operare una vera e propria selezione del peso di partenza (si è solo invece lavorato arruolando soggetti in sovrappeso rispetto al proprio peso forma) e l'aver deciso di tenere insieme nei due gruppi entrambi i sessi, ha determinato un valore di DS così elevato.

Queste due scelte hanno però permesso l'elabora-

zione di un dato più veritiero e quindi più corrispondente alla realtà di distribuzione gaussiana dei pesi in una popolazione di obesi.

Ai soggetti è stato eliminato qualunque altro trattamento al di fuori di quello previsto dal protocollo stabilito. I soggetti di entrambi i gruppi sono stati mantenuti in regime dietetico controllato per tutta la durata dello studio. La dieta ipocalorica stabilita era normoproteica e corrispondeva a 1850 Kcal/die per gli uomini e a 1350 Kcal/die per le donne.

Il protocollo stabilito mirava quindi essenzialmente a valutare l'impatto del trattamento, a base di *Camellia Monoselect*, su un regime ipocalorico consolidato. In parole più semplici il protocollo mirava ad evidenziare se e per quali valori il prodotto determinava un ulteriore calo del peso corporeo rispetto a quello determinato di suo da un regime ipocalorico controllato.

Dopo 45 e dopo 90 giorni di terapia su tutti i 100 soggetti è stata rilevata la variazione di peso. Esclusivamente al t=0 e a 90 giorni, e solo sui soggetti che ne avevano dato assenso, sono stati misurati inoltre i seguenti parametri: *Body Mass Index* (BMI), circonferenza vita (WL), colesterolo totale (TC), glicemia basale (BG), trigliceridi totali (TT).

#### Risultati dello studio

Dopo 45 giorni di studio il gruppo A, che al t=0 presentava un peso medio di 95.086 kg, aveva un peso medio di 93.138 kg; per il gruppo B, che al t=0 presentava un peso medio di 96.142 kg, il valore misurato a 45 giorni era 90.128 kg (Tab 1).

L'analisi statistica dei dati (*unpaired t test*) non rilevava alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, sia al t=0 che al t=45, mentre era altamente significativa (p= 0.0089) al t=90, dove per il gruppo A veniva rilevato un peso medio di 90.490 kg e per il gruppo B un peso medio di 82.298 kg.

L'analisi dei parametri non plasmatici (BMI e WL) eseguita sui 2 gruppi (Tab 2A e 2B), valutati a t=90 vs t=0, ha mostrato per il gruppo A, una riduzione del 5% del BMI e del 5% della WL, mentre per il Gruppo B la riduzione era aumentata, in maniera

**Tabella 2A** Variazione percentuale (vs t=0) di *Body Mass Index* (BMI) dopo 90 giorni di trattamento con: A, solo dieta ipocalorica; B, dieta ipocalorica associata a trattamento con un formulato (*Camellia Monoselect*) a base di *Greenselect Fitosoma* (150 mg, 2 volte al giorno)

n°	Gruppo	BMI (%)
30	A	-5
30	B	-12*

\*p<0.001 vs gruppo A

°15 soggetti maschi e 15 femmine per gruppo

**Tabella 1** Variazione di peso (Media ± DS) di soggetti sovrappeso dopo 45 e 90 giorni di trattamento con: A, solo dieta ipocalorica; B, dieta ipocalorica associata a trattamento con un formulato (*Camellia Monoselect*) a base di *Greenselect Fitosoma* (150 mg, 2 volte al giorno)

n	Gruppo	Peso		
		t=0	t=45	t=90
50	A	95.086 ± 16.377	93.138 ± 15.977	90.490 ± 15.388
50	B	96.142 ± 18.012	90.128 ± 16.651	82.298 ± 15.326*

\*p<0.001 vs gruppo A a t=90

statisticamente significativa, del 12% per il parametro BMI, del 10% per il parametro WL, crescita indicativa ma comunque non statisticamente significativa.

Lo scorporo dei dati ottenuti sulla sola popolazione maschile (Tab 2B) evidenziava invece un effetto statisticamente significativo: se nel gruppo A il parametro WLM scendeva del 7%, nel gruppo B scendeva del 14%.

Questo dato, e cioè la differenza tra WLa e WLM, è probabilmente attribuibile ad una diversa localizzazione anatomica dei tessuti adiposi, maggiormente concentrati, nell'obeso di sesso maschile rispetto all'obeso di sesso femminile, nell'area addominale.

Per quanto concerne le valutazioni biochimiche (Tab 3), eseguite su 30 soggetti per gruppo (equamente suddivisi tra i due sessi), colesterolo totale, glicemia basale e trigliceridi totali, sono risultati diminuiti per il Gruppo A rispettivamente del 10, 8 e 20%, mentre per il Gruppo B rispettivamente del 25, 10 e 33%: la diminuzione del colesterolo totale e dei trigliceridi totali era statisticamente significativa vs gruppo A.

## CONCLUSIONE

Oggetto dello studio qui presentato è stata la valutazione clinica dell'azione anti-obesità di un formulato monocomponente (*Camellia Monoselect*) caratte-

**Tabella 2B** Variazione percentuale (vs t=0) di circonferenza vita (WL) dopo 90 giorni di trattamento con: A, solo dieta ipocalorica; B, dieta ipocalorica associata a trattamento con un formulato (*Camellia Monoselect*) a base di *Greenselect Fitosoma* (150 mg, 2 volte al giorno) su tutti i soggetti (WLa, a=all) e sui soli soggetti di sesso maschile (WLM, m=maschi)

Gruppo	n	WLa (%)	n	WLM(%)
A	50	-5	22	-7
B	50	-10	29	-14*

\*p<0.01 vs gruppo A

**Tabella 3** Variazione percentuale (vs t=0) di colesterolo totale (CT), glicemia basale (GB) e trigliceridi totali (TT) dopo 90 giorni di trattamento con: A, solo dieta ipocalorica; B, dieta ipocalorica associata a trattamento con un formulato (Camellia Monoselect) a base di Greenselect Fitosoma (150 mg, 2 volte al giorno)

n°	Gruppo	CT (%)	GB (%)	TT (%)
30	A	-10	-8	-20
30	B	-25*	-10	-33*

\*p<0.001 vs gruppo A  
°15 soggetti maschi e 15 femmine per gruppo

rizzato dalla presenza di un estratto standardizzato di tè verde reso altamente biodisponibile per via orale da una procedura di complessazione con fosfolipidi a funzione carrier (Greenselect Fitosoma). Mediante tale procedura un derivato estrattivo particolarmente ricco in frazioni polifenoliche può essere fatto interagire, in solvente aprotico, con una matrice fosfolipidica altamente purificata.

Da tale interazione può generarsi un complesso caratterizzato da una elevata biodisponibilità della matrice polifenolica che, dopo somministrazione orale del complesso, noto quindi come fitosoma, si concentra nel plasma per valori di AUC da 3 a 5 volte maggiori di quelli che si rilevano, a parità di dosaggio impiegato, dopo somministrazione della sola matrice polifenolica non complessata.

L'ingrediente attivo scelto e testato, in virtù del suo alto contenuto in frazioni catechiniche gallate e in virtù della sua forma fitosomiale, si pone come valido strumento innovativo se impiegato nelle terapie finalizzate alla perdita di massa grassa corporea.

Come dimostrano chiaramente i risultati ottenuti, la somministrazione del preparato a 150 mg per 2 volte al giorno, associata ad una dieta ipocalorica e normoproteica, parametrata in base al sesso e al peso di partenza, evidenzia un chiaro effetto di riduzione del peso altamente significativo dopo 90 giorni di trattamento.

Il preparato, associato al regime ipocalorico, determina infatti la riduzione media di circa 14 kg di peso corporeo, dove la sola dieta produce una riduzione di circa 5 kg.

Va ovviamente considerata la possibilità che, non trattandosi di pazienti ospedalizzati, l'attenzione, la cura e il rispetto della dieta ipocalorica domiciliare assegnata possa aver generato una più stretta osservanza nei soggetti ai quali, oltre alla dieta, veniva assegnato un trattamento farmacologico nelle cui evidenti intenzioni c'era la possibilità di potenziare l'effetto dimagrante legato al semplice approccio dietetico.

E' pur vero che ai soggetti, e nel 90% dei casi questo è stato rispettato, è stato chiesto di annotare quoti-

dianamente l'avvenuto rispetto della dieta ipocalorica impostata.

E tali note dimostrano pari stretta osservanza ai regimi ipocalorici assegnati in entrambi i gruppi.

Il trattamento con il *Camellia Monoselect* determina l'evidente calo ponderale andando ad incidere maggiormente sulla componente adiposa del soggetto. Nei trattati (Gruppo B) è infatti particolarmente evidente un netto miglioramento del rapporto massa magra/massa grassa (misurato come BMI).

Questo infatti, ridotto del 5% dalla sola dieta ipocalorica, si riduce del 12% nei soggetti trattati. Allo stesso modo, nei soggetti di sesso maschile, la circonferenza in vita si riduce del 14% (vs 7% del gruppo con sola dieta ipocalorica).

Quest'ultimo dato si ottiene scorporando i dati ottenuti nei soggetti di sesso maschile dai dati ottenuti nei soggetti di sesso femminile (Gruppo A: -3%; Gruppo B: -6%).

Senza lo scorporo dei risultati la riduzione del parametro WL perde di significatività statistica (Gruppo A: -5%; Gruppo B: -10%) in virtù di una diversa localizzazione adiposa nei 2 sessi.

Nel maschio questa è particolarmente concentrata nell'area addominale e quindi il valore di WL risente in maniera sensibile del calo del peso corporeo. Nel sesso femminile, dove spesso la localizzazione adiposa è più evidente nella porzione inferiore del corpo, il decremento di WL risente evidentemente di meno della riduzione di peso corporeo.

Il trattamento genera infine anche un miglior quadro biochimico, influenzando positivamente anche colesterolo e trigliceridi.

Considerando quindi:

- la sua azione biologica e clinica sulla riduzione del peso corporeo e dei valori di BMI, WL e quadro lipidico,
  - le sue proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche (valori elevati per  $C_{max}$  e AUC),
  - il suo elevato profilo di sicurezza ( $DL_{50} < 4000$  mg/kg/os),
  - le chiare evidenze biochimiche riportate in letteratura capaci di spiegare il meccanismo d'azione del preparato (inibizione delle COMT con  $IC_{50}$  uguale a 70 nM per EGCG, aumento del 4% dell'EE, riduzione del 3.4% di RQ, incremento del catabolismo dei grassi del 35%, incremento dell'escrezione urinaria di nor-epinefrina del 40%),
- il preparato, seppur in via preliminare, si pone come strumento sicuro ed efficace se impiegato nelle terapie finalizzate alla perdita di massa grassa corporea.

Ulteriori valutazioni finalizzate ad una migliore comprensione del quadro lipidico (HDL, LDL, LDL ossidate, IDL, etc) associato ad uno studio su altri marker biochimici importanti per la comprensione del fenomeno 'obesità' (leptina) dovranno essere implementate.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 **Preuss HG, Rao CV, Garis R, Bramble JD, Ohia SE, Bagchi M, Bagchi D (2004)**  
An overview of the safety and efficacy of a novel, natural(-)-hydroxycitric acid extract (HCA-SX) for weight management *J Med* 35(1-6) 33-48 (Review)
- 2 **Downs BW, Bagchi M, Subbaraju GV, Shara MA et al (2005)**  
Bioefficacy of a novel calcium-potassium salt of (-)-hydroxycitric acid  
*Mutat Res* 11:579(1-2) 149-162
- 3 **Jena BS, Jayaprakasha GK, Singh RP, Sakariah KK (2002)**  
Chemistry and biochemistry of (-)-hydroxycitric acid from *Garcinia*  
*J Agric Food Chem* 2;50(1) 10-22
- 4 **Mattes RD, Bormann L (2000)**  
Effects of (-)-hydroxycitric acid on appetitive variables  
*Physiol Behav.* 1-15;71(1-2) 87-94
- 5 **Heymsfield SB, Allison DB, Vasselli JR, Pietrobelli A, Greenfield D, Nunez C (1998)**  
*Garcinia cambogia* (hydroxycitric acid) as a potential antiobesity agent: a randomized controlled trial  
*JAMA.* 11;280(18) 1596-600
- 6 **Min B, McBride BF, Kardas MJ, Ismaili A, Sinha V, Kluger J, White CM (2005)**  
Electrocardiographic effects of an Ephedra-Free, multicomponent weight-loss supplement in healthy volunteers  
*Pharmacotherapy* 25(5) 654-659
- 7 **Pittler MH, Schmidt K, Ernst E (2005)**  
Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review  
*Obes Rev* 6(2) 93-111 (Review)
- 8 **Joyal SV (2004)**  
A perspective on the current strategies for the treatment of obesity  
*Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 3(5) 341-356
- 9 **Pittler MH, Ernst E (2004)**  
Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review  
*Am J Clin Nutr* 79(4) 529-536
- 10 **Lenz TL, Hamilton WR (2004)**  
Supplemental products used for weight loss  
*J Am Pharm Assoc* 44(1) 59-67
- 11 **Dulloo J et al (1999)**  
Efficacy of green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans  
*Am J Clin Nutr* 70 1040-1045
- 12 **Wolfram M et al (2006)**  
Anti-obesity effects of green tea: from beside to bench  
*Mol Nutr Food Res* 50 176-187
- 13 **Shixian Q, VanCrey B, Shi J, Kakuda Y, Jiang Y (2006)**  
Green tea extract thermogenesis-induced weight loss by epigallocatechin gallate inhibition of catechol-O-methyltransferase  
*J Med Food* 9(4) 451-458
- 14 **Nagle DG, Ferreira D, Zhou YD (2006)**  
Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives  
*Phytochemistry* 67(17) 1849-1855
- 15 **Chen D, Milacic V, Chen MS, Wan SB, Lam WH et al (2008)**  
Tea polyphenols, their biological effects and potential molecular targets  
*Histol Histopathol* 23(4) 487-496
- 16 **Wolfram S (2007)**  
Effects of green tea and EGCG on cardiovascular and metabolic health  
*J Am Coll Nutr* 26(4) 373S-388S
- 17 **Basu A, Lucas EA (2007)**  
Mechanisms and effects of green tea on cardiovascular health  
*Nutr Rev* 65(8 Pt 1) 361-375
- 18 **Carlson JR, Bauer BA, Vincent A, Limburg PJ, Wilson T (2007)**  
Reading the tea leaves: anticarcinogenic properties of (-)-epigallocatechin-3-gallate  
*Mayo Clin Proc* 82(6) 725-732
- 19 **Kumar N, Shibata D, Helm J, Coppola D, Malafa M (2007)**  
Green tea polyphenols in the prevention of colon cancer  
*Front Biosci* 1(12) 2309-2315
- 20 **Stuart EC, Scandlyn MJ, Rosengren RJ (2006)**  
Role of epigallocatechin gallate (EGCG) in the treatment of breast and prostate cancer  
*Life Sci* 17;79(25) 2329-2336
- 21 **Nagle DG, Ferreira D, Zhou YD (2006)**  
Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives  
*Phytochemistry* 67(17) 1849-1855
- 22 **Khan N, Afaq F, Saleem M, Ahmad N, Mukhtar H (2006)**  
Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate  
*Cancer Res* 1;66(5) 2500-2505
- 23 **Dulak J (2005)**  
Nutraceuticals as anti-angiogenic agents: hopes and reality  
*J Physiol Pharmacol* 56(Suppl 1) 51-67
- 24 **Chen D, Daniel KG, Kuhn DJ, Kazi A, Bhuiyan M (2004)**  
Green tea and tea polyphenols in cancer prevention  
*Front Biosci* 1(9:26) 18-31
- 25 **Moyers SB, Kumar NB (2004)**  
Green tea polyphenols and cancer chemoprevention: multiple mechanisms and endpoints for phase II trials  
*Nutr Rev* 62(5) 204-211
- 26 **Einspahr JG, Bowden GT, Alberts DS (2003)**  
Skin cancer chemoprevention: strategies to save our skin  
*Recent Results Cancer Res* 163 151-64
- 27 **Katiyar SK (2003)**  
Skin photoprotection by green tea: antioxidant and immunomodulatory effects  
*Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 3(3) 234-242
- 28 **Adhami VM, Ahmad N, Mukhtar H (2003)**  
Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention  
*J Nutr* 133(7 Suppl) 2417S-2424S
- 29 **Fujiki H, Suganuma M, Okabe S, Kurusu M et al (2002)**  
Involvement of TNF-alpha changes in human cancer development, prevention and palliative care  
*Mech Ageing Dev* 123(12) 1655-1663
- 30 **Jung YD, Ellis LM (2001)**  
Inhibition of tumour invasion and angiogenesis by epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea  
*Int J Exp Pathol* 82(6) 309-316

- 31 **Tosetti F, Ferrari N, De Flora S, Albini A (2002)**  
Angioprevention: angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents  
*FASEB J* 16(1) 2-14
- 32 **Stratton SP, Dorr RT, Alberts DS (2000)**  
The state-of-the-art in chemoprevention of skin cancer  
*Eur J Cancer* 36(10) 1292-1297
- 33 **Hoffman JR, Kang J, Ratamess NA, Jennings PF, Mangine G, Faigenbaum AD (2006)**  
Thermogenic effect from nutritionally enriched coffee consumption  
*J Int Soc Sports Nutr* 5(3) 35-41
- 34 **Smeets AJ, Soenen S, Luscombe-Marsh ND, Ueland O, Westerterp-Plantenga MS (2008)**  
Energy expenditure, satiety, and plasma ghrelin, glucagon-like peptide 1, and peptide tyrosine-tyrosine concentrations following a single high-protein lunch  
*J Nutr* 138(4) 698-702
- 35 **van Baak MA (2008)**  
Meal-induced activation of the sympathetic nervous system and its cardiovascular and thermogenic effects in man  
*Physiol Behav* 23;94(2) 178-186
- 36 **Monda M, Viggiano A, Viggiano A, Mondola R, Viggiano E et al (2008)**  
Olanzapine blocks the sympathetic and hyperthermic reactions due to cerebral injection of orexin A  
*Peptides* 29(1) 120-126
- 37 **Belza A, Toubro S, Astrup A (2007)**  
The effect of caffeine, green tea and tyrosine on thermogenesis and energy intake  
*Eur J Clin Nutr* 19 (3) 14-17
- 38 **Hermsdorff HH, Volp AC, Bressan J (2007)**  
Macronutrient profile affects diet-induced thermogenesis and energy intake  
*Arch Latinoam Nutr* 57(1) 33-42
- 39 **Seevaratnam N, Bennett AJ, Webber J, Macdonald IA (2007)**  
The effects of underfeeding on whole-body carbohydrate partitioning, thermogenesis and uncoupling protein 3 expression in human skeletal muscle  
*Diabetes Obes Metab* 9(5) 669-678
- 40 **Claessens M, Calame W, Siemensma AD, Saris WH, et al (2007)**  
The thermogenic and metabolic effects of protein hydrolysate with or without a carbohydrate load in healthy male subjects  
*Metabolism* 56(8) 1051-1059
- 41 **Shin KO, Moritani T (2007)**  
The combined effects of capsaicin, green tea extract and chicken essence tablets on human autonomic nervous system activity  
*J Nutr Sci Vitaminol* 53(2) 145-152
- 42 **Moon HS, Lee HG, Choi YJ, Kim TG, Cho CS (2007)**  
Proposed mechanisms of (-)-epigallocatechin-3-gallate for anti-obesity  
*Chem Biol Interact* 25;167(2) 85-98
- 43 **Zhu W et al (2008)**  
Molecular modelling study of the mechanism of high potency inhibition of COMT by EGCG  
*Xenobiotica* 38(2) 130-146
- 44 **Filburn CR, Kettenacker R, Griffin DW (2007)**  
Bioavailability of a silybin-phosphatidylcholine complex in dogs  
*J Vet Pharmacol Ther* 30(2) 132-138
- 45 **Giacomelli S, Gallo D, Apollonio P, Ferlini C, Distefano M, Morazzoni P, Riva A, Bombardelli E et al (2002)**  
Silybin and its bioavailable phospholipid complex (IdB 1016) potentiate *in vitro* and *in vivo* the activity of cisplatin  
*Life Sci* 8;70(12) 1447-1459
- 46 **Pietta PG (1998)**  
Relationship between rate and extent of catechin absorption and plasma antioxidant status  
*Biochem Mol Biol Int* 46(5) 895-903

