

Nattokinase: A hope in cardiovascular therapy and more

Nattokinaza: O speranță în terapia cardiovasculară și nu numai

Prof. Dr. Dan-Dominic IONESCU, EFESC, FAHA

ABSTRACT

Nattokinase is a fibrinolytic enzyme identified and isolated in 1987 from a specific Japanese food called natto (a kind of vegetable cheese). Since its discovery and until now, nattokinase has been studied experimentally and clinically almost exclusively in Japan, China, Korea and other countries in the respective geographical area, resulting in a complex picture of potentially useful properties in clinical practice. Nattokinase was approved for use in Europe in 2016 by EFSA (European Food Safety Authority) as a food supplement.

Keywords: nattokinase, fibrinolytic enzyme, cardiovascular therapy

REZUMAT

Nattokinaza este o enzimă fibrinolitice identificată și izolată în 1987 dintr-un fel alimentar specific japonez numit natto (un fel de brânză vegetală). De la descoperirea sa și până în prezent, nattokinaza a fost studiată experimental și clinic aproape exclusiv în Japonia, China, Coreea și alte țări din zona geografică respectiv, rezultând într-un tablou complex de proprietăți potențial utile în practica clinică. Nattokinaza a fost autorizată pentru utilizarea în Europa în anul 2016 de către EFSA (European Food Safety Authority) ca supliment alimentar.

Cuvinte cheie: nattokinază, enzimă fibrinolitice, terapie cardiovasculară

INTRODUCERE

Nattokinaza este o enzimă fibrinolitice identificată și izolată în 1987 [1] dintr-un fel alimentar specific japonez numit natto (un fel de brânză vegetală). Acest natto rezultă din fermentarea boabelor de soia fierte cu *Bacillus subtilis natto* și este consumat tradițional în Japonia și alte țări din Extremul Orient de peste 1000 de ani, atribuindu-i-se proprietatea de a prelungi viața și de a menține sănătatea localnicilor mult timp.

De la descoperirea sa și până în prezent, nattokinaza a fost studiată experimental și clinic aproape exclusiv în Japonia, China, Coreea și alte țări din zona geo-

grafică respectivă, rezultând într-un tablou complex de proprietăți potențial utile în practica clinică [2]. Nattokinaza a fost autorizată pentru utilizarea în Europa în anul 2016 de către EFSA (European Food Safety Authority) ca supliment alimentar. Această încadrare a nattokinazei ca supliment alimentar e frecventă în foarte multe țări, dar nu și în România.

ACȚIUNE. EFECTE TERAPEUTICE

Mecanismul principal de acțiune al nattokinazei constă în stimularea fibrinolizei prin activarea formării

Autor de corespondență:

Prof. Dr. Dan-Dominic Ionescu
E-mail: ionescu.dandominic@gmail.com

de urokinază din prourokinază, stimularea t-PA (tissue plasminogen activator) ce generează plasmină din plasminogen și inhibiția PAI-1 (plasminogen activation inhibitor 1) prin proteoliză; există și dovezi experimentale că nattokinaza este capabilă să degradeze direct fibrina din trombi [3-7]. Ca urmare, trombofibrinoliza este de circa 4 ori mai intensă decât cea produsă fiziologic de plasmină. O acțiune asemănătoare a nattokinazei este cea de fibrinoliză asupra fibrilelor de beta-amiloid (provenite din APP – amyloid precursor protein) din creier, producând fragmente inerte ce nu se mai depun, prevenind astfel boala Alzheimer în studii experimentale [8-10], cu posibilă intrare în clinică [11]. Ca susținere suplimentară, nattokinaza pare să aibă și acțiuni semnificative statistic de reducere a apoptozei induse de beta-amiloid, cu efecte antioxidante în culturi de celule neuronale [12]. Protecția neuronală a fost demonstrată și într-un studiu clinic la pacienți cu accident vascular cerebral ischemic [13]. Efectul fibrinolitik ar mai putea fi util clinic și într-o serie de alte boli, relativ rare, caracterizate prin depuneri tisulare.

Efectele nattokinazei asupra hemostazei și puternicul efect trombofibrinolitik cu scăderea fibrinogenului plasmatic (prin fibrinoliză, cu creștere de D-dimeri) sunt destul de modeste, cu scăderi de factor VIII (von Willebrand, mai ales la femei) și de factor VII [6,14,15]; efectele antiagregante plachetare au fost demonstrate doar într-un studiu animal [16] și rămân controversate, nefiind complet investigate.

În câteva studii clinice mici (sub 100 de pacienți), nattokinaza a scăzut semnificativ tensiunea arterială sistolică cu 4-18 mm Hg și cea diastolică cu 3-4 mm Hg [15,17-19]. Tot în studii cu relativ puțini pacienți, nattokinaza a arătat și efecte slabe, nesemnificative statistic, de scăderi de colesterol total și LDL-C, fără modificări de HDL-C și trigliceride [20-22].

Toate acțiunile și efectele prezentate sugerează că, în practica clinică umană, nattokinaza ar putea avea efecte favorabile în bolile aterotrombotice în locul medicațiilor convenționale aflate în uz, care sunt dezavantajate de un risc hemoragic ce lipsește la nattokinază. Efectele sale antiaterosclerotice nu au fost cercetate decât într-un mic studiu cu nattokinază (39 pacienți) în comparație cu simvastatina (37 pacienți), urmărindu-se numai ateroscleroza carotidiană. La 28 de săptămâni de tratament, dimensiunea plăcilor de aterom a scăzut cu 36,6% sub nattokinază, față de 11,5% sub simvastatină, diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$) [22]. Din păcate, nu există niciun trial randomizat și controlat, eventual multicentric, care să studieze efectul antiaterotrombotic al nattokinazei. Singurul trial cu acest subiect, NAPS (Nattokinase Atherothrombotic Prevention Study), propus de University of Southern California în 2014, era considerat activ în 2019, dar fără să înroleze pacienți.

Farmacologia nattokinazei este grevată de multe necunoscute. În primul rând, absorbția sa intestinală nu este bine dovedită din cauza dimensiunii mari a moleculei (27,7 kDa cu 275 de aminoacizi) și de lipsa de rezistență față de sucul gastric. Mecanismul prin care s-ar produce absorbția, pentru a explica prezența nattokinazei în plasmă într-un studiu izolat [23], este de posibilă difuziune paracelulară, însoțită de unele fragmente provenite din clivajul enzimatic intestinal. În al doilea rând, farmacocinetica nattokinazei este controversată din cauza unor mari nepotriviri temporale între datele studiului cu absorbția [23] și vârful acțiunii sale trombolitice la 2-4 ore de la administrare [6].

Nattokinaza nu pare să prezinte niciun fel de risc de interferență cu alte medicații (poate doar ocazional cu aspirina), iar toxicitatea sa intrinsecă este cvasiabsentă [6].

CONCLUZII

În concluzie, pe baza datelor prezentate mai sus, nattokinaza poate fi o soluție terapeutică la pacienții care au indicații indiscutabile pentru terapie antitrombotică, dar au reacții hemoragice dovedite la toate medicamentele curente din ghiduri, iar prin acțiunea sa profibrinolitikă ar fi evident utilă în prevenția și tratamentul precoce al bolii Alzheimer. Pentru mine, ca român trăitor în România, concurentul principal al nattokinazei este usturoiul, care are cam aceleași acțiuni protectoare cardiovasculare, însoțite și de alte efecte favorabile (antiinflamatoare, anticanceroase, în boala Alzheimer ș.a.), cu un avantaj major prin puternica sa acțiune antiagregantă plachetară [24-26]. La fel cu consumul de natto, consumul de usturoi este și el la fel de vechi atât în România, cât și în multe alte țări ale lumii, foarte bine studiat ca acțiuni și efecte, dar fără să fi fost cercetat în studii randomizate și controlate, eventual multicentrice. În plus, usturoiul figurează în Ghidul Dietetic pentru Americani 2015-2020 [27]. Dezavantajele majore după consumul de usturoi sunt puternicul miros nepăcut al respirației și un oarecare grad de intoleranță digestivă, absente la nattokinază. Variantele de aport de usturoi (capsule, extract apos, extractul alcoolic vechi – AGE ș.a.) nu sunt foarte populare în România, cu preferința clară pentru varianta crudă.

Nattokinaza, produsă după o licență elvețiană, în condiții certificate de EU Pharma GMP, folosind numai ingrediente de înaltă calitate farmaceutică și controlată riguros pentru o eliberare progresivă cu activitate biologică standardizată de 2.000 UF (unități fibrinolitice) sau 100 mg per capsulă (doza zilnică recomandată), se află în România sub numele de **AspiVita¹⁰⁰**.

BIBLIOGRAFIE

1. Sumi H, Hamada H, Tsushima H, et al. A novel fibrinolytic enzyme (nattokinase) in the vegetable cheese Natto: a typical and popular soybean food in the Japanese diet. *Experientia* 1987;43:1110-1111.
2. Chen H, McGowen EM, Ren N, et al. Nattokinase: A promising alternative in prevention and treatment of cardiovascular disease. *Biomarker Insights* 2018;13:1-8.
3. Sumi H, Hamada H, Nakanishi K, Hiratani H. Enhancement of the fibrinolytic activity in plasma by oral administration of nattokinase. *Acta Haematol.* 1990; 84:139-143.
4. Urano T, Irano H, Umemura K, et al. The profibrinolytic enzyme subtilisin NAT purified from *Bacillus subtilis* cleaves and inactivates plasminogen activator inhibitor type 1. *J Biol Chem.* 2001;276:24690-24696.
5. Yatagai C, Maruyama M, Kawahara T, Sumi H. Nattokinase promoted tissue plasminogen activator release from human cells. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008;36:227-232.
6. Kurosawa Y, Nirengi S, Homma T et al. A single-dose of oral nattokinase potentiates thrombolysis and anti-coagulation profiles. *Sci Rep.* 2015;5:11601.
7. Weng Y, Iao J, Sparks S, Wang KY. Nattokinase: An oral antithrombotic agent for the prevention of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2017;18:523.
8. Hsu RL, Lee KT, Wang JH, Lee LY, Chen RP. Amyloid-degrading ability of nattokinase from *Bacillus subtilis* natto. *J Agric Food Chem.* 2008;57:503-508.
9. Chen RPT, Lee KT. US Patent 8,137,666 B2, 2012.
10. Fadl NN, Ahmed HH, Booles HF, Sayed AH. Serrapeptidase and nattokinase intervention for relieving Alzheimer's disease pathophysiology in rat model. *Hum Exp Toxicol.* 2013;32:721-735.
11. Anand A, Patience AA, Sharma N, Khurana N. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease. A comprehensive review. *Eur J Pharmacol.* 2017;815:364-375.
12. Zhang H, Kang Y, Han Y et al. Reverse of β -amyloid induced apoptosis in PC12 cells by nattokinase: Role of SIRT1-ROCK1 pathway. *Int J Pharmacol.* 2019;15:593-603.
13. Shah AB, Rawat S, Mehta S: An open clinical pilot study to evaluate the safety and efficacy of nattokinase as an add-on oral fibrinolytic agent to low molecular weight heparin & anti-platelets in acute ischaemic stroke. *Japan Pharmacol Therap.* 2004; 32:437-451.
14. Hsia CH, Shen MC, Lin JS, et al. Nattokinase decreases plasma levels of fibrinogen, factor VII, and factor VIII in human subjects. *Nutr Res.* 2009; 29:190-196.
15. Jensen GS, Lenninger M, Ero MP, Benson KF. Consumption of nattokinase is associated with reduced blood pressure and von Willebrand factor, a cardiovascular risk marker: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter North American clinical trial. *Integr Blood Press Control.* 2016;9:95-104.
16. Jang JY, Kim TS, Cai J, et al. Nattokinase improves blood flow by inhibiting platelet aggregation and thrombus formation. *Lab Anim Res.* 2013;29:221-225.
17. Kim JY, Gum SN, Paik JK, et al. Effects of nattokinase on blood pressure: A randomized, controlled trial. *Hypertens Res,* 2008;31:1583-1588.
18. Hitosugi M, Hamada K, Misaka K, Ichihashi K. Effects of *Bacillus natto* products on blood pressure in patients with lifestyle diseases. *J Hypertens.* 2014;3:1000135.
19. Hitosugi M, Hamada K, Misaka K: Effects of *Bacillus subtilis* var. natto products on symptoms caused by blood flow disturbance in female patients with lifestyle diseases. *Int J Gen Med.* 2015;8:41-46.
20. Wu DJ, Lin CS, Lee MY. Lipid-lowering effect of nattokinase in patients with primary hypercholesterolemia. *Acta Cardiologica Sinica* 2009;25:26-30.
21. Yang NC, Chou CW, Chen CY, et al.: Combined nattokinase with red yeast rice but not nattokinase alone has potent effects on blood lipids in human subjects with hyperlipidemia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009;18:310-317.
22. Ren N, Chen H, Li Y, et al. A clinical study on the effect of nattokinase on carotid artery atherosclerosis and hyperlipidaemia. *Nat Med J China.* 2017;97:2038-2042.
23. Ero MP, Ng CM, Mihailovski T, et al. A pilot study on the serum pharmacokinetics of nattokinase in humans following a single, oral, daily dose. *Altern Ther Health Med.* 2013;19:16-19.
24. Olas B. Dietary supplements with antiplatelet activity: A solution for everyone? *Adv Nutr.* 2018;9:51-57.
25. Wan Q, Li N, Du L, et al. Allium vegetable consumption and health: An umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *Food Sci Nutr.* 2019;7:2451-2470.
26. El-Saber Batiha G, Beshbishy AM, Wasef LG, et al. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review. *Nutrients* 2020;12:872.
27. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015.