

SERIE EDITORIALE

# **Disease** **M**anagement

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

# Dislipidemie Lievi e Moderate

GESTIONE CLINICA  
E RUOLO DEI NUTRACEUTICI



**SIMG**  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

SERIE EDITORIALE

# **Disease** **M**anagement

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE E DELLE CURE PRIMARIE

# Dislipidemie Lievi e Moderate

## GESTIONE CLINICA E RUOLO DEI NUTRACEUTICI

**Alberico Luigi Catapano**

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano;  
IRCCS Multimedica, Milano*

**Gerardo Medea**

*Area di interesse Metabolica, Endocrinologica e Diabetologica della SIMG*

**Angela Pirillo**

*Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi,  
Ospedale "E. Bassini", Cinisello Balsamo, Milano; IRCCS Multimedica, Milano*



**SIMG**  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

# 1. Inquadramento e gestione clinica



## 1. Inquadramento clinico dei soggetti con lievi o moderate alterazioni del quadro lipidico. Profili e categorie di pazienti. Ruolo del medico di medicina generale

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano un'importante causa di mortalità, morbilità e invalidità, specialmente nei paesi occidentali.

Esse, infatti, rappresentano la seconda causa di morte con il 45% sul e dei decessi. Inoltre, circa 5 persone adulte ogni 1.000 abitanti presentano una grave disabilità permanente a causa di una patologia cardiocircolatoria<sup>1</sup>. Numerosi sono i fattori di rischio cardiovascolare (RCV) che contribuiscono a determinare questi risultati e tra di essi i principali sono: il fumo, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, il diabete mellito, l'eccesso di peso corporeo e la vita sedentaria<sup>2</sup>. In particolare, i grandi studi epidemiologici, condotti a partire dagli anni '60 del XX secolo (*Seven Countries Study*, *Framingham Heart Study*, MR-FIT), hanno chiaramente documentato l'esistenza di una correlazione diretta tra i livelli di colesterolo plasmatico e l'incidenza di manifestazioni cliniche di malattia CV aterosclerotica.

L'ipercolesterolemia si accompagna, infatti, a un aumento significativo di morbilità e mortalità CV e numerosi studi hanno dimostrato una relazione lineare tra colesterolemia e RCV. Nello studio MRFIT, ad esempio, a ogni incremento di 20 mg del colesterolo totale (CT) corrisponde un incremento di circa 2 decessi per cardiopatia ischemica ogni 1.000 persone in 6 anni<sup>3</sup>. Per contro, i più recenti grandi studi di intervento farmacologico con statine portati a termine nell'arco degli ultimi 25 anni hanno dimostrato che l'abbassamento del colesterolo (totale ed LDL) si accompagna a una significativa riduzione degli eventi e della mortalità CV<sup>4</sup>. I risultati della metanalisi di Baigent et al. evidenziano che a ogni riduzione di 1 mmol/l o 39 mg/dl dei valori del colesterolo LDL (C-LDL) corrisponde una riduzione del 12%

della mortalità (soprattutto per cause coronariche), e una riduzione del 21% di eventi CV maggiori. Tale riduzione, inoltre, risulta simile in tutti i pazienti indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla presenza di malattie CV e dai livelli basali di colesterolo<sup>5</sup>.

Tutte le linee guida sull'argomento indicano, quindi, la riduzione del C-LDL come uno degli interventi più importanti al fine di diminuire il rischio di eventi CV, poiché la riduzione del C-LDL si associa a una riduzione significativa del rischio di eventi CV, sia in prevenzione primaria che secondaria<sup>6</sup>.

I valori desiderabili delle varie frazioni lipidiche nella popolazione generale sono elencati in Tabella I. I valori desiderabili riportati si riferiscono a soggetti a RCV basso/moderato. Per i soggetti a rischio alto o molto alto, i valori desiderabili possono essere inferiori.

Tutto ciò premesso, bisogna tuttavia precisare che la decisione di iniziare un trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia (tranne in alcune specifiche situazioni come le dislipidemie familiari), oltre che considerare i valori assoluti iniziali del colesterolo, deve sempre essere preceduta da un'accurata valutazione del RCV globale.

Il RCV assoluto può essere calcolato con specifici algoritmi o carte del rischio il cui scopo è quel-

TABELLA I. Valori desiderabili del colesterolo totale, LDL, HDL e non HDL secondo le Linee Guida Europee <sup>7,8</sup> .		
	Valore desiderabile	
	mmol/l	mg/dl
CT	≤ 5,00	≤ 190
C-LDL	≤ 3,00	≤ 115
C-non-HDL	≤ 3,80	≤ 145
C-HDL	≥ 1,00 (maschi) ≥ 1,20 (femmine)	≥ 40 (maschi) ≥ 45 (femmine)

lo di stimare la probabilità di andare incontro a un evento CV maggiore fatale e/o non fatale (infarto del miocardio, sindrome coronarica acuta, ictus). Oggi abbiamo a disposizione diversi algoritmi per la valutazione del RCV globale, basati su studi osservazionali, tra questi quello statunitense di Framingham<sup>9</sup>, l'europeo SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*)<sup>10</sup> e le carte del rischio italiane del Progetto CUORE<sup>11</sup>.

In particolare, l'**algoritmo Cuore ISS** calcola la probabilità di essere colpiti da un primo evento fatale o non fatale coronarico o cerebrovascolare nei successivi 10 anni. È costruito sulla base di otto fattori di rischio (età, sesso, abitudine al fumo, diabete, colesterolemia totale e HDL, pressione sistolica, terapia antipertensiva). È calcolabile negli individui di età compresa tra 35 e 69 anni *esenti da precedente evento CV*. I soggetti sono così classificati: a rischio elevato (rischio superiore o uguale al 20%), a rischio moderato (tra il 3 e il 19,9%) e basso (< 3%).

Lo **score ESC**<sup>12</sup> considera cinque fattori di rischio: l'età (40-65 anni), il sesso, il CT, la pressione arteriosa sistolica e il fumo, e calcola la pro-

babilità di eventi CV fatali a 10 anni, classificando i soggetti nelle seguenti classi di rischio: basso (< 1%), moderato (tra  $\geq 1\%$  e < 5%), alto (tra  $\geq 5\%$  e < 10%), molto alto ( $\geq 10\%$ ) (Tab. II).

I soggetti con dislipidemie familiari sono automaticamente classificati nella classe di rischio "alto", mentre i soggetti che hanno già avuto un evento CV nella classe di rischio "molto alto". Esistono due varianti "geografiche" delle carte del RCV ESC: una per i Paesi Europei ad alto e una per quelli a basso RCV (di cui fa parte l'Italia) (Fig. 1). Il RCV può essere calcolato anche grazie a una formula matematica<sup>13</sup>; inoltre, le carte del rischio ESC sono state di recente integrate con il calcolo dell'impatto addizionale sul livello di rischio del C-HDL.

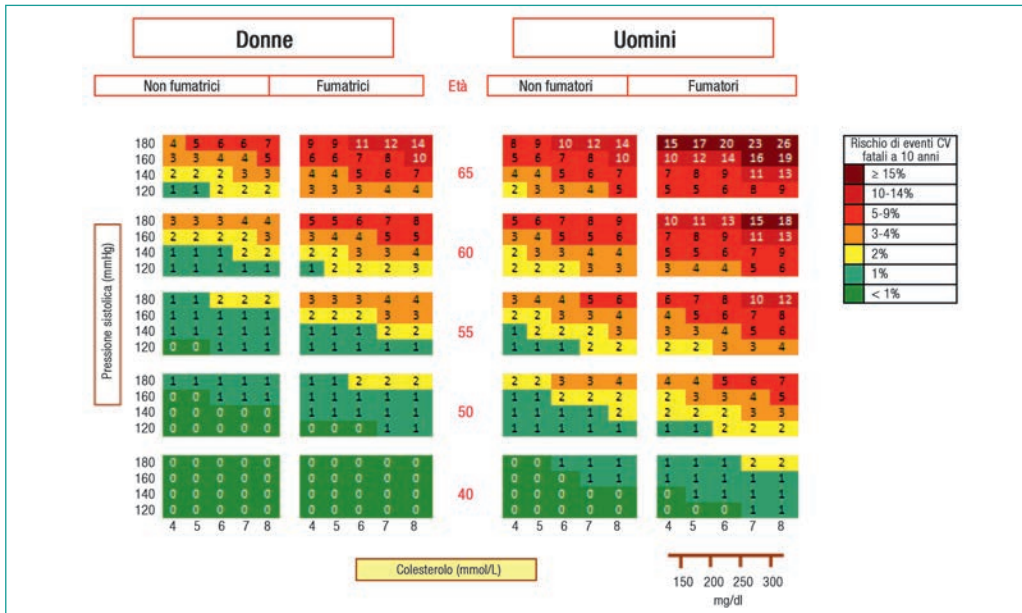
I target del C-LDL, secondo le nuove Linee Guida ESC 2016 per la gestione delle dislipidemie, in base ai vari livelli di rischio CV, sono elencati in Tabella III.

Lo score ESC è punto di riferimento della nota 13 AIFA per la rimborsabilità delle statine da parte del SSN e quindi uno strumento di lavoro importante e ineludibile per i medici di me-

TABELLA II.

### Categorie di rischio secondo le Linee Guida ESC 2016 per la gestione delle dislipidemie<sup>6</sup>.

<b>Rischio molto alto</b>	<p>Soggetti con una delle seguenti condizioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>malattia cardiovascolare (CVD) documentata, clinicamente o in modo inequivocabile tramite metodiche di imaging. La CVD documentata comprende pregresso infarto miocardico, sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica [procedura coronarica percutanea (PCI), bypass aorto-coronarico (CABG)] o altro intervento di rivascolarizzazione arteriosa, ictus e attacco ischemico transitorio (TIA), e arteriopatia periferica (PAD). Per CVD documentata in modo inequivocabile tramite metodiche di imaging si intendono quelle condizioni che hanno dimostrato una forte predisposizione a eventi clinici, come la presenza di placche significative all'angiografia coronarica o all'ultrasonografia carotidea</li> <li>diabete mellito associato a marker di danno d'organo, come la proteinuria, o a un fattore di rischio maggiore, come il fumo, l'ipertensione o la dislipidemia</li> <li>malattia renale cronica (CKD) severa (GFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>score calcolato <math>\geq 10\%</math> per rischio di CVD fatale a 10 anni</li> </ul>
<b>Rischio alto</b>	<p>Soggetti con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>singoli fattori di rischio marcatamente elevati, in particolare colesterolo &gt; 8 mmol/l (&gt; 310 mg/dl) (ad es. nell'ipercolesterolemia familiare) o pressione sanguigna <math>\geq 180/110</math> mmHg</li> <li>diabete mellito non associato a marker di danno d'organo, come la proteinuria, o a un fattore di rischio maggiore (NB: alcuni soggetti giovani con diabete di tipo I possono essere a rischio basso o moderato)</li> <li>CKD moderata (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>score calcolato <math>\geq 5\%</math> e &lt; 10% per rischio di CVD fatale a 10 anni</li> </ul>
<b>Rischio moderato</b>	Score $\geq 1\%$ e < 5% per rischio di CVD fatale a 10 anni
<b>Rischio basso</b>	Score < 1% per rischio di CVD fatale a 10 anni



**FIGURA 1.**

**Carta per il calcolo del RCV secondo lo score ESC e relativa probabilità di eventi CV a 10 anni (variante per Paesi a basso RCV).**

dicina generale (MMG). Vi sono tuttavia alcune differenze. Infatti, la nota, nell'ambito del rischio "moderato", differenzia tra rischio "medio" (con score 2-3%) e rischio "moderato" (con score 4-5%). I soggetti con RCV = 1% sono allocati dunque nella categoria a rischio "basso" invece che in quella a rischio "moderato". Nei pazienti

con rischio basso (score 0-1%), la nota 13 non consente la rimborsabilità delle statine.

I target di C-LDL in base al livello di rischio CV ESC modificato secondo la nota 13 AIFA sono elencati in Tabella IV.

La nota 13 AIFA abbraccia in pieno, dunque, la filosofia dei valori "soglia" o target di colesterole-

**TABELLA III.**  
**Target del C-LDL, non-HDL, HDL e dei trigliceridi in base al livello di RCV, secondo le Linee Guida ESC 2016 per la gestione delle dislipidemie <sup>6</sup>.**

<p><b>Rischio molto alto: C-LDL &lt; 1,8 mmol/l (&lt; 70 mg/dl)</b>                  o una riduzione di almeno il 50% se il valore basale* è tra 1,8 e 3,5 mmol/l (70 e 135 mg/dl)</p>
<p><b>Rischio alto: C-LDL &lt; 2,6 mmol/l (&lt; 100 mg/dl)</b>                  o una riduzione di almeno il 50% se il valore basale* è tra 2,6 e 5,2 mmol/l (100 e 200 mg/dl)</p>
<p>Rischio da moderato a basso: C-LDL &lt; 3,0 mmol/l (&lt; 115 mg/dl)</p>
<p>I target secondari per il C-non-HDL sono &lt; 2,6, &lt; 3,4 e &lt; 3,8 mmol/l (&lt; 100, &lt; 130 e &lt; 145 mg/dl) per i soggetti a rischio molto alto, alto e moderato, rispettivamente</p>
<p>C-HDL: non c'è un target, ma valori &gt; 1,0 mmol/l (&gt; 40 mg/dl) negli uomini e &gt; 1,2 mmol/l (&gt; 48 mg/dl) per le donne indicano un rischio inferiore</p>
<p>Trigliceridi: non c'è un target, ma valori &lt; 1,7 mmol/l (&lt; 150 mg/dl) indicano un rischio inferiore e valori più elevati indicano la necessità di ricercare altri fattori di rischio</p>

\* Il termine "valore basale" per il C-LDL si riferisce a quello in assenza di qualsiasi farmaco ipolipemizzante.

**TABELLA IV.**  
**Target di C-LDL e relative statine rimborsabili dal SSN in base al livello di RCV ESC modificato secondo la nota 13 AIFA.**

Categorie di rischio*	Target LDL	Trattamento di 1° livello rimborsabile dal SSN	Trattamento di 2° livello rimborsabile dal SSN
Rischio basso		Modifica stile di vita	Modifica stile di vita
Rischio medio: • score 2-3% a 10 anni	LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	Simvastatina Pravastatina Fluvastatina Lovastatina Atorvastatina
Rischio moderato • score 4-5% a 10 anni	LDL < 115	Simvastatina Pravastatina Fluvastatina Lovastatina Atorvastatina	
Rischio alto: • score ≥ 5% < 10% a 10 anni • dislipidemie familiari • ipertensione severa • diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo • IRC moderata (FG 30-59 ml/min)	LDL < 100	Simvastatina Pravastatina Fluvastatina Lovastatina Atorvastatina <sup>†</sup>	Rosuvastatina Ezetimibe <sup>††</sup> + statine (in associazione estemporanea o preconstituita)
Rischio molto alto: • score ≥ 10% a 10 anni • malattia coronarica (CHD), stroke ischemico, arteriopatie periferiche (PAD), pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o marker di danno d'organo (come la albuminuria), IRC grave (FG 15-29 ml/min)	LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del C-LDL)	Atorvastatina <sup>†††</sup> Pravastatina Fluvastatina Lovastatina Simvastatina Rosuvastatina <sup>††††</sup>	Ezetimibe <sup>††</sup> + statine (in associazione estemporanea o preconstituita)

<sup>†</sup> Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione del C-LDL > 50%; <sup>††</sup> Ezetimibe in monoterapia se intolleranza alle statine; <sup>†††</sup> Anche dosaggi > 40 mg; <sup>††††</sup> Nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine.

ma. Questa posizione non è condivisa da altre linee guida come le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)<sup>14</sup> che raccomandano, in tutti i soggetti in trattamento con statine ad alta intensità, di puntare a una riduzione > 40% del C-non-HDL senza preoccuparsi di raggiungere valori soglia.

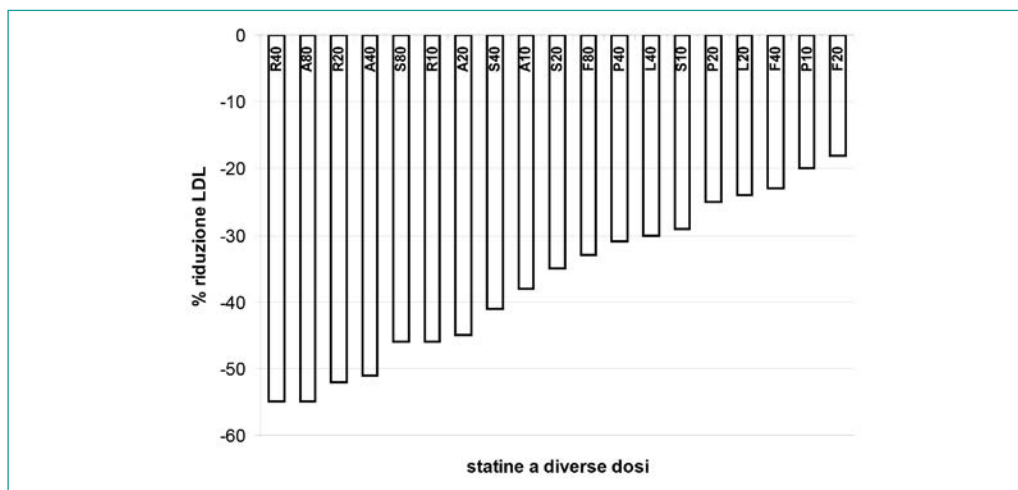
I cardiologi americani<sup>15</sup>, inoltre, non formulano alcuna raccomandazione su specifici target di C-LDL e non-HDL\* per la prevenzione delle malattie CV aterosclerotiche nei soggetti ad alto rischio, consigliando semplicemente un abbattimento del C-LDL di almeno il 50% rispetto al valore basale<sup>16</sup>.

\* Il C-non-HDL si calcola con la differenza tra il CT e il C-HDL.

I farmaci per abbassare il colesterolo sono stati classificati in 3 gruppi (Fig. 2):

1. statine di 1° livello, che abbassano il C-LDL tra il 10 e il 35%: simvastatina 10-20-40 mg, pravastatina, fluvastatina, lovastatina;
2. statine di 2° livello, che abbassano del C-LDL tra il 38 e il 55%: simvastatina 80 mg, atorvastatina, rosuvastatina;
3. farmaci di associazione in caso di non raggiungimento del target alla massima dose tollerata di statina o la non possibilità di somministrare la dose ottimale di statina per la comparsa di intolleranza: ezetimibe (che induce un'ulteriore riduzione del C-LDL del 15-20%, qualunque sia la dose della statina associata).

Dopo questa breve analisi del RCV e del tratta-



**FIGURA 2.**

Grafico della riduzione percentuale del C-LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease (2006).

I principi attivi più efficaci sono sulla sinistra del grafico (A: atorvastatina; F: fluvastatina; P: pravastatina; R: rosuvastatina; S: simvastatina; L: lovastatina. La dose è indicata dopo la lettera che indica il farmaco).

mento dell'ipercolesterolemia si possono fare le seguenti considerazioni:

- in molti casi i livelli di colesterolo sono sensibili e quindi possono essere del tutto controllati con variazioni dello stile di vita (soprattutto alimentazione e attività fisica), mentre in altri è necessario intervenire farmacologicamente;
- in alcuni pazienti raggiungere i valori target del C-LDL può essere difficile o perché i valori di partenza del C-LDL sono molto elevati e quindi non gestibili dal range terapeutico dei farmaci ipocolesterolizzanti oggi disponibili o viceversa perché (a causa di una bassa tollerabilità) non possono essere somministrati dosaggi adeguati di statine;
- per quanto vi siano raccomandazioni sufficientemente chiare circa la prescrizione di farmaci ipocolesterolizzanti in base al livello di RCV e al target di C-LDL desiderabile, nella pratica clinica quotidiana si presentano situazioni che potremmo definire *bordeline* o "aree grigie" in cui quei farmaci non si possono (perché non è consentita la rimborsabilità), non si devono (per intolleranza/allergia) o non si vogliono (per desiderio del paziente) prescrivere.

Ad esempio, la nota 13 AIFA, include i soggetti con RCV = 1% nella categoria "rischio basso", non permettendo per questi soggetti la rimborsabilità delle statine e dell'ezetimibe, mentre nelle linee guida ESC tali soggetti sono compresi nel gruppo "rischio moderato" ed è per loro indicato un target del C-LDL < 115 mg/dl.

Può succedere, inoltre, che il paziente rifiuti il trattamento con i classici farmaci ipocolesterolemizzanti in base alla convinzione (indotta da molti e incontrollabili fattori) che "sostanze naturali" siano meno dannose o più tollerate. In queste situazioni, se si ritiene necessario un trattamento ipocolesterolizzante, oltre alla modifica dello stile di vita, bisognerebbe considerare l'ipotesi di assecondare il desiderio del paziente piuttosto che rinunciare totalmente al trattamento.

Per quanto riguarda invece la percentuale di soggetti intolleranti alle statine, essa non è trascurabile aggirandosi, in monoterapia e nei soggetti ad alto e molto alto RCV, intorno al 15%<sup>17</sup>. Nell'ambito della gestione del RCV e dell'ipercolesterolemia i compiti del MMG sono dunque:

- promuovere, nella popolazione generale e a qualsiasi livello di RCV, uno stile di vita sano, fornendo informazioni circa l'importanza dell'attività fisica e di un'alimentazione

equilibrata e salutare, anche per migliorare le informazioni sulle funzioni dei vari alimenti e nutrienti;

- calcolare in modo sistematico il RCV nei soggetti oltre i 35-40 anni (stratificazione del rischio), utilizzando gli score ESC e/o CUORE;
- identificare le forme familiari di dislipidemia (in particolare la ipercolesterolemia familiare);
- se fosse necessario decidere se trattare farmacologicamente l'ipercolesterolemia e quindi il target LDL sulla base dello Score ESC o secondo le raccomandazioni dell'AHA, in base al livello di RCV;
- identificare i soggetti realmente intolleranti alle statine;
- effettuare il monitoraggio periodico del trattamento ipocolesterolizzante e l'adesione allo stile di vita e alle terapie assegnate;
- gestire l'ipercolesterolemia nei soggetti che:
  - sono intolleranti alle statine;
  - non raggiungono il target di C-LDL nonostante la massima dose tollerata;
  - rifiutano il trattamento farmacologico con statine/ezetimibe;
  - non possono beneficiare dei farmaci che abbassano il colesterolo rimborsabili dal SSN secondo la nota 13 AIFA,

valutando la possibilità di utilizzare prodotti nutraceutici, anche avvallando o meno eventuali autoprescrizioni o richieste da parte del paziente, scegliendo prodotti efficaci supportati da studi clinici nell'uomo e di qualità. Per l'analisi di tali problematiche si rimanda al Capitolo 2.

I soggetti potenziali target di nutraceutici che abbassano il colesterolo sono descritti nel paragrafo 3 di questo capitolo.

## 2. Possibili interventi non farmacologici, quali obiettivi clinici porsi? Stile di vita, dieta, attività fisica. Stile di vita ed effetti sul RCV e il colesterolo

Sono molti i dati di letteratura che confermano gli effetti positivi dello stile di vita sano sulla riduzione delle varie frazioni lipidiche e del CT in particolare. Come si evince dalla Tabella V la riduzione di cibi ricchi di grassi saturi e trans e di colesterolo e, per contro, l'utilizzo di cibi ricchi di fitosteroli e fibre hanno un livello di evidenza A circa la riduzione del CT e LDL. Anche gli effetti

positivi dell'attività fisica hanno un buon livello di evidenza, sia pur in presenza di dati in certi casi contraddittori.

Ecco una breve sintesi dei principali dati di letteratura circa gli effetti di una dieta bilanciata sulle frazioni lipidiche e in particolare sul C-LDL:

1. una revisione Cochrane di 44 studi di durata oltre 3 mesi in cui si mettevano a confronto consigli dietetici specifici contro nessun consiglio o consigli dietetici generici ha indotto:
  - un calo medio del CT di 5 mg/dl (95% IC: da 8,1 a -1,9 mg/dl) in 22 trial con 3.044 adulti;
  - un calo medio del C-LDL di 6,2 mg/dl (95% IC: da 9,3 a 3,1 mg/dl) in un'analisi con 17 trial con 1.654 adulti<sup>18</sup>;
2. una revisione di 19 studi randomizzati basati sugli effetti di consigli dietetici personalizzati per ridurre il colesterolo negli adulti ha dimostrato una riduzione del CT dopo 6 mesi del 5,3%<sup>19</sup>;
3. un trial randomizzato nel quale, rispetto al gruppo con dieta standard, quello di intervento utilizzava una dieta a basso contenuto di grassi e alto contenuto di verdure, legumi e cereali integrali, dopo 4 settimane ha dimostrato:
  - un calo del CT del 4,1% vs 7,9% ( $p = 0,014$ );
  - un calo del C-LDL del 4,6% vs 9,3% ( $p = 0,016$ );
  - nessuna significativa differenza per il C-HDL e i trigliceridi (TG)<sup>20</sup>;
4. in un trial randomizzato in cui i soggetti dislipidemicici erano sollecitati a seguire una dieta a basso contenuto di grassi, dopo 3 mesi si è verificata rispetto al gruppo di controllo:
  - una riduzione del C-LDL di 8,9 mg/dl,  $p = 0,007$ ;
  - una riduzione del CT di 10 mg/dl,  $p = 0,001$ ;
  - nessuna significativa differenza per il C-HDL<sup>21</sup>.

Le Linee Guida NICE 2014 (*National Institute for health and Care Excellence*)<sup>22</sup> raccomandano pertanto di sollecitare tutti i pazienti con alto RCV o affetti da patologie CV a:

- ridurre l'assunzione di grassi saturi di origine animale;
- sostituire i grassi saturi e monoinsaturi con olio d'oliva;



**TABELLA V.**  
**Impatto dello stile di vita sui livelli di C-LDL <sup>7</sup>.**

	Entità degli effetti	Livello di evidenza
Intervenire sullo stile di vita per ridurre i livelli CT e C-LDL		
Ridurre grassi saturi alimentari	+++	A
Ridurre i grassi trans	+++	A
Aumentare le fibre	++	A
Ridurre il colesterolo alimentare	++	B
Utilizzare alimenti funzionali arricchiti con fitosteroli	+++	A
Ridurre l'eccesso di peso	+	B
Utilizzare proteine derivanti dalla soia	+	B
Aumentare l'attività fisica abituale	+	A
Utilizzare integratori di riso di lievito rosso	+	B
Utilizzare gli integratori di policosanoli	-	B

+++ : accordo generale circa gli effetti sui livelli di lipidi; ++: effetti meno significativi sui livelli lipidici; il peso delle evidenze/opinioni è favorevole all'efficacia; +: l'efficacia della prova conflittuale è meno accentuata da evidenze/opinioni; -: non efficaci e/o incertezze in materia di sicurezza.

- preferire farinacei integrali;
- ridurre l'assunzione di zucchero e prodotti alimentari contenenti zuccheri raffinati, compreso il fruttosio;
- consumare ogni giorno almeno cinque porzioni di frutta e verdura;
- consumare almeno due porzioni di pesce alla settimana, di cui una porzione di pesce azzurro;
- consumare almeno 4-5 porzioni alla settimana di noci, semi e legumi non salati.

I consigli pratici da somministrare ai pazienti, sulla base di queste evidenze per ridurre il colesterolo (totale e LDL) e in generale il RCV sono riassunte nella Tabella VI<sup>2</sup>.

Per quanto riguarda, invece, l'attività fisica, è univoco l'effetto positivo sull'incidenza di eventi CV e la mortalità generale. Effetti positivi si osservano anche su alcuni *end-point* intermedi quali peso, pressione sistolica e diastolica, CA, tolleranza glucidica, ma i risultati non sono univoci per le frazioni lipidiche.

Per esempio, una revisione sistematica di 32 trial che comparavano un'attività fisica regolare (camminare) vs la sedentarietà per almeno 4 settimane, negli adulti, ha dimostrato nel gruppo di intervento:

- una riduzione della PA sistolica di 3,8 mmHg (95% IC: -5,19 – -1,97 mmHg) (in un'analisi di 16 trial, con 816 adulti);

- una riduzione della PA diastolica di 1,54 mmHg (95% IC: -2,83 – -0,26 mmHg) (in un'analisi di 16 trial, con 806 adulti);
- una riduzione del BMI (-0,53 kg/m<sup>2</sup>, 95% IC: -0,72 – -0,35 kg/m<sup>2</sup>) in un'analisi di 23 trial con 1.201 adulti;
- una riduzione della CA di 1,51 cm, 95% IC: -2,34 – -0,68 cm) in un'analisi di 11 trial con 574 adulti;
- una riduzione del peso corporeo di -1,37 kg (95% IC: -1,75 – -1 kg) in un'analisi di 25 trial con 1.275 adulti;
- una diminuzione del grasso corporeo -1,22%, 95% IC: -1,7% – -0,73%) in un'analisi di 14 trial con 719 adulti;
- ma nessuna significativa differenza per CT, LDL, HDL<sup>23</sup>.

Al contrario, un'altra revisione sistematica di 49 trial randomizzati che valutavano gli effetti dell'esercizio aerobico per almeno 8 settimane in 2990 uomini ≥ 18 anni ha dimostrato una significativa riduzione di:

- CT;
- C-LDL;
- TG;
- peso corporeo;
- BMI;
- grasso corporeo;
- massimo consumo di ossigeno;

**TABELLA VI.****Consigli pratici nutrizionali da somministrare ai pazienti per ridurre il colesterolo totale e LDL e il RCV.**

- Gli acidi grassi saturi devono rappresentare meno del 10% dell'assunzione di energia totale, mediante la preferenza verso acidi grassi polinsaturi
- Acidi grassi insaturi trans: utilizzarne il meno possibile, mai da alimenti trasformati e meno dell'1% dell'assunzione totale di energia, da alimenti di origine naturale
- < 5 g di sale al giorno
- 30-45 g di fibre al giorno, preferibilmente da alimenti integrali
- ≥ 200 g di frutta al giorno (2-3 porzioni)
- ≥ 200 g di verdura al giorno (2-3 porzioni)
- 1-2 porzioni di pesce alla settimana, una delle quali deve essere pesce azzurro
- 30 g di noci/noccioline non salate al giorno
- Il consumo di alcolici deve essere limitato a 2 bicchieri al giorno (20 g/d di alcol) per gli uomini e 1 bicchiere al giorno (10 g/d) per le donne
- Le bevande analcoliche zuccherine e alcoliche devono essere evitate

- un aumento significativo del C-HDL<sup>24</sup>.

Comunque la raccomandazione generale circa l'incremento dell'attività fisica è di svolgere almeno 30 minuti al giorno, per 5 giorni la settimana (totale 150 min/sett) di un'attività moderata, o 15 minuti/die, per 5 gg la settimana di attività fisica vigorosa (totale 75 min/sett) o una combinazione di entrambe all'interno di sessioni di lavoro di almeno 10 minuti. Sessioni brevi di attività fisica di circa 10 minuti sono appropriate soprattutto per i soggetti poco allenati<sup>25,26</sup>.

Per il controllo dei lipidi sono più appropriate ed efficaci sessioni più lunghe: per esempio di 40-60 o 90 minuti<sup>27</sup>.

### 3. Modalità prescrittive. Monitoraggio dei risultati. Adeguamento degli interventi

#### Possibili indicazioni dei nutraceutici per il supporto al trattamento ipocolesterolemizzante

In una recente consensus (2016) tra MMG, farmacisti, internisti, farmacologici e nutrizionisti<sup>28</sup> sono stati definiti i gruppi di pazienti cui è ipotizzabile la prescrizione di un nutraceutico ipocolesterolemizzante sulla base dei livelli di RCV delle

carte del Rischio ISS-Cuore e delle Linee Guida ESC e dei relativi target di C-LDL:

1. soggetti con ipercolesterolemia a RCV "basso" (0-1% secondo la nota 13-ESC) che non prevede la rimborsabilità per le statine-ezetimibe o a RCV basso-moderato (< 20% secondo ISS-Cuore) senza indicazione all'uso delle statine-ezetimibe, ma che (oltre allo stile di vita) desiderano/richiedono un intervento aggiuntivo farmacologico e/o "naturale" per abbassare il colesterolo e il RCV;
2. soggetti con ipercolesterolemia a rischio "medio-moderato" (2-5% secondo ESC nota 13), che sono già in trattamento con una statina e/o ezetimibe (rimborsabili dal SSN secondo nota 13) e che non sono a target per il C-LDL nonostante una dose massima e tollerata;
3. soggetti a rischio "alto" (> 5% per ESC, ≥ 20% per ISS-Cuore), già in trattamento con statine e/o ezetimibe ma non a target per il C-LDL nonostante una dose massima e tollerata;
4. soggetti con qualsiasi livello di RCV che necessitano di terapia con statine, ma che non le tollerano e/o non le vogliono assumere.

Nel caso in cui il nutraceutico dovesse essere utilizzato in *add-on* a una statina, si possono utilmente sfruttare i meccanismi di azione ipocolesterolizzanti, in molti casi diversi dalla inibizione dell'enzima idrossimetil-glutaril-coenzimaA-reduktasi.

In tutti questi casi si ribadisce l'importanza che il paziente richieda il consiglio del medico curante, sia per il posizionamento del nutraceutico nell'ambito dei vari trattamenti ipocolesterolizzanti, sia anche in relazione alla loro possibile interazione con altri farmaci e/o alimenti, e che qualsiasi prescrizione (farmaco o nutraceutico) di un trattamento ipocolesterolemizzante debba essere sempre accompagnata (e in certi casi anche preceduta) da uno stile di vita sano, che è quindi sempre da consigliare al paziente.

Per tutte queste valutazioni si deve comunque tenere sempre conto che per molti nutraceutici proposti come ipolipemizzanti mancano dati conclusivi in quanto testati in studi clinici con disegno sperimentale non in grado di dare una risposta definitiva e con caratteristiche che non rispettano gli standard imposti, ad esempio, per la sperimentazione di un farmaco. Mancano inoltre studi

di efficacia su end-point primari, quali la riduzione degli eventi CV e la mortalità CV e che scelte terapeutiche devono sempre essere guidate dalla valutazione del RCV globale. Per tali motivi l'orientamento deve essere sempre verso prodotti di qualità e supportati da studi clinici sull'uomo.

**Monitoraggio della terapia ipocolesterolemizzante (anche con nutraceutici)**

Per il monitoraggio dei risultati (ma anche per il calcolo del RCV e la stratificazione dei pazienti ai fini di un'appropriata terapia) il MMG ha oggi a disposizione numerosi strumenti; eccone alcuni esempi:

**1. CDSS (Clinical Decision Support System).**

È un software interattivo progettato per assistere i MMG nella formulazione della diagnosi e nel governo clinico delle cure primarie. Per il caso specifico del RCV e il trattamento delle dislipidemie, esso assiste i medici attraverso degli alert e delle funzioni di supporto che sono:

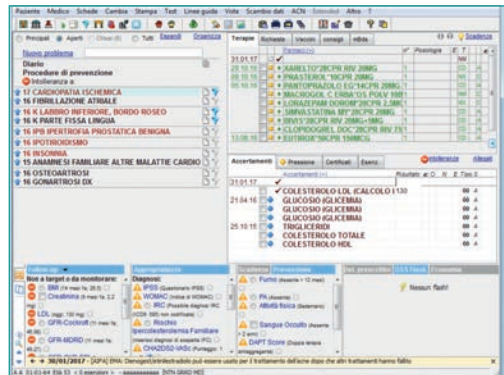
- calcolo del RCV ESC (con punteggio) (Fig. 3);
- comparsa di un alert nei soggetti con probabile diagnosi di ipercolesterolemia familiare (Fig. 4);
- comparsa di un alert in caso di RCV alto o molto alto e assenza di una concomitante terapia ipolipemizzante (Fig. 5);
- comparsa di avvisi circa il raggiungimento dei target di C-LDL (< 100 mg/dl in assenza di eventi pregressi, < 70 mg/dl se sono già presenti eventi CV) (Fig. 5);
- comparsa di alert in caso di bassa persistenza alla terapia con statine.

**2. MilleGPG (Mille General Practice and Governance).**

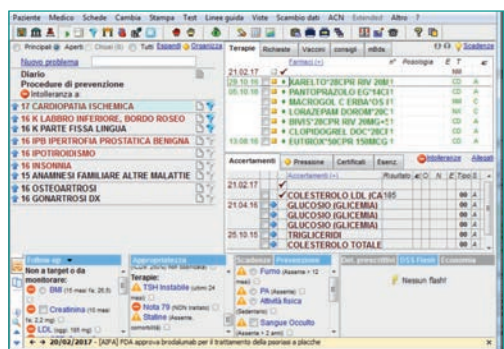
Il MilleGPG è uno strumento che lavora in associazione alla cartella Millewin e Medico 2000 per l'audit singolo e di gruppo, ai fini dell'appropriatezza diagnostica e terapeutica (anche relativamente alle note AIFA principali), il management delle patologie croniche, la gestione del rischio clinico e la simulazione degli esiti di alcuni interventi farmacologici (come ad esempio il trattamento dell'ipercolesterolemia). A proposito del RCV e della gestione delle dislipidemie sono state inserite le seguenti sezioni, indicatori e algoritmi:



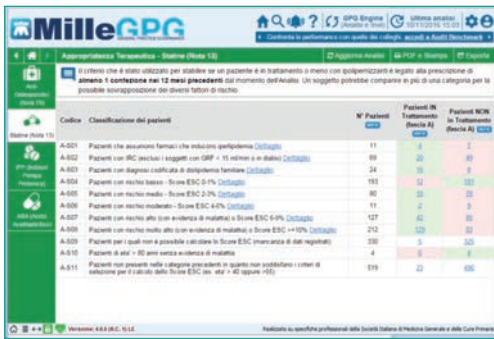
**FIGURA 3.** Calcolo del RCV con lo score ESC nell'add-on di Millewin Mille-CDSS.



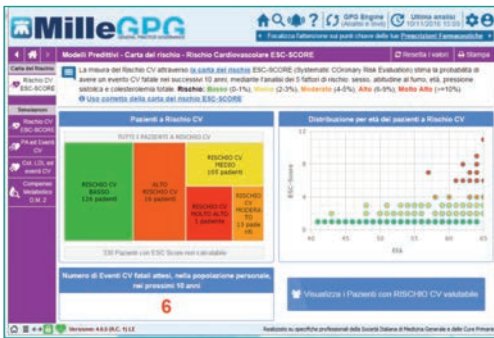
**FIGURA 4.** Alert nei soggetti con possibile diagnosi di ipercolesterolemia familiare nell'add-on di Millewin Mille-CDSS.



**FIGURA 5.** Alert in caso di RCV alto o molto alto e assenza di una concomitante terapia ipolipemizzante + mancato raggiungimento del target del C-LDL.



**FIGURA 6.**  
MilleGPG: appropriata applicazione della nota 13 AIFA.



**FIGURA 7.**  
MilleGPG: stratificazione del RCV con l’algoritmo ESC di tutta la popolazione assistita da un MMG.

- appropriata diagnosi, monitoraggio e terapia dell’ipercolesterolemia familiare;
- appropriata applicazione della nota 13 AIFA (Fig. 6);
- monitoraggio dell’aderenza alla terapia con statine;
- identificazione e appropriata gestione dei soggetti ad alto RCV;
- stratificazione del RCV con l’algoritmo ESC di tutta la popolazione (Fig. 7) e valutare per ciascun soggetto in base al livello di rischio e ai valori di C-LDL la necessità o meno di un trattamento con farmaci ipocolesterolizzanti e/o di far ricorso a un prodotto nutraceutico.
- verifica del raggiungimento del target terapeutico per il C-LDL;
- algoritmi per prevedere gli eventi CV attesi e calcolare quelli evitabili, in base alle

percentuali di abbassamento del CT e del C-LDL.

**Bibliografia**

- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. *Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016*. Eur Heart J 2016;37:3232-45.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall A, et al. *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J 2016;37:2315-81.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA 1986;256:2823-8.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. Lancet 2010;376:1670-81.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; for the Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaborators. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. Lancet 2005;366:1267-78.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. *Guidelines for the management of dyslipidaemias*. Eur Heart J 2016;37:2999-58.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J 2011;32:1769-818.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Eur Heart J 2012;33:1635-701.
- D’Agostino RB, 2008. <https://www.framingham-heartstudy.org/index.php>.
- Conroy RM, 2003. <http://www.escardio.org>.
- Giampaoli S, 2007. <http://www.cuore.iss.it>.
- <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content.early/2016/08/26/eurheartj.ehw272>;
- <http://www.heartscore.org>.
- <http://www.escardio.org>.
- Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification* (Clinical guideline

- 181) July 2014. [www.nice.org.uk/guidance/CG181](http://www.nice.org.uk/guidance/CG181).
- <sup>15</sup> American Heart Association e American College of Cardiology - 2013.
- <sup>16</sup> <http://www.joslin.org/docs/2013-ACC-AHA-Guideline-Treatment-of-Blood-Cholesterol-to-Reduce-Atherosclerotic-Cardiovascular-Risk-in-Adults.pdf>.
- <sup>17</sup> Thompson PD, Panza G, Zaleski A, et al. *Statin-associated side effects*. J Am Coll Cardiol 2016;67:2395-410.
- <sup>18</sup> Rees K, Dyakova M, Ward K, et al. *Dietary advice for reducing cardiovascular risk*. Cochrane Database Syst Rev 2013;(3):CD002128.
- <sup>19</sup> Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, et al. *Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects*. BMJ 1998;316:1213-20.
- <sup>20</sup> Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, et al. *The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: a randomized trial*. Ann Intern Med 2005;142:25-33.
- <sup>21</sup> Kulick D, Langer RD, Ashley JM, et al. *Live well: a practical and effective low-intensity dietary counseling intervention for use in primary care patients with dyslipidemia--a randomized controlled pilot trial*. BMC Fam Pract 2013;14:59.
- <sup>22</sup> *Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification (Clinical guideline 181)* - July 2014. [www.nice.org.uk/guidance/CG181](http://www.nice.org.uk/guidance/CG181).
- <sup>23</sup> Murtagh EM, Nichols L, Mohammed MA, et al. *The effect of walking on risk factors for cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis of randomised control trials*. Prev Med 2015;72:34-43.
- <sup>24</sup> Kelley GA, Kelley KS. *Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Mens Health Gend 2006;3:61-70.
- <sup>25</sup> Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. *American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise*. Med Sci Sports Exerc 2011;43:1334-59.
- <sup>26</sup> Glazer NL, Lyass A, Eslinger DW, et al. *Sustained and shorter bouts of physical activity are related to cardiovascular health*. Med Sci Sports Exerc 2013;45:109-15.
- <sup>27</sup> Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, et al. *American College of Sports Medicine position stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults*. Med Sci Sports Exerc 2009;41:459-71.
- <sup>28</sup> Martina A, Cassarà DG, Felisi E, et al. *Nutraceutici e colesterolemia. Documento di aggiornamento multidisciplinare: nuove evidenze e ruolo del microbiota intestinale*. Edra 2016.



## 2. Interventi non farmacologici nel trattamento delle dislipidemie

### 1. Introduzione

Le malattie CV rappresentano ancora la principale causa di mortalità e morbilità nei paesi industrializzati. Esistono numerosi fattori di RCV; i più importanti sono la presenza di alterazioni del profilo lipidico, diabete, ipertensione arteriosa, fumo e obesità. Tali fattori di rischio, che contribuiscono all'insorgenza e alla progressione dell'aterosclerosi, possono essere classificati in due categorie: fattori non modificabili e fattori modificabili. I fattori non modificabili includono:

- età: il RCV aumenta con l'età;
- sesso: l'uomo ha un RCV maggiore della donna, il cui rischio aumenta però dopo la menopausa;
- storia familiare: la presenza di eventi CV in famiglia aumenta il rischio di eventi anche in giovane età, sia nell'uomo che nella donna<sup>1-3</sup>. Questo suggerisce il coinvolgimento diretto di fattori genetici.

I fattori di rischio modificabili sono quelli che, come suggerito dal termine, possono essere modificati mediante vari interventi che includono variazioni nello stile di vita e/o l'utilizzo di agenti terapeutici in grado di agire positivamente su tali fattori di rischio, riducendo così la progressione della malattia CV. Le dislipidemie rappresentano un fattore di rischio modificabile sia grazie a miglioramenti nello stile di vita sia grazie alla disponibilità di numerosi farmaci in grado di normalizzare i livelli plasmatici dei lipidi.

### 2. Dislipidemie

Il termine dislipidemia include un ampio spettro di anomalie lipidiche (ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, forme miste) la cui persistenza nel tempo può contribuire all'insorgenza della malattia aterosclerotica. In particolare, elevati livelli di C-LDL (ipercolesterolemia) rappresentano uno dei maggiori fattori di RCV, e moltissimi studi hanno dimostrato che una riduzione consistente dei livelli di C-LDL riduce significativamente l'incidenza di eventi CV sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria<sup>4-11</sup>. Le più recenti linee guida indicano livelli ottimali di C-LDL in base al RCV individuale,

e raccomandano livelli < 100 mg/dl (o una riduzione pari ad almeno il 50% del livello basale) per i soggetti ad alto rischio, e livelli < 70 mg/dl in soggetti ad altissimo rischio<sup>12</sup> (Tab. I). Elevati livelli di C-LDL possono in alcuni casi essere determinati geneticamente; infatti, mutazioni in geni che codificano per proteine direttamente coinvolte nel metabolismo delle LDL possono essere una causa primaria di ipercolesterolemia; tuttavia molte sono le cause secondarie che possono portare all'insorgenza di ipercolesterolemia e includono diabete, malattia renale, stili di vita sbagliati (sedentarietà, assunzione tramite la dieta di grassi saturi e colesterolo in eccesso) e assunzione di farmaci. Nonostante il target nella prevenzione CV primaria e secondaria sia rappresentato dai livelli di C-LDL, molti pazienti in trattamento farmacologico con valori ottimali di C-LDL continuano a presentare eventi CV, suggerendo l'esistenza di altri fattori di rischio coinvolti, quali ad esempio elevati livelli plasmatici di TG o ipertrigliceridemia (HTG) (Tab. II)<sup>13-15</sup>. Su questo argomento esistono osservazioni contrastanti dovute al fatto che aumentati livelli di TG sono spesso associati a ridotti livelli di C-HDL e aumentati livelli di LDL piccole e dense (altamente aterogene)<sup>16</sup>, suggerendo che la relazione tra HTG e malattia CV possa essere indiretta, in quanto in realtà mediata da altri fattori di rischio associati ad alti livelli di TG. A supporto di questa ipotesi, l'osservazione che la correlazione tra aumentati livelli di TG e aumentato RCV non è più significativa dopo aggiustamento per fattori quali C-HDL e non-HDL (una misura del colesterolo contenuto nelle lipoproteine aterogene)<sup>17</sup>. Nonostante queste controversie, dati recenti sembrano confermare un ruolo per le lipoproteine ricche in TG come fattore di RCV<sup>18</sup>, e studi genetici hanno indicato un legame tra i livelli di TG (non a digiuno) e aumentato RCV<sup>19</sup>.

### 3. Approccio non farmacologico alle dislipidemie

Spesso l'approccio iniziale nel trattamento dell'ipercolesterolemia, e in generale delle dislipidemie, include modifiche nello stile di vita con variazioni

TABELLA I. Livelli plasmatici di C-LDL raccomandati per le varie categorie di RCV.	
RCV	Livelli ottimali di C-LDL
Altissimo rischio <ul style="list-style-type: none"> <li>• conclamata patologia CV</li> <li>• diabete mellito con danno d'organo</li> <li>• nefropatia severa* (GFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>• SCORE 10-anni ≥ 10%</li> </ul>	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) oppure riduzione ≥ 5 0% per livelli di C-LDL basale 70-135 mg/dl (1,8-3,5 mmol/l)
Alto rischio <ul style="list-style-type: none"> <li>• singoli fattori di rischio aumentati significativamente</li> <li>• soggetti diabetici</li> <li>• moderata nefropatia**</li> <li>• SCORE 10-anni 5-10%</li> </ul>	< 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) oppure riduzione ≥ 50% per livelli di C-LDL basale 100-200 mg/dl (2,6-5,2 mmol/l)
Moderato rischio <ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE 10-anni &lt; 5%</li> </ul> Basso rischio <ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE 10-anni &lt; 1%</li> </ul>	< 115 mg/dl (< 3,0 mmol/l)

\* GFR (Glomerular Filtration Rate) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; \*\* GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

nella dieta che possono influenzare positivamente il profilo lipidico. Queste modificazioni dello stile di vita sono necessarie nei soggetti sia a basso, sia ad alto rischio in associazione a terapia farmacologica. Infatti, fattori dietetici possono avere un impatto importante nell'aterogenesi sia direttamente, sia indirettamente, agendo su fattori di rischio tradizionali quali livelli plasmatici di lipidi e glucosio e pressione arteriosa<sup>20</sup>.

I dati scientifici disponibili indicano che alcuni tipi particolari di dieta, quali la dieta Mediterranea e la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) sono effettivamente in grado di ridurre fattori di RCV e quindi di contribuire alla prevenzione CV<sup>20</sup>. Si tratta di diete che prevedono un elevato consumo di frutta, verdura, cereali, legumi, noci, pesce e basso consumo di carni rosse, dolci e bevande zuccherate; la dieta Mediterranea dà un'elevata importanza all'olio extra vergine di oliva, la cui efficacia nell'ambito CV è

comprovata<sup>21</sup>. Gli acidi grassi saturi rappresentano i componenti dietetici con il maggior impatto sui livelli di C-LDL<sup>22</sup>, mentre gli acidi grassi polinsaturi migliorano la sensibilità all'insulina e riducono i livelli di TG<sup>23 24</sup>. Quindi aumentare il consumo di alimenti ricchi in queste componenti può avere un effetto benefico sul profilo lipidico. Accanto a questo, esistono nuove strategie nutrizionali per migliorare le dislipidemie che prevedono l'utilizzo di *functional foods* e supplementi dietetici; questi prodotti nutraceutici possono essere utilizzati come alternativa o in combinazione con farmaci ad attività ipolipemizzante, come suggerito dalle attuali linee guida<sup>12</sup>. Molti nutraceutici vengono proposti come ipolipemizzanti; tuttavia per molti di loro mancano dati conclusivi in quanto testati in studi clinici con disegno sperimentale non in grado di dare una risposta definitiva e con caratteristiche che non rispettano gli standard imposti, ad esempio, per la sperimentazione di un farmaco. Invece, per molte sostanze di origine naturale, sono stati condotti numerosi studi e grazie allo strumento delle meta-analisi è stato possibile verificarne l'efficacia in un numero elevato di soggetti sia sani che dislipidemici (Tab. III).

#### 4. Acidi grassi polinsaturi omega-3

L'ipertrigliceridemia è considerata un fattore di RCV, anche se probabilmente non sono i TG in sé a rappresentare il fattore di rischio, quanto il

TABELLA II. Classificazione dei livelli plasmatici di TG <sup>50</sup> .	
Classificazione	Livelli plasmatici di TG
Normale	< 150 mg/dl
Normale-alto	150-199 mg/dl
Alto	200-499 mg/dl
Molto alto	≥ 500 mg/dl

**TABELLA III.**  
**Effetto di vari nutraceutici sui livelli plasmatici di C-LDL.**

Nutraceutici ad attività ipocolesterolemizzante	Tempo di intervento	Riduzione dei livelli di C-LDL
Riso rosso fermentato (monacolina K)	4-24 settimane	24-39 mg/dl
Berberina	8-52 settimane	13-25 mg/dl
Fitosteroli	2-45 settimane	11-25 mg/dl
β-glucani	2-12 settimane	6,2-9,6 mg/dl
Soia	4-10 settimane	4-6%
Probiotici	x	7,3-8,8%

quadro lipidico alterato a cui è frequentemente associata, che include alti livelli di LDL piccole e dense (altamente aterogene) e bassi livelli di C-HDL, oltre che insulino-resistenza e ipertensione arteriosa<sup>25</sup>. Le principali indicazioni per il trattamento dell'ipertrigliceridemia comprendono modifiche della dieta, incluso la riduzione dell'apporto di acidi grassi saturi e l'aumento dell'apporto di acidi grassi polinsaturi. Poiché è improbabile ottenere effetti clinicamente rilevanti solo assumendo cibi ricchi in questi composti, sono stati sviluppati dei supplementi che forniscono elevate quantità di acidi grassi polinsaturi. Gli acidi grassi polinsaturi omega-3 a lunga catena efficaci per il trattamento dell'ipertrigliceridemia comprendono acido eicosapentaenoico (EPA) e acido docosaesaenoico (DHA), che alle dosi di 2-4 g/giorno riducono i livelli di TG del 25-30%, anche se soggetti con valori basali elevati possono presentare variazioni percentuali più elevate<sup>26</sup>. Oltre a ridurre i TG, gli omega-3 sembrano aumentare le HDL e modificare positivamente la qualità delle LDL, anche se questi effetti richiedono studi più approfonditi<sup>26</sup>. Gli omega-3 sono ben tollerati e non sono state riportate interazioni cliniche significative, anche se, avendo anche effetto anti-trombotico, è consigliata precauzione in pazienti che assumono farmaci quali aspirina e clopidogrel.

Molti studi hanno riportato una relazione inversa tra il consumo di omega-3 ed eventi e mortalità CV, ma altri studi clinici non hanno identificato un reale beneficio CV con somministrazione di omega-3<sup>27</sup>. Ad esempio non sono stati riportati benefici nella supplementazione di omega-3 nella prevenzione CV in pazienti con diabete o a rischio di diabete<sup>28</sup>; per quanto riguarda pazienti ad alto RCV con/senza precedente evento coronarico, i risultati degli studi sono contrastanti,

così come le possibili indicazioni di trattamento con omega-3, mentre in pazienti con precedente evento coronarico la somministrazione di omega-3 sembra ridurre significativamente la mortalità per evento, sebbene non riduca l'incidenza di eventi non-fatali<sup>28</sup>. Quest'ultima osservazione rende ragionevole l'utilizzo di omega-3 per la prevenzione della mortalità coronarica<sup>28</sup>. Tuttavia, a causa di queste osservazioni contrastanti, le ultime linee guida non hanno inserito indicazioni di trattamento con omega-3 per la prevenzione CV secondaria<sup>12</sup>.

Restano invece valide le indicazioni per il trattamento di elevati livelli di TG, supportate dai risultati di meta-analisi<sup>12</sup>. Sulla base dei risultati ottenuti nei vari studi, l'EFSA ha approvato alcune indicazioni salutistiche relative a EPA e DHA (Regolamento (UE) n° 432/2012 della Commissione del 16 maggio 2012; Regolamento UE n° 536/2013 della Commissione dell'11 giugno 2013).

Accanto al comprovato effetto ipotrigliceridizzante, gli omega-3 sembrano influenzare positivamente la funzionalità endoteliale, che risulta alterata o compromessa durante il processo aterosclerotico. Infatti, gli omega-3 vengono incorporati nei fosfolipidi delle membrane cellulari, modulando così positivamente la composizione di particolari strutture di membrana (note come caveolae) in cui si concentrano recettori e molecole indispensabili per la funzionalità cellulare<sup>29</sup>. In seguito a incorporazione nelle membrane, diversi processi vengono modulati risultando in un miglioramento della funzionalità endoteliale. Tuttavia, gli studi clinici che hanno valutato l'effetto della supplementazione di omega-3 sulla funzionalità endoteliale hanno riportato spesso risultati discordanti, soprattutto a causa dei diversi disegni sperimentali che



portano ad osservazioni eterogenee. Quindi, nonostante questi studi possano genericamente suggerire un effetto di miglioramento della funzionalità endoteliale in seguito ad assunzione di omega-3, non è chiaro se questo dipenda dalla condizione iniziale (patologica o meno), dalla dose somministrata o dalla composizione del supplemento stesso<sup>29</sup>. Sono necessari quindi studi clinici più ampi con popolazioni di pazienti omogenee dal punto di vista patologico, di trattamento e degli endpoint.

## 5. Bergamotto

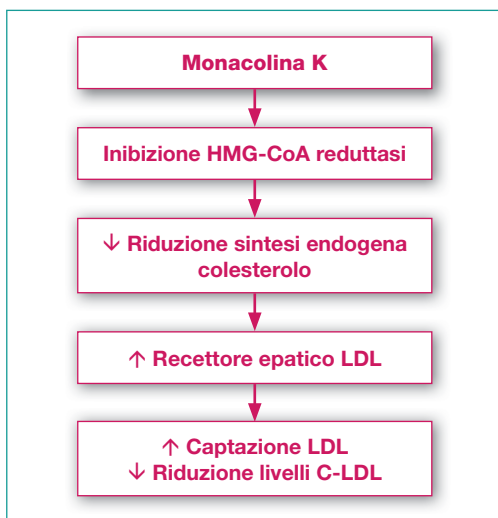
Diversi studi hanno valutato il potenziale effetto ipocolesterolemizzante del bergamotto (*Citrus bergamia* Risso), dato che contiene numerosi flavonoidi, alcuni dei quali possiedono attività statino-simile<sup>30</sup>. Tali composti hanno mostrato infatti attività ipocolesterolemizzante in studi condotti in modelli animali di ipercolesterolemia<sup>31 32</sup>, con un'attività simile a quella della simvastatina<sup>32</sup>. Questo ha dato il via a studi sull'uomo, che hanno suggerito un'attività positiva del bergamotto sul metabolismo lipidico. In pazienti con dislipidemia mista (alti livelli di C-LDL e TG), la somministrazione di polifenoli derivati dal bergamotto per 30 giorni riduce significativamente i livelli di CT, C-LDL e TG, con un effetto comparabile a quello ottenuto in seguito a trattamento con rosuvastatina 10 mg/die<sup>33</sup>; la combinazione di bergamotto con rosuvastatina mostra un maggiore effetto ipolipemizzante rispetto ai due trattamenti singoli<sup>33</sup>. Inoltre il trattamento con bergamotto riduce i livelli di marker di ossidazione, effetto osservato anche in soggetti trattati con rosuvastatina<sup>33</sup>. In soggetti con sindrome metabolica e steatosi epatica non-alcolica, il trattamento con polifenoli derivati dal bergamotto per 4 mesi riduce significativamente i livelli di C-LDL, TG e glicemia e aumenta i livelli di C-HDL; questi effetti sono accompagnati da riduzione dei livelli di LDL piccole e dense ritenute altamente aterogene<sup>34</sup>. Un altro studio ha valutato l'effetto del bergamotto in diversi gruppi di pazienti (ipercolesterolemici, iperlipidemici o con sindrome metabolica) intolleranti alle statine, riportando una significativa riduzione dei livelli di CT e C-LDL e un significativo aumento dei livelli di C-HDL; in soggetti con dislipidemia mista il trattamento riduce anche i livelli di TG e nei soggetti con sindrome metabolica si os-

serva un miglioramento del profilo glicemico<sup>35</sup>. Infine, uno studio ha investigato l'effetto della supplementazione di un estratto di bergamotto in pazienti dislipidemici per 6 mesi, confermando un significativo miglioramento del profilo lipidico con associata una riduzione dei livelli di LDL piccole e dense. Si è inoltre osservata una riduzione dell'ispessimento medio-intimale carotideo, un marker di aterosclerosi subclinica, da confermare in studi più ampi<sup>36</sup>. Questi risultati, insieme all'osservazione di un possibile effetto protettivo anche sull'endotelio<sup>37 38</sup>, suggeriscono che composti derivanti dal bergamotto potrebbero avere effetto ipolipemizzante, ma sono necessari ulteriori studi controllati randomizzati in doppio cieco sull'uomo di più lunga durata per stabilirne definitivamente efficacia e sicurezza, soprattutto in merito alla possibilità di interazioni farmacocinetiche con altri farmaci, quali le statine.

## 6. Riso rosso fermentato (monacolina K)

Questo prodotto è ottenuto dalla fermentazione del comune riso a opera del lievito *Monascus purpureus*, che risulta nella produzione di sostanze note come monacoline (75-90% monacolina K) con dimostrata attività ipocolesterolemizzante<sup>39</sup>. La monacolina K, nota anche come lovastatina, è un inibitore dell'enzima HMGCoA reduttasi (Fig. 1)<sup>40</sup>. Studi condotti in volontari hanno evidenziato una maggiore biodisponibilità della lovastatina quando assunta come riso rosso fermentato (polvere o capsule) rispetto a lovastatina assunta nella stessa forma farmaceutica, a suggerire una possibile maggiore solubilità in prodotti contenenti riso rosso fermentato<sup>41</sup>. Una meta-analisi condotta su 13 studi clinici randomizzati e controllati con placebo ha riportato una significativa riduzione di CT (-38 mg/ml), C-LDL (-34 mg/dl) e TG (-20 mg/dl) in pazienti dislipidemici trattati con riso rosso fermentato rispetto al placebo, senza eventi avversi importanti<sup>42</sup>. In generale viene ottenuto un effetto di riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL fino al 20% con preparazioni di riso rosso fermentato che forniscono 2,5-10 mg/die di monacolina K<sup>42</sup>.

Sono stati riportati alcuni effetti collaterali dovuti principalmente all'attività della monacolina K che, essendo una statina, può determinare anomalie negli enzimi epatici e miopatie; dato che la maggior parte degli studi condotti nell'uomo

**FIGURA 1.**

**Meccanismi d'azione della monacolina K presente nel riso rosso fermentato.**

è di breve durata, sono necessari studi a lungo termine per determinare la reale sicurezza del trattamento con riso rosso fermentato.

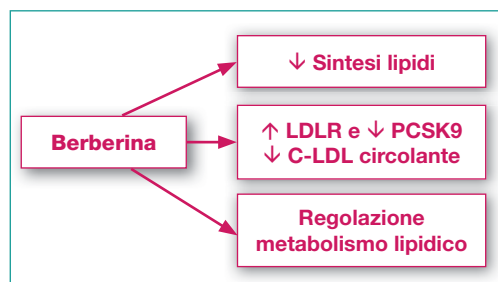
L'EFSA ha approvato l'indicazione salutistica che l'uso della monacolina K da preparazione di riso rosso fermentato contribuisce al mantenimento dei normali livelli di C-LDL in soggetti adulti della popolazione generale, stabilendo che per ottenere l'effetto ipocolesterolemizzante occorre consumare giornalmente 10 mg di monacolina K da riso rosso fermentato<sup>43</sup>. Successivamente è stato stabilito anche il contenuto massimo ammesso di citrinina (metabolita nefrotossico prodotto durante la fermentazione) per garantire l'assenza di nefrotossicità (Regolamento (UE) N. 212/2014 della Commissione del 6 marzo 2014). Tuttavia, recentemente è stato suggerito che il contenuto di monacolina K superiore a 5 mg/die dovrebbe essere considerato come farmaco; l'assunzione di prodotti a base di riso rosso fermentato, che possono contenere quantità variabili di monacolina K a seconda della casa produttrice, deve quindi essere considerata con cautela<sup>41</sup>.

## 7. Berberina

La berberina è un alcaloide vegetale presente in molte piante; possiede numerose attività

farmacologiche, tra cui le due più importanti sono l'attività ipocolesterolemizzante e ipoglicemizzante<sup>44</sup>. L'attività ipocolesterolemizzante di berberina è dovuta principalmente alla capacità di aumentare l'espressione del recettore LDL nel fegato e contemporaneamente di inibire l'espressione di PCSK9, con un risultato netto di riduzione dei livelli di LDL circolanti maggiore grazie alla combinazione di questi due meccanismi (Fig. 2)<sup>44</sup>. Inoltre berberina inibisce la sintesi endogena di colesterolo e TG e induce lipolisi, contribuendo all'effetto ipocolesterolemizzante (Fig. 2)<sup>44</sup>. Berberina sembra avere anche un effetto CV positivo in quanto contribuisce a prevenire insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca e aritmia<sup>44</sup>. Infine, berberina ha una documentata attività ipoglicemizzante principalmente grazie alla capacità di aumentare l'espressione del recettore per l'insulina (InsR) a livello epatico e muscolare, ma sono stati identificati anche altri meccanismi che contribuiscono a questo effetto<sup>44</sup>.

Numerosi studi clinici hanno verificato l'attività ipocolesterolemizzante di berberina in vari gruppi di pazienti ipercolesterolemici: il trattamento con questo composto si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL, CT e TG. Alcuni studi hanno comparato l'effetto di berberina e di una statina, e hanno riportato un'efficacia simile nel ridurre i livelli di C-LDL che aumenta notevolmente quando berberina e statina vengono somministrati in combinazione<sup>44</sup>. Inoltre, le statine riducono lievemente i TG, mentre quando date in combinazione con berberina l'effetto sui TG è molto marcato, il che suggerisce che soggetti ipercolesterolemici con elevati livelli di TG potrebbero beneficiare di questo tipo di

**FIGURA 2.**

**Meccanismi di azione di berberina.**

combinazione<sup>44</sup>. Una meta-analisi ha confermato l'effetto di miglioramento del profilo lipidico in pazienti dislipidemic<sup>45</sup>.

Inoltre, grazie agli effetti ipocolesterolemizzante e ipoglicemizzante, berberina può essere suggerita in pazienti con sindrome metabolica o diabete, che presentano aumentati livelli di glicemia associati a dislipidemia (elevati livelli di C-LDL e TG). Una meta-analisi ha confermato queste osservazioni, indicando che il trattamento con berberina produce un effetto ipoglicemizzante importante e migliora il profilo lipidico<sup>46</sup>. L'aspetto rilevante è proprio questo: rispetto ai farmaci ipoglicemizzanti orali comunemente usati, berberina non solo migliora la glicemia ma agisce anche sull'assetto lipidico, e la somministrazione in combinazione può determinare un effetto ipoglicemizzante ancora più marcato rispetto agli ipoglicemizzanti orali da soli<sup>46</sup>.

Generalmente berberina è ben tollerata, non sono stati riportati effetti collaterali gravi e quelli più comuni sono disturbi gastrointestinali, la cui incidenza è però bassa<sup>44</sup>. Tuttavia, poiché berberina è substrato di alcuni trasportatori di membrana, che contribuiscono a ridurre l'assorbimento di berberina nell'intestino oppure sono coinvolti nel trasporto di altri farmaci, occorre considerare la possibilità di interazione tra farmaci in caso di co-somministrazione<sup>44</sup>. Infine berberina modula l'espressione di alcuni membri della famiglia del citocromo P450 e anche questo può rendere possibile l'interazione con alcuni farmaci.

Un ultimo aspetto da considerare riguarda la bassa biodisponibilità orale di berberina e il suo limitato assorbimento a livello intestinale a causa dell'attività della glicoproteina-P, una proteina di membrana che trasporta attivamente molecole fuori dagli enterociti ed è coinvolta nel ridotto assorbimento di berberina<sup>44</sup>. Per questa ragione, berberina è spesso utilizzata a elevati dosaggi (0,9-1,5 g/giorno) che potrebbero comportare una maggiore probabilità di comparsa di effetti collaterali. Quindi sono stati identificati due possibili approcci per risolvere questa problematica. Il primo consiste nella somministrazione di berberina insieme a sostanze che ne aumentano l'assorbimento; ad esempio, berberina può essere associata a silimarina, un inibitore della glicoproteina-P estratto da *Silybum marianum* risultando in un aumento della biodisponibilità di berberina e della sua attività<sup>47</sup>. Il secondo

approccio consiste nello sviluppo di analoghi di berberina che ritengano le stesse caratteristiche di attività ma con un maggiore assorbimento intestinale, consentendo di ottenere risultati analoghi con dosaggi inferiori<sup>44</sup>.

Nonostante l'elevato numero di studi attestanti un effetto positivo di berberina in vari tipi di pazienti, tali studi presentano oggettive limitazioni. In primo luogo, la maggior parte di questi studi è stata condotta in pazienti di etnia asiatica; a favore di berberina, l'osservazione che risultati simili sono stati ottenuti anche nei pochi studi condotti in altri gruppi etnici. In secondo luogo, la qualità della maggior parte degli studi è bassa, come evidenziato anche dalle meta-analisi<sup>45 46</sup>; spesso la durata del trattamento è breve e questo impedisce da un lato di valutare la reale possibilità di eventi avversi a lungo termine e dall'altro di verificare se questi effetti della berberina si possono tradurre in un beneficio CV. Tutte queste osservazioni suggeriscono la necessità di studi clinici randomizzati, a lungo termine e concepiti con lo scopo di colmare queste lacune. A oggi non risulta che EFSA o FDA abbiano rilasciato specifiche indicazioni sull'effetto ipocolesterolemizzante di berberina.

Berberina e riso rosso fermentato sono anche utilizzati in una combinazione a cui sono aggiunti altri composti naturali (policosanolo, acido folico, astaxantina e coenzima Q10), allo scopo di aumentare l'effetto ipocolesterolemizzante e di intervenire con un unico nutraceutico su diversi fattori di RCV<sup>48</sup>. Una serie di studi clinici condotti in pazienti con moderata dislipidemia trattati per 6-48 settimane ha riportato significative riduzioni nei livelli di CT (11-21%) e C-LDL (15-31%), indicando riduzioni simili a quelle ottenute con basse dosi di statine<sup>48</sup>. Questa combinazione si è rivelata una possibile alternativa per quei pazienti che, essendo intolleranti alle statine, non sarebbero in grado di raggiungere i livelli ottimali di C-LDL raccomandati in base al loro RCV<sup>48</sup>.

## 8. Fitosteroli

Steroli e stanoli (comunemente chiamati fitosteroli) vegetali sono composti di origine vegetale con una struttura chimica simile a quella del colesterolo. Steroli e stanoli vengono assorbiti in minima quantità nell'intestino grazie a un meccanismo che coinvolge i trasportatori ABCG5 e ABCG8 i quali ri-secermono i fitosteroli nel lume intestina-

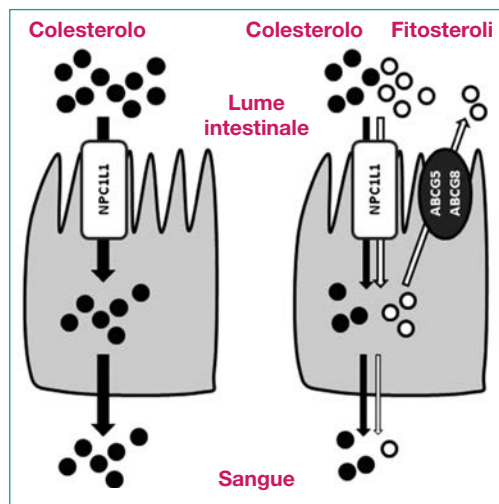
le e ne permettono l'eliminazione tramite le feci (Fig. 3). Essi sono in grado di ridurre i livelli plasmatici di C-LDL interferendo sia con il processo di solubilizzazione micellare del colesterolo a livello intestinale (fondamentale per l'assorbimento nelle cellule) sia direttamente con l'assorbimento di colesterolo negli enterociti tramite la proteina trasportatrice NPC1L1 (*Niemann-Pick C1 Like 1*), in quanto competono per l'assorbimento nel piccolo intestino (Fig. 3). Come conseguenza gli enterociti assorbono meno colesterolo il quale viene escreto con le feci<sup>49</sup>. Questo processo ha effetto anche a livello epatico, dove vengono attivati meccanismi di risposta a un ridotto assorbimento di colesterolo, tra cui aumento della sintesi epatica di colesterolo, riduzione della secrezione delle VLDL e aumento dell'espressione epatica del recettore delle LDL<sup>50</sup>. Tuttavia, potrebbero essere coinvolti anche altri meccanismi non noti. La quantità di fitosteroli ottimale è stimata intorno ai 2 g/die che si traduce in una riduzione dei livelli di C-LDL pari a circa 8-10%<sup>51</sup>.

In aggiunta all'effetto ipocolesterolemizzante, steroli e stanoli vegetali sembrano anche ridurre i livelli di TG in soggetti particolari, quali quelli con sindrome metabolica caratterizzati da elevati livelli di TG, e sembrano influenzare positivamente anche la funzionalità del sistema immunitario<sup>49</sup>. Alimenti funzionali arricchiti in steroli/stanoli rap-

presentano quindi un possibile approccio per il trattamento delle ipercolesterolemie moderate, ma si sono dimostrati efficaci anche nel trattamento di ipercolesterolemie severe, come per esempio nel trattamento di bambini affetti da ipercolesterolemia familiare<sup>52</sup>. A questo scopo sono state considerate diverse matrici alimentari arricchite con fitosteroli; la composizione della matrice sembra essere importante per il corretto apporto di fitosteroli. In primo luogo l'alimento deve avere un elevato contenuto di grassi in modo da aumentare la solubilità dei fitosteroli, ma anche matrici con basso contenuto di grassi possono essere considerate tramite l'aggiunta di componenti emulsificanti quali la lecitina di soia; in aggiunta, la presenza nell'alimento di componenti, oltre ai fitosteroli, che possono ridurre per sé i livelli di C-LDL può essere un valido approccio per migliorare ulteriormente l'effetto finale. Si pensi ad esempio agli acidi grassi monoinsaturi o polinsaturi<sup>50</sup>. Inoltre, anche l'origine dei fitosteroli può determinare l'efficacia ipocolesterolemizzante, dato che non tutte le piante hanno la stessa composizione in termini percentuali e non tutti i fitosteroli sono presenti in tutte le piante<sup>50</sup>. Infine, è possibile anche introdurre modificazioni strutturali nei fitosteroli che ne possono aumentare l'efficacia ipocolesterolemizzante; ad esempio, stanoli (derivati saturi degli steroli) e fitosteroli esterificati sono più liposolubili e meno assorbibili, e questo li rende più efficaci nell'inibire l'assorbimento di colesterolo intestinale<sup>50</sup>.

Un altro fattore importante da tenere in considerazione nella valutazione dell'efficacia dei fitosteroli sono i valori basali di C-LDL nell'individuo. Infatti, la percentuale della riduzione sembra essere maggiore in soggetti con alti valori basali di C-LDL ( $> 190$  mg/dl o  $> 4,85$  mmol/l: -12,5%) rispetto a soggetti con valori ottimali ( $< 100$  mg/dl o  $< 2,6$  mmol/l: -9,5%) o moderatamente elevati (130-159 mg/dl o 3,35-4,11 mmol/l: -8,8%), il che suggerisce però che mentre in soggetti con lieve ipercolesterolemia questo tipo di trattamento può abbassare il livello di C-LDL a valori ottimali, per soggetti con elevata ipercolesterolemia questo intervento non è sufficiente, ma va supportato con terapia farmacologica<sup>50 51</sup>.

Studi osservazionali trasversali hanno evidenziato una correlazione inversa tra l'assunzione di fitosteroli e i livelli di C-LDL<sup>51</sup>, osservazione confermata da meta-analisi di studi clinici randomiz-



**FIGURA 3.**

**Meccanismo d'azione dei fitosteroli a livello intestinale.**

zati condotti in soggetti sani, ipercolesterolemici o diabetici<sup>51</sup>. Meno chiari e definitivi sono invece i dati riguardanti l'effetto su livelli plasmatici di TG e C-HDL<sup>51</sup>.

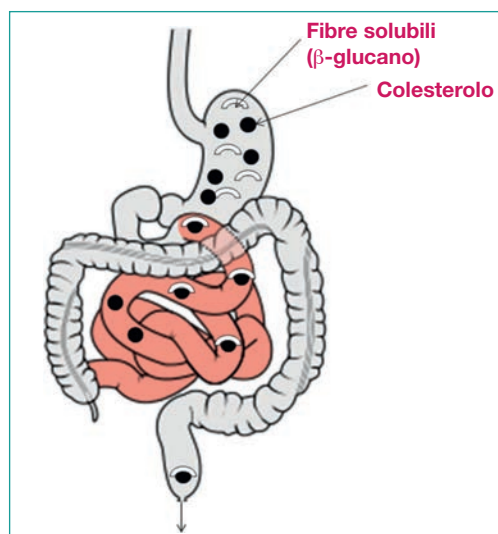
Un aspetto importante è la mancanza di interazione dei fitosteroli con i farmaci ipocolesterolemizzanti usati comunemente quali statine ed ezetimibe, e anzi un effetto additivo sui livelli di C-LDL è stato descritto per la combinazione con questi farmaci<sup>51</sup>. Inoltre i fitosteroli non mostrano effetti collaterali quando assunti alle dosi consigliate, ma a dosi più elevate possono determinare un ridotto assorbimento di vitamine liposolubili. Particolare precauzione va osservata per alcuni soggetti portatori di una rara malattia genetica recessiva caratterizzata da accumulo di fitosteroli dovuto a mutazioni presenti nei geni ABCG5 o ABCG8; in caso di omozigosi questi soggetti possono presentare una severa ipercolesterolemia con malattia CV prematura<sup>51</sup>.

Sia EFSA che FDA hanno approvato delle indicazioni salutistiche per i fitosteroli per la riduzione dei livelli di C-LDL, raccomandando una dose giornaliera non superiore ai 3 g e comunque sotto la supervisione medica. L'utilizzo dei fitosteroli è quindi indicato per 1) pazienti con lieve ipercolesterolemia e basso-moderato rischio CV; 2) pazienti già in terapia ipocolesterolemizzante che non raggiungono il target; 3) pazienti intolleranti alle statine<sup>51</sup>.

## 9. $\beta$ -glucani

Le fibre inibiscono l'assorbimento intestinale del colesterolo, ma hanno anche altri effetti correlati in quanto inducono la percezione di sazietà e riducono l'indice glicemico degli alimenti. L'effetto ipocolesterolemizzante delle fibre è da attribuirsi principalmente alla loro viscosità; infatti, le fibre idrosolubili a contatto con l'acqua formano un gel viscoso in grado di legare gli acidi biliari nell'intestino e ne facilitano l'escrezione attraverso le feci (Fig. 4). Poiché il colesterolo è uno dei componenti principali della bile, l'aumentata escrezione biliare induce un aumento dell'utilizzo epatico di colesterolo per la produzione della bile stessa, risultando così in ridotti livelli circolanti di C-LDL (Fig. 4)<sup>51</sup>. Il  $\beta$ -glucano, la principale fibra solubile dell'avena, ha un chiaro effetto ipocolesterolemizzante, come riportato da meta-analisi condotte su numerosi studi. Una di queste ha riportato, analizzando i dati di

28 studi clinici randomizzati, una riduzione dei livelli di C-LDL pari a 10 mg/dl e di CT pari a 12 mg/dl in seguito ad assunzione di  $\beta$ -glucano dell'avena a dosi  $\geq 3$  g/die<sup>51</sup>; non sono stati osservati effetti su HDL o TG. L'effetto di riduzione è risultato più marcato in soggetti con livelli di C-LDL basali più alti e, anche se si tratta di un'osservazione basata su un numero limitato di studi, la meta-analisi ha riportato un effetto più evidente in soggetti con diabete rispetto ai non diabetici<sup>53</sup>. L'EFSA ha approvato l'indicazione salutistica che lega il consumo di almeno 3 g/die di  $\beta$ -glucano alla riduzione dei livelli di C-LDL<sup>54</sup>. Una recente meta-analisi ha riportato lo stesso effetto ipocolesterolemizzante anche del  $\beta$ -glucano dell'orzo<sup>55</sup>: una dieta arricchita con 6,5-7,0 g/die di  $\beta$ -glucano dell'orzo per 3-12 settimane riduce sia il C-LDL sia il C-non-HDL del 7% rispetto alla dieta controllo in soggetti sani o ipercolesterolemici<sup>55</sup>. Dato che molte altre fibre solubili hanno mostrato effetto ipocolesterolemizzante, si può ipotizzare che ogni grammo di fibra solubile aggiunto alla dieta riduca i livelli plasmatici di C-LDL mediamente di 2 mg/dl<sup>56</sup>. Tenuto conto di questi dati, le recenti linee guida suggeriscono l'utilizzo di  $\beta$ -glucani a dosi  $\geq 3$  g/die per il controllo della colesterolemia<sup>12</sup>.



**FIGURA 4.**

*Meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante delle fibre solubili.*

## 10. Soia

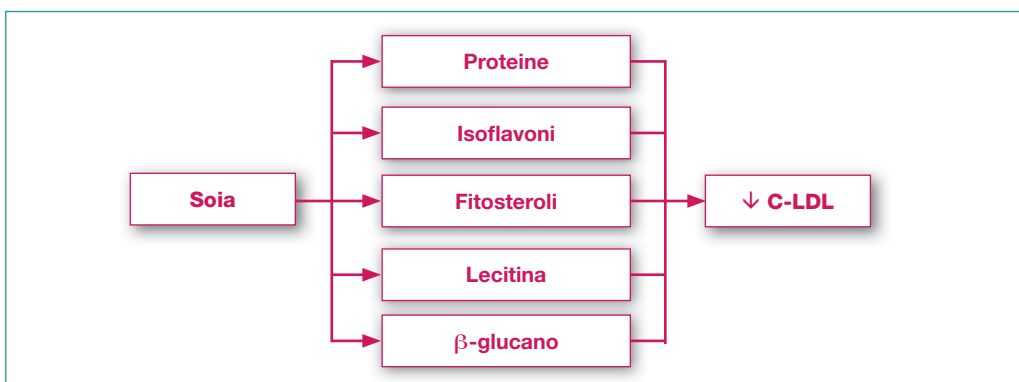
La soia è una leguminosa particolarmente ricca in proteine (36-46%), ma contiene anche alte percentuali di lipidi, carboidrati solubili e fibre; in aggiunta contiene anche micronutrienti, inclusi gli isoflavoni, fitoestrogeni in grado di legarsi al recettore degli estrogeni esercitando quindi una funzione simile a quella degli estrogeni. Numerose osservazioni epidemiologiche hanno suggerito una correlazione inversa tra consumo di soia e rischio CV, e studi più approfonditi hanno identificato gli isoflavoni contenuti in questa leguminosa come responsabili dell'effetto ipocolesterolemizzante (Fig. 5). Tale effetto è ottenuto attraverso diversi meccanismi, tra cui modulazione dei processi di lipogenesi e lipolisi e regolazione dell'appetito e del bilancio energetico. In aggiunta all'effetto mediato dagli isoflavoni, l'attività ipocolesterolemizzante della soia è legata anche alla presenza di altre componenti quali fitosteroli, lecitina e  $\beta$ -glucano, che inibiscono l'assorbimento intestinale di colesterolo, o di altre componenti proteiche in grado di aumentare l'espressione epatica del recettore delle LDL (Fig. 5)<sup>51</sup>.

Diverse meta-analisi su studi condotti recentemente hanno riportato una riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL pari a circa 4-6%, anche se esistono molti risultati contraddittori, prevalentemente dovuti alla grande eterogeneità degli studi effettuati (in termini di dose, durata del trattamento e tipologia di soggetti trattati)<sup>51</sup>. Per questo motivo, l'utilizzo di prodotti a base di soia può essere indicato nella popolazione generale

e in soggetti con moderata ipercolesterolemia e basso-moderato RCV.

## 11. Probiotici

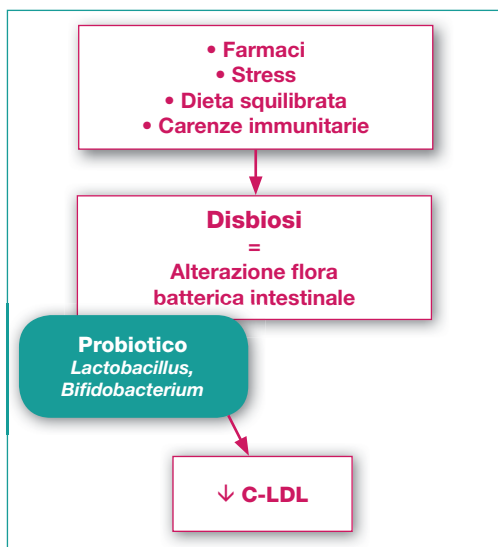
In anni recenti si è cominciato a dare rilevanza al microbiota intestinale come possibile fattore coinvolto nello sviluppo della malattia CV. Il microbiota intestinale comprende centinaia di specie microbiche diverse che sono coinvolte in molti processi metabolici e disordini a carico del microbiota (composizione o funzionalità) dovuti a alimentazione errata, farmaci, infezioni, ecc., e possono aumentare la suscettibilità a diverse patologie<sup>57</sup>. Molti studi hanno dimostrato che il microbiota intestinale influenza significativamente il metabolismo lipidico, suggerendo che potrebbe essere un potenziale target modificabile per trattare e prevenire disordini cardiometabolici. Il modo più semplice per intervenire in questo senso è tramite il consumo di alimenti che producano una variazione benefica nella composizione o nella funzione del microbiota in grado di influenzare positivamente il metabolismo lipidico. Questo è l'effetto prodotto dai probiotici, microrganismi viventi con azione benefica per l'organismo ospite (Fig. 6). Molti studi sperimentali e clinici hanno riportato, ad esempio, un effetto benefico di batteri probiotici quali *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* sul profilo lipidico<sup>57</sup>, con riduzione dei livelli di CT del 4-12% (media 8,6%), di C-LDL del 5-8% (media 7,8%) e di TG intorno al 10%. Questi dati sono stati confermati da meta-analisi che hanno riportato riduzione dei livelli di CT e C-LDL pari a -6,8-7,8 mg/dl



**FIGURA 5.**

*Componenti della soia ad attività ipocolesterolemizzante.*





**FIGURA 6.**

**Cause di disbiosi intestinale ed effetto dei probiotici.**

e ~7,3-8,8 mg/dl, rispettivamente, con soggetti ipercolesterolemici in grado di ottenere una riduzione maggiore rispetto a soggetti normocolesterolemici<sup>58 59</sup>, anche se alcuni studi clinici non hanno osservato variazioni del profilo lipidico in seguito ad assunzione di probiotici. A oggi non sono state ancora approvate indicazioni salutistiche sui probiotici da parte dell'EFSA.

## 12. Conclusioni

Questa breve rassegna ha considerato una serie di composti di origine naturale che posseggono attività documentata sui lipidi plasmatici.

Si tratta di attività che nel loro insieme sono inferiori a quelle dei farmaci ma che in alcuni casi, se sfruttate in modo adeguato, possono favorire il controllo di dislipidemie minori. Rimane comunque chiaro che si deve trattare di prodotti di qualità e che siano stati sperimentati favorevolmente nell'uomo. Senza queste documentazioni non riteniamo che sia consigliabile l'uso di questo tipo di approcci.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, et al. *Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study.* Am Heart J 1990;120:963-9.

<sup>2</sup> Pohjola-Sintonen S, Rissanen A, Liskola P, et al. *Family history as a risk factor of coronary heart disease in patients under 60 years of age.* Eur Heart J 1998;19:235-9.

<sup>3</sup> Barrett-Connor E, Khaw K. *Family history of heart attack as an independent predictor of death due to cardiovascular disease.* Circulation 1984;69:1065-9.

<sup>4</sup> Naci H, Bruggs JJ, Fleurence R, et al. *Ades, Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials.* Eur J Prev Cardiol 2013;20:641-57.

<sup>5</sup> Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.* Lancet 2010;376:1670-81.

<sup>6</sup> Mills EJ, Wu P, Chong G, et al. *Briel, Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials.* QJM 2011;104:109-24.

<sup>7</sup> Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al. *Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis.* CMAJ 2011;183:E1189-202.

<sup>8</sup> Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. *Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of > 40,000 patients.* Eur Heart J 2011;32:1409-15.

<sup>9</sup> Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, et al. *Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins.* Acta Neurol Scand 2011;124:188-95.

<sup>10</sup> Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease.* Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD004816.

<sup>11</sup> Chou R, Dana T, Blazina I, et al. *Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force.* JAMA 2016;316:2008-24.

<sup>12</sup> Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. *2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).* Atherosclerosis 2016;253:281-344.

<sup>13</sup> Morrison A, Hokanson JE. *The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease.* Vasc Health Risk Manag 2009;5:89-95.

<sup>14</sup> Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. *Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies.* Circulation 2007;115:450-8.

<sup>15</sup> Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. *Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid ath-*

- erosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis* 2009;203:331-45.
- 16 Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. *Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor*. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:159.
  - 17 Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. *Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease*. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
  - 18 Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. *Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies*. *Lancet* 2010;375:1634-9.
  - 19 Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al. *Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease*. *N Engl J Med* 2014;371:32-41.
  - 20 Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. *2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2960-84.
  - 21 Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*. *N Engl J Med* 2014;368:1279-90.
  - 22 Mensink RP, Zock PL, Kester AD, et al. *Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials*. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.
  - 23 Rivellese AA, Giacco R, Annuzzi G, et al. *Effects of monounsaturated vs. saturated fat on postprandial lipemia and adipose tissue lipases in type 2 diabetics*. *Clin Nutr* 2008;27:133-41.
  - 24 Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, et al. *Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study*. *Diabetologia* 2001;44:312-9.
  - 25 Reiner Z. *Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease*. *Nat Rev Cardiol* 2017 Mar 16; doi 10.1038/nrcardio.2017.31 [Epub ahead of print].
  - 26 Pirillo A, Catapano AL. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia*. *Atheroscler Suppl* 2013;14:237-42.
  - 27 Bowen KJ, Harris WJ, Kris-Etherton PM. *Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits?* *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2016;18:69.
  - 28 Siscovick DS, Barringer TA, Fretts AM, et al. *Omega-3 polyunsaturated fatty acid (fish oil) supplementation and the prevention of clinical cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association*. *Circulation* 2017 Mar 13 [Epub ahead of print].
  - 29 Zanetti M, Grillo A, Losurdo P, et al. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids: structural and functional effects on the vascular wall*. *Biomed Res Int* 2015;(2015):791978.
  - 30 Di Donna L, De Luca G, Mazzotti F, et al. *Statin-like principles of bergamot fruit (Citrus bergamia): isolation of 3-hydroxymethylglutaryl flavonoid glycosides*. *J Nat Prod* 2009;72:1352-4.
  - 31 Miceli N, Mondello MR, Monforte MT, et al. *Hypolipidemic effects of Citrus bergamia Risso et Poiteau juice in rats fed a hypercholesterolemic diet*. *J Agric Food Chem* 2007;55:10671-7.
  - 32 Di Donna L, Iacopetta D, Cappello AR, et al. *Hypocholesterolaemic activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl flavanones enriched fraction from bergamot fruit (Citrus bergamia): "in vivo" studies*. *J Funct Foods* 2014;7:558-68.
  - 33 Gliozzi M, Walker R, Muscoli S, et al. *Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia*. *Int J Cardiol* 2013;170:140-5.
  - 34 Gliozzi M, Carresi C, Musolino V, et al. *The effect of Bergamot-derived polyphenolic fraction on LDL small dense particles and non alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome*. *Adv Biol Chem* 2014;4:129-37.
  - 35 Mollace V, Sacco I, Janda E, et al. *Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies*. *Fitoterapia* 2011;82:309-16.
  - 36 Toth PP, Patti AM, Nikolic D, et al. *Bergamot reduces plasma lipids, atherogenic small dense LDL, and subclinical atherosclerosis in subjects with moderate hypercholesterolemia: a 6 months prospective study*. *Front Pharmacol* 2016;6:299.
  - 37 Mollace V, Ragusa S, Sacco I, et al. *The protective effect of bergamot oil extract on lectine-like oxLDL receptor-1 expression in balloon injury-related neointima formation*. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13:120-9.
  - 38 Trombetta D, Cimino F, Cristani M, et al. *In vitro protective effects of two extracts from bergamot peels on human endothelial cells exposed to tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)*. *J Agric Food Chem* 2010;58:8430-6.
  - 39 Lin YL, Wang TH, Lee MH, et al. *Biologically active components and nutraceuticals in the Monascus-fermented rice: a review*. *Appl Microbiol Biotechnol* 2008;77:965-73.
  - 40 Endo A, Monacolin K. *A new hypocholesterolemic agent produced by a Monascus species*. *J Antibiot (Tokyo)* 1979;32:852-4.
  - 41 Santini A, Novellino E. *Nutraceuticals in hypercholesterolaemia: an overview*. *Br J Pharmacol* 2016 Sep 29 [Epub ahead of print].
  - 42 Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. *A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia*. *PLoS One* 2014;9:e98611.



- <sup>43</sup> EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006*. EFSA Journal 2011;9:2304.
- <sup>44</sup> Pirillo A, Catapano AL. *Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies*. Atherosclerosis 2015;243:449-61.
- <sup>45</sup> Dong H, Zhao Y, Zhao L, et al. *The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Planta Med 2013;79:437-46.
- <sup>46</sup> Dong H, Wang H, Zhao L, et al. *Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis*. Evid Based Complement Alternat Med 2012;2012:591654.
- <sup>47</sup> Di Piero F, Putignano P, Villanova N, et al. *Preliminary study about the possible glycemic clinical advantage in using a fixed combination of Berberis aristata and Silybum marianum standardized extracts versus only Berberis aristata in patients with type 2 diabetes*. Clin Pharmacol 2013;5:167-74.
- <sup>48</sup> Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. *A nutraceutical approach (Armolidip Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: review of the clinical evidence*. Atheroscler Suppl 2017;24:1-15.
- <sup>49</sup> Plat J, Baumgartner S, Mensink RP. *Mechanisms Underlying the Health Benefits of Plant Sterol and Stanol Ester Consumption*. J AOAC Int 2015;98:697-700.
- <sup>50</sup> Cusack LK, Fernandez ML, Volek JS. *The food matrix and sterol characteristics affect the plasma cholesterol lowering of phytosterol/phytostanol*. Adv Nutr 2013;4:633-43.
- <sup>51</sup> Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, et al. *Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA)*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017;27:2-17.
- <sup>52</sup> Stock J. *Focus on lifestyle: EAS Consensus Panel Position Statement on Phytosterol-added Foods*. Atherosclerosis 2014;234:142-5.
- <sup>53</sup> Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, et al. *Wolever, Cholesterol-lowering effects of oat beta-glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Clin Nutr 2014;100:1413-21.
- <sup>54</sup> EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to oat beta-glucan and lowering blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006*.
- <sup>55</sup> Ho HV, Sievenpiper JL, Zurbau A, et al. *A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of the effect of barley beta-glucan on LDL-C, non-HDL-C and apoB for cardiovascular disease risk reduction-iv*. Eur J Clin Nutr 2016;70:1239-45.
- <sup>56</sup> Brown L, Rosner B, Willett WW, et al. *Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis*. Am J Clin Nutr 1999;69:30-42.
- <sup>57</sup> Ettinger G, MacDonald K, Reid G, et al. *The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health*. Gut Microbes 2014;5:719-28.
- <sup>58</sup> Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, et al. *Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals*. PLoS One 2015;10:e0139795.
- <sup>59</sup> Cho YA, Kim J. *Effect of probiotics on blood lipid concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1714.
- <sup>60</sup> Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. *Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation 2011;123:2292-333.

© Copyright 2017 by Pacini Editore Srl – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico  
Pacini Editore, Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa  
www.pacinieditore.it – info@pacinieditore.it

Stampa  
Industrie Grafiche Pacini – Pisa

Finito di stampare nel mese di Maggio 2017 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org