

# Peperoncino: il caso della sdr metabolica

Dr Carlo Pedrolli

UOS Dietetica e Nutrizione Clinica

Ospedale S. Chiara

TRENTO

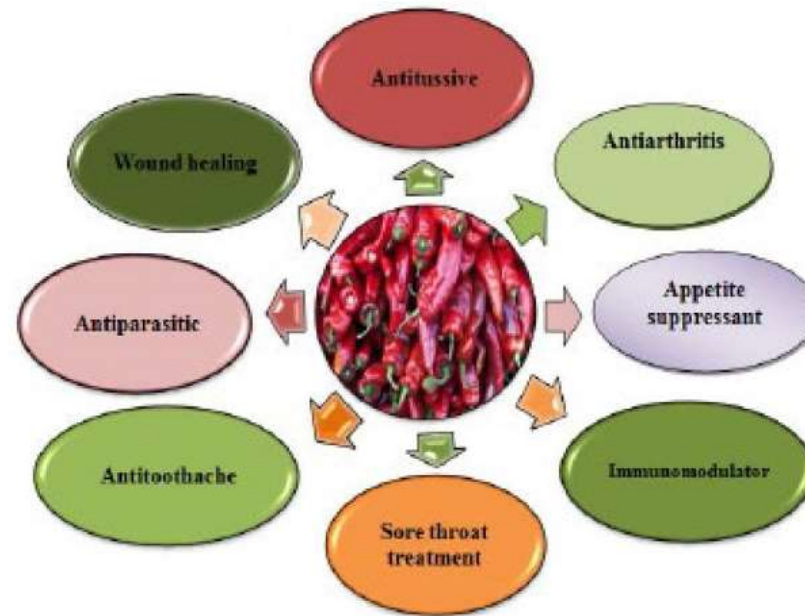
[carlo.pedrolli@apss.tn.it](mailto:carlo.pedrolli@apss.tn.it)

- Peperoncino (rosso) [Red pepper], ha il nome scientifico di *Capsicum annuum*, appartiene alla famiglia delle Solanacee. Con il nome «peperoncino» si intendono varietà diverse che hanno anche dei nomi «comuni».

# Peperoncino: impieghi clinici disparati

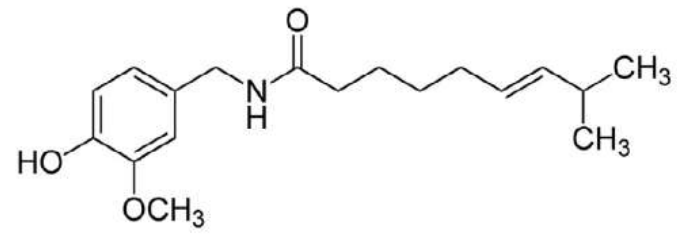
- Oltre all'utilizzo dei frutti del capsicum come additivo alimentare, nella medicina tradizionale è stato usato per la terapia della tosse, dei dolori dentari, della faringodinia ("mal di gola"), infezioni parassitarie, malattie reumatiche e i loro dolori, guarigione delle ferite ma viene utilizzato anche come antisettico, stimolatore dell'appetito, antiossidante e immunomodulatore (Figura 1). Si ipotizzano effetti antibatterici e anti-tumorali
- Il peperoncino è utilizzato come farmaco nella dispepsia atonica e nella flatulenza grazie al suo effetto di aumento della motilità dell'antro gastrico, del duodeno, del digiuno prossimale e del colon. Può anche stimolare la secrezione delle ghiandole parietali, della pepsina e degli acidi biliari. I vari tipi di peperoncino si crede proteggano dalle principali alterazioni GI, quali la dispepsia, la perdita di appetito, il reflusso GE e l'ulcera gastrica attraverso numerosi meccanismi come per es. la riduzione del tempo di transito (o di permanenza) del cibo all'interno del tratto GI e anche effetti anti helicobacter Pylori. Inoltre le foglie di peperoncino hanno attività antiossidante

# Effetti tradizionali del peperoncino

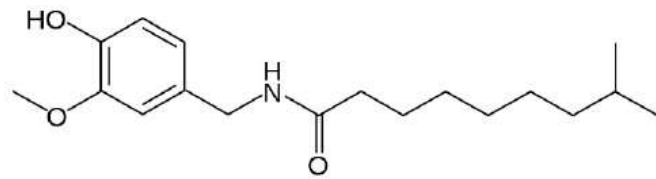


**Figure 1.** Schematic description of traditional effects of *Capsicum annuum*

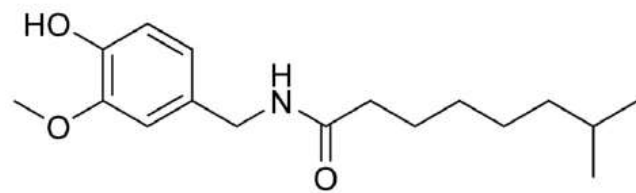
- Il peperoncino contiene capsacinoidi che comprendono la capsaicina, la deidrocapsaicina, la noridrocapsaicina ed altri composti



**Capsaicin**



**Dihydrocapsaicin**



**Nordihydrocapsaicin**

- La capsaicina, derivato lipo-solubile dell'acido omovanillico e principale ingrediente attivo nei frutti di capsico, è responsabile per la sensazione di calore alla lingua ed è utilizzato per la terapia di patologia infiammatorie come la psoriasi e la AR, la neuropatia diabetica, la nevralgia post herpetica, la cefalea « a grappolo», la sdr post mastectomia, la distrofia riflessa simpatica, il prurito da dermatite o eczema, la nausea e il vomito post – operatori, la iperattività vescicale, i calcoli, l'anoressia, le emorroidi, la congestione epatica, le tossinfezioni alimentari cibo correlate come la Lysteria Monocytogenes, la Salmonella typhimurium, e il Bacillus Cereus, la tonsillite, la rinite e la fibromialgia
- E' anche usata come agente pesticida, analgesico, anti-obesogeno, anti-ipertensivo, antiaritmico, anti-ischemico e gastro-protettivo. Può stimolare la produzione di saliva e di enzimi digestivi pancreatici, e intestinali; può anche stimolare la crescita dei capelli nella alopecia areata. Alla capsaicina si attribuiscono attività anticoagulanti, prevenzione della polmonite da aspirazione, la protezione delle giunzioni neuro-muscolari dalla neurotoxina A del Cl. Botulinum e anche un miglioramento della funzione cognitiva
- Applicata a livello topico la capsaicina è usata nell'emicrania, neuralgia del trigemino, herpes Zoster, dolore cronico muscolo-scheletrico e malattie della pelle

# Ma cos'è la sdr metabolica?

- E' una situazione clinica in cui coesistono ipertensione arteriosa, obesità, dislipidemia e diabete e che comporta un importante aumento sia del rischio cardiovascolare che della mortalità
- I criteri che la definiscono secondo la IFD (International Diabetes Federation), sono la presenza di una obesità «centrale» (circ. della vita  $\geq 94$  cm per i maschi e  $\geq 80$  cm per le donne) e almeno due delle seguenti condizioni: trigliceridi  $\geq 150$  mg/dl , HDL colesterolo  $< 40$  mg/dl (maschi), e  $< 50$  mg/dl (donne), pressione sistolica  $\geq 130$  mmHg o diastolica  $\geq 85$  mmHg, e glicemia a digiuno  $> 100$  mg/dl



# Perché scegliere l'attività del peperoncino proprio nella sdr metabolica?

- Perché è una condizione che racchiude le principali malattie che in modo diverso portano alla stessa conclusione: un importante aumento del rischio cardio – vascolare!!

# Effetti del peperoncino su profilo lipidico

- La dislipidemia è considerata il maggiore fattore di rischio per malattia cardio-vascolare, che è una delle principali cause di mortalità nel mondo.
- Numerosi studi dimostrano che il peperoncino e il suo principale costituente, la capsaicina, possono diminuire il colesterolo totale, i TG, le low-density lipoproteins (LDL) e aumentare le cosiddette high-density lipoproteins (HDL).
- L'effetto ipolipemizzante del peperoncino potrebbe essere legato a numerosi fattori fra i quali l'attivazione del PPAR $\alpha$  (recettore  $\alpha$  attivato dal proliferatore perossisomale), alla riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo e aumento della secrezione nella secrezione nelle feci di colesterolo e sali biliari

**Table 1.** Summary of the effects of *Capsicum annuum* and capsaicin on lipid profile

Study design	Constituents	Results	Ref
<i>In vivo</i> , rats (high fat diet)	capsaicin (0.015%) for 8 weeks	↓TG	(29)
<i>In vivo</i> , male Wistar rats	red pepper (200 mg/kg aqueous extract) for 4 weeks	↑HDL-C ↓TG,TC, LDL-C, atherogenic index	(31)
<i>In vivo</i> , rabbits	diet including 1% red pepper powder supplement for 12 months	↓CETP,TC,TG,LDL-C,VLDL-TG, atherogenic index ↑fecal TG excretion	(32)
<i>In vivo</i> , rabbits (0.5% cholesterol diet)	8 mg capsaicin/rabbit (intubation) for 35 days	↓plasma cholesterol, TG ↓total cholesterol/HDL cholesterol	(28)
<i>In vivo</i> , rats (normal and hypercholesterolemic diet)	0.05% capsaicin for 8 weeks	↓liver TG in normal and hypercholesterolemic rats ↓hepatic cholesterol in normal rats ↓hepatic and blood peroxides in hypercholesterolemic rats	(33)
<i>In vivo</i> , male Wistar diabetic rats	pepper-mixed pelleted food at a ratio of 1/15 for 4 weeks	↓ TG	(42)
<i>In vivo</i> , birds (0.2% cholesterol diet)	capsaicin and dihydrocapsaicin orally (4mg per birds) for 6 weeks	↓ VLDL-C ↑HDL-C	(28)
<i>In vitro</i> , NIH-3T3 cells	six different extracts of chili pepper, dry powder (100mg)	↑HDL ↓TG	(27)
Human	FRPP pills for 12 weeks	↓TC and LDL or no changes cholesterol modulation	(34)
Human, hyperlipidemic subjects	kochujang pill (34.5 g/d) for 12 weeks	↓TC, LDL-C	(35)

# Effetti sull'ipertensione arteriosa

- Il peperoncino e il suo principale componente la capsaicina, esercitano il loro effetto anti- ipertensivo tramite vari meccanismi tra i quali il rilascio di neuropeptidi vasodilatatori tramite l'attivazione del TRPV1, stimolando la natriuresi e la diuresi, tramite una attività a tipo enzima convertente l'angiotensina e una inibizione dei canali di tipo L  $\text{Ca}^{++}$  dipendenti nelle cellule muscolari lisce

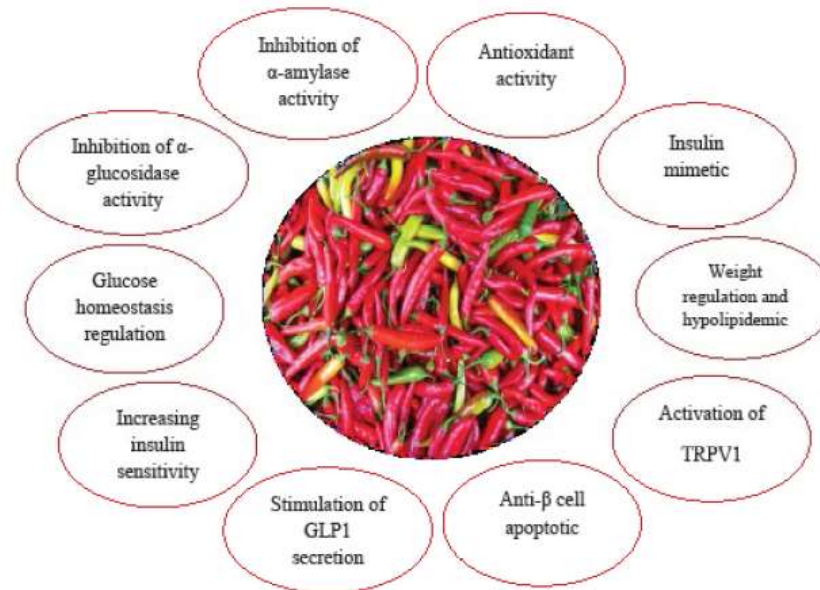
**Table 3.** Summary of the effects of *Capsicum annum* and capsaicin on high blood pressure

Study design	Constituents	Results	Ref
<i>In vivo</i> , hypertensive and normotensive rats	capsaicin (5 mg/ml)	↓ mean systemic arterial blood pressure in hypertensive and normotensive rats ↓ sensitivity to angiotensin-2 and norepinephrine in normotensive rats	(50)
<i>In vivo</i> , ganglion-blocked guinea pigs	red pepper	release of hypotensive peptides such as substance P and CGRP	(51, 52)
<i>In vivo</i> , urethane-anaesthetized rats	microinjection of capsaicin into the NTS	hypotensive and bradycardiac effect	(53)
<i>In vivo</i> , prenatally malnourished rats	capsaicin (Single dose of 50 mg/kg) on second day of postnatal life	inhibited the elevation of arterial blood pressure	(55)
<i>In vivo</i> , hypertensive rats	capsaicin (15 mg/kg) for 7 months	↓ systolic blood pressure at 4th month	(57)
<i>In vivo</i> , genetically hypertensive rats	capsaicin (Long-term and short-term treatment)	improvement of endothelium-dependent relaxation in long-term increased plasma CGRP level in short-term	(40)
<i>In vitro</i>	red pepper	Inhibit ACE activity	(43, 60)
Human, hypertensive patients with alopecia	coadministration of isoflavone and capsaicin	↓ systolic and diastolic blood pressure	(40)

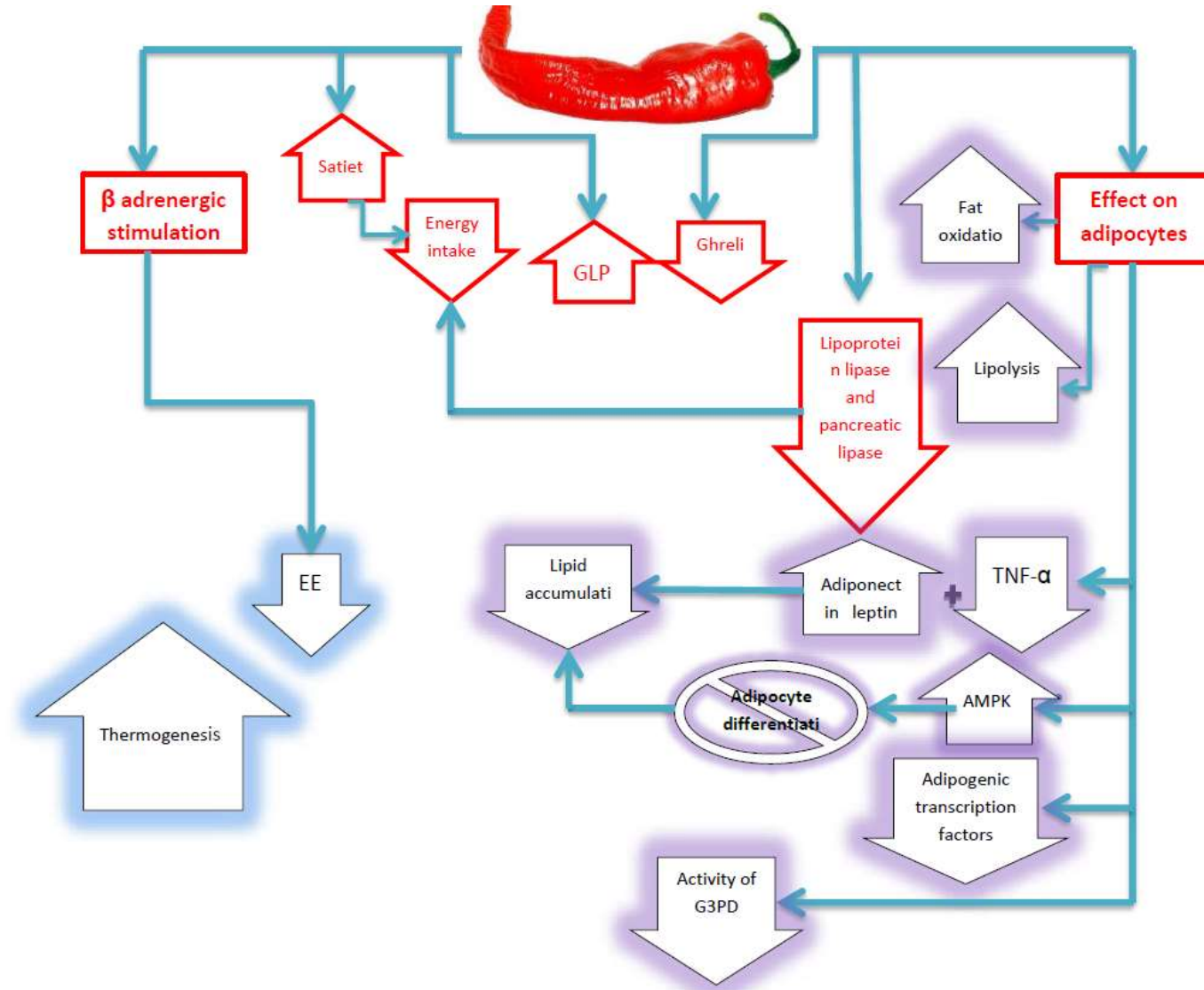
CGRP: calcitonin gene related peptide; NTS: nucleus tractus solitarii; ACE: angiotensin converting enzyme

# Effetto sulla iperglicemia

- *Capsicum annum* ha dimostrato avere un effetto antidiabetico tramite svariati meccanismi che comprendono l'inibizione dell'attività  $\alpha$ -amilasica e  $\alpha$ -glucosidasica (enzimi che possono idrolizzare i polisaccaridi in glucosio), attività anti-ossidante, effetto insulino-mimetico o secretagogo, riduzione del peso ed effetto ipolipemizzante, attivazione del recettore transitorio vanillinico sottotipo 1 (TRPV1), che porta ad un miglioramento della resistenza insulinica, soppressione dell'infiammazione, regolazione dell'omeostasi del glucosio, aumento della sensibilità insulinica nei tessuti periferici, stimolazione della secrezione del GLP1 (glucagon-like peptide-1), miglioramento della tolleranza glucidica, protezione delle  $\beta$ -cellule dall'apoptosi, e riduzione del rapporto glicemia a digiuno/livelli insulinici come espressione di regolazione della codifica genica per le adipokine (Figure 3).



**Figure 3.** Schematic description showing the mechanisms of *Capsicum annuum* antidiabetic effects GLP1: glucagon-like peptide-1; TRPV1: transient receptor potential vanilloid subtype 1



**Figure 4.** Schematic description showing the mechanisms of *Capsicum annuum* and capsaicin antidiabetic effects.



**Table 1.** Summary of the effects of *Capsicum annuum* and capsaicin on lipid profile

Study design	Constituents	Results	Ref
<i>In vivo</i> , diabetic rats	dietary capsaicin	↑ insulin sensitivity during hyperglycemic states	(40)
<i>In vivo</i> , diabetic mice	dietary capsaicin	stimulating GLP1 secretion	(40)
<i>In vivo</i> , db/db mice	chronic dietary capsaicin	↓ blood glucose levels ameliorated glucose homeostasis	(40)
<i>In vivo</i> , alloxan induced diabetic rats (high fat diet)	capsaicin (0.015%) for 4 Weeks	↓ serum levels of glucose ↓ serum levels of cholesterol ↓ serum levels of TG	(41)
<i>In vivo</i> , male Wistar rats	pepper-mixed pelleted food at a ratio of 1/15 for two weeks	↓ serum glucose level in pepper-treated diabetic group	(42)
Human, randomized cross-over intervention study	chili meal for 4 weeks	postprandial increase in plasma glucose level in CAC group < BAB group	(44)
Human	capsaicin (single meal)	↑ postprandial plasma GLP1 ↓ postprandial plasma ghrelin	(40)
Human, randomized double-blind placebo-controlled trial on pregnant women with GDM	capsaicin (5mg/dl) for 4 weeks	↓ postprandial hyperglycemia and hyperinsulinemia	(45)
Human, healthy subjects	capsaicin	↑ glucose absorption from gastrointestinal tract ↑ glucagon release were increased	(40)

TG: triglyceride; HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol; TC: total cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol; CETP: cholesteryl ester transfer protein; VLDL: very low density lipoprotein; FRPP: fermented red pepper paste

# Effetto sull'obesità

- Molti studi hanno riportato che il peperoncino ha dimostrato effetto anti-obesigeno tramite svariati meccanismi fra i quali la termogenesi, la sazietà, l'ossidazione dei grassi, l'aumento della spesa energetica, la riduzione dell'intake energetico, la prevenzione dell'adipogenesi, la limitazione dell'attività della lipoprotein lipasi e della lipasi pancreatica, la stimolazione della lipolisi nel tessuto adiposo, la inibizione della differenziazione degli adipociti e la modulazione del rilascio delle adipokine da parte del tessuto adiposo.
- Per esempio, in studi animali, la capsaicina ha dimostrato effetto anti-obesigeno tramite la inibizione della rigenerazione delle cellule adipose "bianche" e restringendo la attività della lipoprotein lipasi

**Table 4.** Summary of the effects of *Capsicum annuum* and capsaicin on obesity

Study design	Constituents	Results	Ref
<i>In vivo</i> , rodents	diet containing 0.014% capsaicin	↓ visceral fat weight	(73)
<i>In vivo</i> , rats	capsaicin (addition to HFD and HCD)	↓ weight of perineal adipose tissue ↓ weight of the epididymal adipose tissue	(74)
<i>In vivo</i> , obese rats	chitosan-capsaicin microsphere (3382 mg/kg/d) for 5 weeks	ability to control body weight > orlistat (75 mg/kg/d) ↓ weight gain	(75)
<i>In vivo</i> , mice (fed HFD)	0.075% capsaicin (topical application)	↓ visceral fat ↓ lipid accumulation in mesenteric adipose tissue	(77)
<i>In vitro</i> , 3T3-L1 cells	capsaicin (2 mg/kg)	↑ insulin sensitivity prevent adipogenesis up-regulate adiponectin expression	(68)
<i>In vitro</i> , 3T3-L1 cells	methanolic extract of <i>C. annuum</i> (50-100-200 µg/ml)	↓ activity of G3PD	(64, 65)
<i>In vitro</i> , 3T3-L1 cells	capsaicin	inhibit the differentiation of adipocytes	(71)
<i>In vitro</i>	hot pepper seed extract (50-100-200 µg/ml)	↓ lipid accumulation in the adipocyte	(49)
Human, healthy Japanese females	red pepper (added to breakfast)	↓ protein and fat intakes at lunch time	(74)
Human, healthy Caucasian males	red pepper (used as appetizer)	↓ carbohydrate and energy intakes at lunch time	(74)
Human, Japanese female	red pepper (added to high-fat meals)	↑ BAT thermogenesis ↑ lipid oxidation	(81)
Human, healthy men and women	combination of capsaicin and green tea for 6 weeks	↓ energy intake in positive energy balance ↑ satiety in negative energy balance	(67)
Human, a single blind, randomized, crossover study	lunch consist of capsaicin	↑ plasma GLP1 ↓ plasma ghrelin	(83)
Human, clinical trial	capsaicinoids (6 mg/day) for 12 weeks	↓ abdominal fat	(65)

HFD: high fat diet; HCD: high carbohydrate diet; G3PD: glycerol 3 phosphate dehydrogenase; BAT: brown adipose tissue; GLP1: glucagon-like peptide-1

# Conclusioni

- Il peperoncino e il suo ingrediente attivo, la capsaicina, hanno dimostrato effetti antilipidemizzanti sptt tramite la riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo e l'aumento della concentrazione fecale di colesterolo e TG.
- Inoltre sono stati dimostrati effetti benefici a livello di ipertensione arteriosa e di attività antidiabetica, nonché anti obesità
- Tuttavia gran parte degli studi sono in vitro o su animali, pochi sono gli studi sull'uomo e gli studi in generale sono stati eseguiti talora con peperoncino come pianta, talora con estratti di capsaicina con dosaggi molto variabili difficilmente confrontabili fra di loro
- Quindi aspettiamo studi sull'uomo ben condotti prima di considerare il peperoncino non più un alimento ma un farmaco