

Un supplemento nutrizionale a base di omega-3 e monacolina K è efficace sia nell'ipercolesterolemia isolata che nelle dislipidemie miste di grado lieve-moderato

A dietary supplement including omega-3 fatty acids and monacolin K is effective in mild-moderate isolated hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia

Summary

In general population borderline values of blood lipids are highly prevalent. When mixed dyslipidemia (high triglycerides, low high-density lipoprotein-cholesterol and small dense low-density cholesterol particles) is diagnosed, treatment is quite insidious. The scope of this retrospective study was to evaluate the prevalence of mixed dyslipidemia and single lipids alterations in general population, and to evaluate the effect of a proprietary nutraceutical compound containing a mix of lipid-lowering agents in dyslipidemic subjects. High levels of triglycerides were detected in 32.7% of the sample, isolated hypercholesterolemia in 23.1%, and mixed dyslipidemia in 44.2%. Eighty-seven percent of subjects with mixed dyslipidemia reduced their lipids after a 12 weeks supplementation. The nutraceutical compound resulted safe and effective in ameliorate both cholesterol and triglycerides levels.

Perrone Filardi P, Mammucari M, Maggiori E. A dietary supplement including omega-3 fatty acids and monacolin K is effective in mild-moderate isolated hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Trends Med* 2013; 13(1):1-7. ©2013 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

**Pasquale Perrone Filardi¹,
Massimo Mammucari², Enrica Maggiori³**

1. Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università Federico II, Napoli

2. Medico di assistenza primaria ASL RMF

3. Medico di assistenza primaria ASL RME

Key words:

**cardiovascular disease
lipid-lowering agents
mixed dyslipidemia
nutraceuticals**

La dislipidemia è considerata insieme all'ipertensione, al diabete mellito di tipo 2 (DM-2), al fumo ed all'obesità, uno dei cinque maggiori fattori di rischio per malattie cardiovascolari (CVD)^{1,2}. Nell'ambito delle varie classi di lipidi, il colesterolo totale e la frazione LDL (C-LDL) giocano un ruolo rilevante e costituiscono ad oggi il target primario del trattamento ipolipemizzante^{3,4}. Negli ultimi anni tuttavia una notevole mole di dati ha delucidato il ruolo delle altre componenti del profilo lipidico, inizialmente del colesterolo HDL (C-HDL) e dei trigliceridi (TG), successivamente di alcune sostanze pro-ossidanti e pro-infiammatorie che facilitano la perossidazione delle LDL ed il loro accumulo nello spazio subendoteliale⁵⁻⁷. Lo studio di questi *fattori di rischio emergenti* (omocisteina, proteina C-reattiva, fibrinogeno, etc), e le modalità con cui essi contribuiscono sia alla formazione delle placche aterosclerotiche sia alla loro maggiore vulnerabilità, ha in parte modificato le conoscenze circa la patogenesi dell'aterosclerosi: in questo nuovo scenario il colesterolo totale e la frazione LDL svolgono un ruolo comprimario insieme ai trigliceridi, al colesterolo

 **Massimo Mammucari**
e-mail: massimo.mammucari@libero.it

lo-HDL ed alle sostanze ossidanti^{8,9}. Negli ultimi anni vari studi hanno cercato di “*pesare*” il ruolo delle varie componenti lipidiche e non lipidiche nella cardiopatia ischemica, con risultati interessanti. Per esempio nel recente Japan Diabetes Complications Study (JDACS), *i trigliceridi sono risultati un fattore di rischio forte quanto le LDL nella determinazione degli eventi coronarici maggiori*¹⁰. Per quanto riguarda invece il colesterolo-HDL esso era apparso un predittore di rischio più forte del colesterolo totale ed LDL già nell’Helsinki Heart Study e questo dato è stato confermato da trial recenti, sicché il colesterolo-HDL appare oggi come un bersaglio privilegiato dei farmaci in sviluppo^{11,12}. In attesa di molecole attive su questi nuovi target la tendenza attuale è quella di ampliare lo “*spettro di azione*” dei trattamenti ipolipemizzanti esistenti. Si tratta di un’esigenza già emersa dall’analisi dei risultati dei grandi trial di intervento con statine, nei quali nonostante le riduzioni assai ampie del colesterolo-LDL, anche molto al di sotto dei 130 mg/dL previsti dalle linee guida per la prevenzione primaria nei pazienti con più fattori di rischio, residuava un eccesso di eventi non ulteriormente riducibile, neppure con incrementi significativi del dosaggio o con l’uso di statine “a maggior potenza”^{13,14}.

Oggi sappiamo che il problema del rischio eccedente è dovuto alla scarsa capacità delle statine di colpire con eguale efficacia tutti i target coinvolti nella formazione della placca. In un recente trial condotto su pazienti ambulatoriali si è chiaramente evidenziato che non si riusciva a ridurre il rischio cardiovascolare a valori <20% nella maggior parte dei trattati con fluvastatina come unico ipolipemizzante, neppure raddoppiando il dosaggio del farmaco¹⁵. La crescente consapevolezza che la monoterapia con statine lascia aperta una *finestra di rischio troppo ampia in una quota troppo elevata di pazienti* suggerisce l’uso di terapie combinate. Purtroppo, nel caso delle dislipidemie miste l’incremento del dosaggio della statina o la combinazione di una statina con un fibrato inducono aumentato rischio di miopatia. In questi casi la presenza contemporanea di più alterazioni lipidiche, anche lievi, esercita un *effetto moltiplicativo* piuttosto che additivo sul rischio cardiovascolare^{16,17}. Purtroppo, le forme miste con valori borderline delle singole componenti lipidiche, pur risultando particolarmente sensibili all’approccio multi-target, non sono trattate. Questa categoria di soggetti non dovrebbe essere indirizzata subito al trattamento farmacologico, ma in linea con le indicazioni dei documenti di consenso, sottoporsi a va-

riazioni positive dello stile di vita (dieta ed attività fisica) eventualmente integrando l’alimentazione con sostanze naturali ad azione ipolipemizzante¹⁸. In questo contesto un ruolo crescente è attribuito ai nutraceutici di nuova generazione caratterizzati da un complesso multicomponente, che possono essere somministrati in tutte le dislipidemie indipendentemente dalla frazione lipidica prevalente. Se infatti si analizza il profilo lipidico medio del soggetto a basso rischio, per il quale risulta utile iniziare una prevenzione primaria, ci si rende conto della grande variabilità delle componenti lipidiche: numerosi studi hanno dimostrato che le forme miste sono altamente prevalenti nella popolazione generale^{19,20}. Inoltre, anche dopo trattamento con statine, numerosi pazienti continuano a presentare uno o più alterazioni lipidiche, in particolare ipertrigliceridemia e bassi valori di HDL²¹.

Nel presente studio sono stati esaminati i dati di inclusione ed i risultati di una coorte costituita da soggetti con differenti dislipidemie che, dopo un ciclo di 12 settimane di variazione dello stile di vita, avevano iniziato l’assunzione di un nutraceutico multicomponente.

Obiettivi

Obiettivi del presente studio erano: 1) valutare la prevalenza delle dislipidemie più frequenti registrate nella popolazione inclusa; 2) valutare la risposta al supplemento nutraceutico in relazione alla dislipidemia riscontrata; 3) valutare la risposta al supplemento nutraceutico in relazione alla presenza di sovrappeso/obesità.

La valutazione della risposta in relazione al punto (3) è stata eseguita perché numerosi studi indicano che il soggetto obeso è meno responsivo ai farmaci ipolipemizzanti rispetto alla controparte normopeso, in particolare per quanto riguarda i trigliceridi e la frazione HDL^{22,23}.

Disegno dello studio e soggetti inclusi

Studio retrospettivo su una popolazione di 52 soggetti di entrambi i sessi (maschi=61.5%), con un’età media di 50.6 anni. Questa coorte origina da uno studio precedentemente condotto su un campione di 61 soggetti non responder alle variazioni dello stile di vita per tre mesi e che, per tale ragione, avevano iniziato l’assunzione di un supplemento nutrizionale ipolipemizzante (EZIME-GATM; Biofutura Pharma SpA, Milano-Italia)²⁴.

Tabella 1. Profilo lipidico e caratteristiche cliniche del campione.

Totale inclusi (n°)	52
Età media (aa ±DS)	50.6 (±17.1)
Maschi n° (%)	32 (61.5%)
Indice di Massa Corporea (IMC) <25	19 (36.5%)
Indice di Massa Corporea (IMC) ≥25	33 (63.5%)
Profilo lipidico	
Ipercolesterolemia isolata (↑CT+↑C-LDL)	12 (23.1%)
Ipertrigliceridemia (↑TG+↓C-HDL)	17 (32.7%)
Dislipidemia mista (↑CT+↑TG+↓C-HDL)	23 (44.2%)

Al termine delle 12 settimane risultarono valutabili 52 soggetti, che costituiscono il campione analizzato nel presente studio.

Analisi dei dati

I dati ottenuti sono stati analizzati con tecniche di statistica descrittiva ed espressi come media ± Deviazione Standard (DS) e come valori percentuale. Il confronto fra gruppi è stato condotto con il test *t* di Student. La significatività statistica è stata fissata per valori di $p < 0.05$.

Risultati

Per misurare l'efficacia dell'intervento ipolipemizzante, i valori di cut-off per le singole frazioni lipidiche sono stati fissati secondo le linee guida NCEP del 2004 (National Cholesterol Education Program ATP III) per le popolazioni a rischio cardiovascolare moderato ($\leq 10\%$ a 10 anni)²⁵. Sulla base di questo documento sono da considerarsi *desiderabili* i seguenti valori: colesterolo totale <200 mg/dL; colesterolo-LDL <130 mg/dL; colesterolo-HDL >40 mg/dL negli uomini e >50 mg/dL nelle donne; trigliceridi <150 mg/dL. I soggetti sono stati stratificati in 3 gruppi. Quelli con contemporaneo incremento dei trigliceridi e di una o più frazioni del colesterolo sono stati classificati come affetti da "dislipidemia mista".

Stratificazione dei soggetti per tipo di dislipidemia

Alterazioni di tutte le componenti lipidiche summenzionate erano presenti in poco meno della metà dei soggetti analizzati (44%). Assai meno frequente è risultata la presenza di ipercolesterolemia isolata (23%). Dopo vari tentativi è stato possibile stratificare il campione in tre sottogruppi relativamente omogenei: 1) pazienti con preva-

lente ipercolesterolemia, ovvero con aumento del colesterolo totale ed LDL; 2) pazienti con prevalente ipertrigliceridemia (e bassi livelli di HDL); 3) pazienti con contemporanea alterazione di tutte le componenti lipidiche (tabella 1).

L'alterazione singola più frequente è risultata essere l'ipertrigliceridemia, presente in forma isolata nel 32.7% del campione e associata all'ipercolesterolemia in altri 23 casi, per complessivi 43/52 soggetti colpiti (82.7%). Nei soggetti con ipertrigliceridemia, i livelli medi di TG sono risultati pari a 226 mg/dL, mentre nei pazienti con dislipidemia mista i valori di TG erano mediamente più bassi (153 mg/dL). Nei pazienti con colesterolemia isolata i valori medi di CT sono risultati pari a 241 mg/dL, con valori di LDL pari a 169 mg/dL.

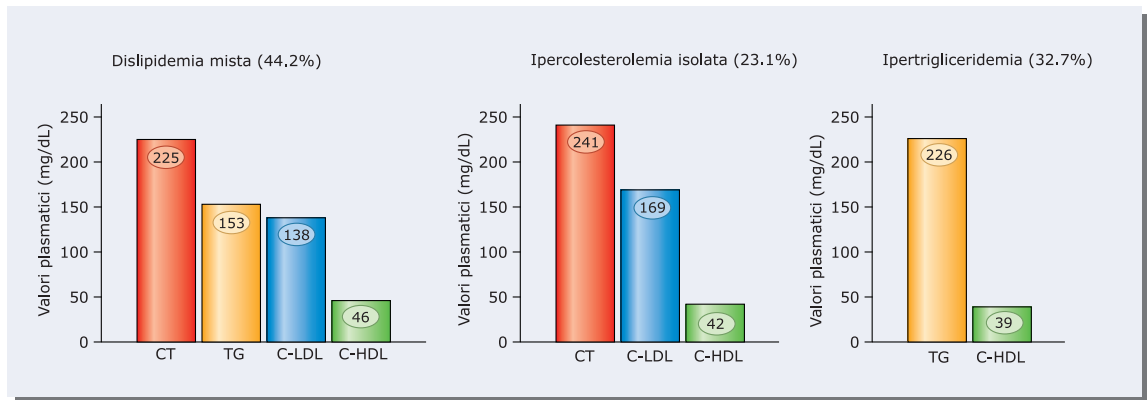
Infine, nei pazienti con dislipidemia mista i valori medi di CT erano pari a 225 mg/dL, le LDL erano pari a 138 mg/dL ed i valori di TG poco oltre la norma. Il profilo lipidico dopo stratificazione per tipo di dislipidemia è rappresentato in **figura 1**.

I dati rilevati circa l'incidenza delle varie forme sono in linea con quelli di altri studi nei quali siano stati inclusi soggetti con caratteristiche cliniche simili alla popolazione da noi analizzata, ad eccezione di una maggiore prevalenza di ipertrigliceridemia e di bassi valori di colesterolo HDL.

Effetti della supplementazione sul profilo lipidico

I soggetti inclusi nello studio avevano assunto per 12 settimane un supplemento nutrizionale (Ezimega™) contenente monacolina K (3 mg), policosanoli (10 mg), omega-3 (604 mg), L-carnitina (100 mg), resveratrolo (10 mg), CoQ10 (10 mg), vitamina B6 (3 mg) e vitamina B12 (2.5 mcg). A partire dall'ottava settimana erano state registrate

Figura 1. Stratificazione dei soggetti per profilo lipidico.



variazioni significative di tutti i parametri lipidici, con incremento ulteriore degli effetti nelle successive quattro settimane. Al termine dello studio era stato osservato sull'intero campione un incremento delle HDL di 7 mg/dL, pari al 17.9%, ed una parallela riduzione dei trigliceridi del 20.7%. La riduzione del colesterolo totale era risultata pari al 14.1%.

Di seguito è riportata l'analisi delle risposte alla supplementazione dopo stratificazione dei soggetti sulla base del profilo lipidico.

Soggetti con dislipidemia mista

In questo sottogruppo l'87% dei soggetti (20/23) è rientrato nel range di normalità per tutti i parametri lipidici, con variazioni statisticamente significative (figura 2).

Al termine dello studio i soggetti di questo gruppo presentavano valori di colesterolo totale pari a 191 mg/dL e valori di colesterolo LDL pari a 111

mg/dL. Le variazioni dei trigliceridi e del colesterolo HDL sono risultate rispettivamente pari a -9.2% e +21.2%. Dei 3 soggetti non responder, uno era affetto da obesità severa (IMC=43) e trigliceridemia pari a 411 mg/dL e due presentavano valori di CT pari a 288 e 302 mg/dL.

Soggetti con ipercolesterolemia

Solo il 23.1% del campione presentava incremento isolato del colesterolo, l'alterazione meno frequente da noi osservata. In questo sottogruppo i valori medi di colesterolo totale ed LDL erano rispettivamente pari a 241 e 169 mg/dL. I soggetti con questi valori di colesterolemia, anche se aderenti ad un piano nutrizionale mirato, raramente raggiungono i valori desiderabili. Diversamente dalla trigliceridemia e dalla frazione HDL, l'aumento del colesterolo totale ed LDL costituisce infatti l'alterazione lipidica meno sensibile sia alla restrizione dietetica che all'incremento dell'attività fisica. Si tratta però della dislipidemia che meglio risponde al trattamento con statine. In questo sottogruppo è stata osservata una riduzione media della colesterolemia totale di 39 mg/dL (-16.2%) e della frazione LDL di 38 mg/dL (-22.5%), con un incremento di 2 mg/dL della frazione HDL (figura 3).

Dei 12 soggetti con ipercolesterolemia isolata il 66.7% è risultato *total responder*, ovvero con riduzione di CT e C-LDL entro i valori *desiderabili in relazione al livello di rischio*, mentre 4 soggetti con colesterolo totale oltre 250 mg/dL si sono attestati a valori medi di 214 mg/dL. Se si considera l'incremento dei valori di HDL di 2 mg/dL il profilo lipidico di questi soggetti è sensibilmente migliorato e, non essendo presenti altri fattori di rischio, essi non sono stati avviati ad ulteriori misure ipolipemizzanti.

Figura 2. Variazione dei parametri lipidici nei soggetti con dislipidemia mista a 12 settimane.

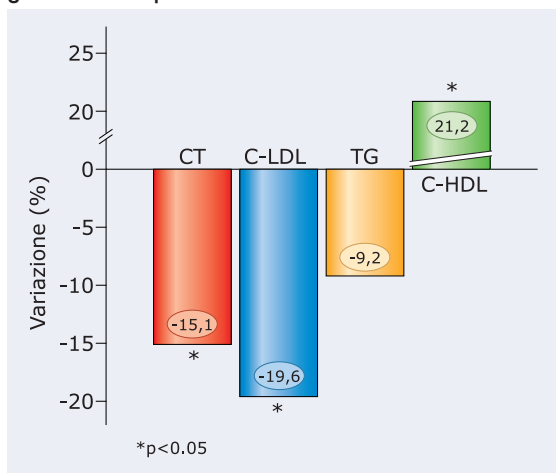
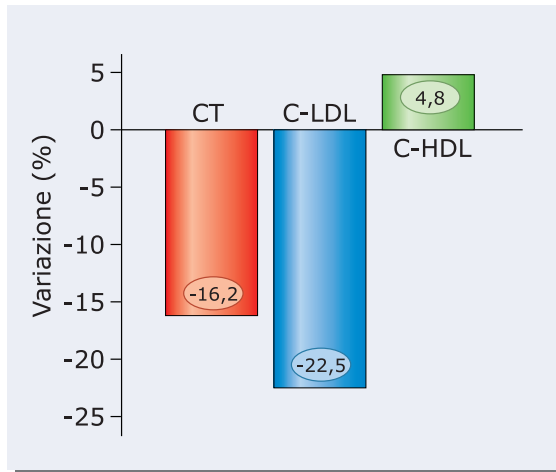
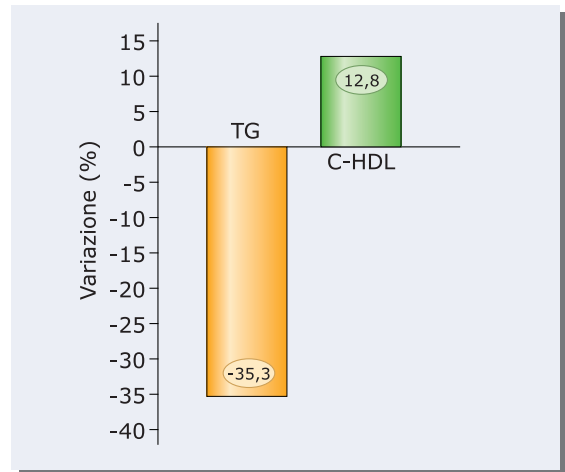


Figura 3. Variazioni di colesterolo totale, LDL ed HDL dopo 12 settimane di supplementazione.**Figura 4.** Riduzione dell'ipertrigliceridemia ed incremento della frazione HDL.

Soggetti con ipertrigliceridemia

La combinazione di elevati livelli di trigliceridi e bassi valori di C-HDL era presente in quasi un terzo del campione analizzato (17/52 soggetti). In questo sottogruppo era presente la maggior prevalenza di eccesso ponderale: 15 soggetti (88.2%) presentavano un IMC ≥ 25 e di questi 9 erano obesi (IMC > 30).

Al termine delle 12 settimane di supplementazione sono state registrate variazioni medie dei TG di 85 mg/dL (-35.3%), con parallelo incremento delle HDL di 5 mg/dL (+12.8%). Le variazioni dei trigliceridi sono risultate sensibilmente più ampie di quelle registrate negli altri due sottogruppi (figura 4).

Nei soggetti con eccesso adiposo, la dislipidemia più frequentemente osservata è quella caratterizzata da incremento dei TG, riduzione del colesterolo HDL e formazione di LDL piccole e dense (LDLpd), una frazione particolarmente aterogena.

Questo particolare profilo è noto per favorire un'elevata velocità di progressione delle placche e per questo motivo è descritta come *dislipidemia aterogena*. Essa è tipica dei soggetti obesi iperinsulinemici. Lo studio da cui sono stati ottenuti i dati qui presentati non prevedeva il dosaggio delle LDLpd e ciò non ha permesso di valutare l'impatto del supplemento sulla perossidazione lipidica, né di porre diagnosi di dislipidemia aterogena. La normalizzazione della trigliceridemia (< 150 mg/dL) è avvenuta in 14 soggetti (82,4%) mentre valori di HDL > 40 mg/dL sono stati registrati in tutti i soggetti sottoposti al regime di supplementazione.

Effetti in relazione all'Indice di Massa Corporea - IMC

Non sono state osservate variazioni significative della risposta per nessuno dei parametri lipidici dopo stratificazione dei soggetti per indice di massa corporea. La normalizzazione del profilo lipidico è infatti avvenuta in 15/19 soggetti normopeso (78.9%) ed in 25/33 soggetti con IMC ≥ 25 (75.8%), con una riduzione dei valori plasmatici di ampiezza pressoché simile nei due gruppi. La mancata risposta completa (normalizzazione di tutti i parametri lipidici) nel 21% dei soggetti con supplemento nutrizionale, è risultata associata in 5 casi a residuo di un singolo parametro lipidico ancora alterato, nei rimanenti 3 soggetti a due soli parametri lipidici alterati.

Discussione

Gli studi che hanno esaminato la prevalenza dei principali gruppi di alterazioni lipidiche sono scarsi e relativamente recenti: nella popolazione generale l'ipercolesterolemia-LDL e l'ipertrigliceridemia hanno una prevalenza pressoché simile, di poco inferiore al 30%. La sovrapposizione di entrambe queste alterazioni è presente nel 7-8% dei casi²⁰. Percentuali più basse sono state riscontrate per altri gruppi di alterazioni, e nello studio di Laforest la combinazione di ipertrigliceridemia / ipercolesterolemia / bassi valori di HDL, era contemporaneamente presente nel 2-3% della popolazione esaminata. Naturalmente la prevalenza delle alterazioni combinate aumenta se si analizza una popolazione dislipidica all'inclusione. Nello

studio osservazionale di Van Gense condotto su una popolazione dislipidica trattata con statine, il 40-50% dei pazienti non raggiungeva il goal terapeutico e la *combinazione di ipertrigliceridemia, ipercolestolemia-LDL e bassi livelli di HDL era presente nel 39% dei trattati con vari tipi di statine*²⁶.

I risultati da noi ottenuti in termini di distribuzione delle alterazioni lipidiche sono simili a quelli riportati da altri. Per quanto riguarda le percentuali di pazienti *responder* alla supplementazione, i nostri risultati sono migliori di quelli riportati da altri autori dopo monosomministrazione di statine^{19,26}. I maggiori tassi di risposta da noi registrati sono da attribuire a due possibili fattori: a) l'elevata efficacia della combinazione utilizzata nello studio, nella quale sono presenti monacolina K, omega-3 e policosanoli in concentrazioni elevate, con un netto vantaggio sul controllo della trigliceridemia e della frazione HDL rispetto alla sola statina; b) incrementi lipidici di grado lieve-moderato (borderline) all'inclusione, compatibilmente con gli obiettivi dello studio e l'efficacia attesa del nutraceutico in esame.

Non è stato possibile misurare i benefici delle altre componenti presenti nel composto, in particolare delle componenti antiossidanti (resveratrolo e CoQ10), da cui ci si attenderebbe una riduzione delle LDLpd. Numerosi studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che il resveratrolo è in grado di ridurre l'ossidazione delle lipoproteine, probabilmente rallentando l'aterogenesi^{27,28}. Per contro il CoQ10 sembra non solo potenziare le difese antiossidanti ma migliorare la risposta al trattamen-

to dell'atorvastatina sulla frazione HDL, in particolare in presenza di ipertrigliceridemia^{29,30}. Questi dati sembrerebbero confermati dai risultati ottenuti nel nostro sottogruppo con ipertrigliceridemia e bassi valori di HDL, nel quale l'incremento del colesterolo HDL è risultato pari al 12,8%, assai maggiore che negli altri due sottogruppi.

Conclusioni

In considerazione di quanto sopra riportato, i risultati ottenuti sono da considerarsi molto positivi, con tassi di risposta completa compresi fra il 75% e l'80%. Questi effetti sono apparsi indipendenti dal tipo di alterazione lipidica prevalente, con la stessa ampiezza sia nei soggetti con alterazione singola sia in quelli con alterazioni multiple. Questo risultato è di particolare rilevanza clinica per l'elevata presenza di forme miste anche in *soggetti "apparentemente sani", con diagnosi occasionale di dislipidemia e relativamente giovani, quali erano quelli del campione valutato in questo studio.*

L'analisi qui presentata fa seguito ed approfondisce la prima condotta al termine dello studio e suggerisce che il target ottimale del supplemento utilizzato in questo studio è costituito da soggetti con dislipidemia singola o mista, con valori di colesterolo totale ed LDL rispettivamente fino a 250 e 170 mg/dL e con valori di trigliceridemia fino a 230 mg/dL. Gli effetti sulle HDL sembrano particolarmente elevati nei pazienti con concomitante ipertrigliceridemia. Studi mirati sulle LDLpd sarebbero di grande interesse clinico. **TiM**

Bibliografia

1. Kannel WB, Castelli WD, Gordon T, *et al.* Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary artery disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971; 74:1-12.
2. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 124 (Suppl):S1-S9.
3. Ballantyne CM. Low-density lipoproteins and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82(9A):3Q-12Q.
4. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M; 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93:136-141.
5. Assmann G, Schulte H, Funke H, *et al.* The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl M):M8-M14.
6. Espinosa-Larrañaga F, Vejar-Jalaf M, Medina-Santillán R; Latin American Group. The importance of low serum levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) as a cardiovascular risk factor. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2 (Suppl 1):S1-S8.
7. Vassalle C, Bianchi S, Battaglia D, *et al.* Elevated levels of oxidative stress as a prognostic predictor of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19:712-717.
8. Hellstrom HR. Cholesterol: an important but relatively overemphasized risk factor for ischemic heart disease. *Med Hypotheses* 2001; 57:593-601.
9. Perrone-Filardi P, Poli A, Ambrosio G, *et al.* Implementation of cardiovascular secondary prevention gui-

- delines in clinical practice: a nationwide survey in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:149-153.
10. **Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al; Japan Diabetes Complications Study Group.** Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3448-3456.
 11. **Frick MH, Manninen V, Huttunen JK, et al.** HDL-cholesterol as a risk factor in coronary heart disease. An update of the Helsinki Heart Study. *Drugs*. 1990; 40 (Suppl 1):7-12.
 12. **Natarajan P, Ray KK, Cannon CP.** High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1283-1299.
 13. **Blacher J, Evans A, Arveiler D, et al; PRIME Study Group.** Residual coronary risk in men aged 50-59 years treated for hypertension and hyperlipidaemia in the population: the PRIME study. *J Hypertens* 2004; 22:415-423.
 14. **Nesto RW, Singh PP.** Diabetes and residual risk of coronary heart disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:71.
 15. **Krobot KJ, Wagner A, Siebert U.** Risk factor levels, risk factor combinations, and residual coronary risk: population-based estimates for secondary prevention patients using statins. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19:109-117.
 16. **Aguilar-Salinas CA, Olaiz G, Valles V, et al.** High prevalence of low HDL cholesterol concentrations and mixed hyperlipidemia in a Mexican nationwide survey. *J Lipid Res* 2001; 42:1298-1307.
 17. **Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, et al.** The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170:478-484.
 18. **Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al.** Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:2186-2191.
 19. **Liberopoulos E, Vlasserou F, Mitrogianni Z, et al; DYSIS-GREECE Investigators.** Prevalence and risk distribution of residual dyslipidemia in statin-treated patients in Greece. *Angiology* 2012; 63:184-193.
 20. **Laforest L, Ambegaonkar BM, Souchet T, et al.** Mixed dyslipidemias in primary care patients in France. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8:247-253.
 21. **Gitt AK, Jünger C, Smolka W, et al.** Prevalence and overlap of different lipid abnormalities in statin-treated patients at high cardiovascular risk in clinical practice in Germany. *Clin Res Cardiol* 2010; 99:723-733.
 22. **Shear CL, Franklin FA, Stinnett S, et al.** Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Effect of patient characteristics on lovastatin-induced changes in plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Circulation* 1992; 85:1293-1303.
 23. **Simon JA, Lin F, Hulley SB, et al.** Phenotypic predictors of response to simvastatin therapy among African-Americans and Caucasians: the Cholesterol and Pharmacogenetics (CAP) Study. *Am J Cardiol* 2006; 97:843-850.
 24. **Perrone Filardi P, Maggiori E, Mammucari M, et al.** A new lipid lowering nutraceutical in primary cardiovascular prevention in people non responder to previous dietary restriction. *Trends Med* 2012; 12:1-12.
 25. **Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
 26. **Van Ganse E, Laforest L, Burke T, et al.** Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observational study. *Clin Ther* 2007; 29:1671-1681.
 27. **Olas B, Nowak P, Kolodziejczyk J, et al.** Protective effects of resveratrol against oxidative/nitrative modifications of plasma proteins and lipids exposed to peroxynitrite. *J Nutr Biochem*. 2006; 17:96-102.
 28. **Berrougui H, Grenier G, Loued S, et al.** A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux. *Atherosclerosis*. 2009; 207:420-427.
 29. **Tomasetti M, Alleva R, Solenghi MD, et al.** Distribution of antioxidants among blood components and lipoproteins: significance of lipids/CoQ10 ratio as a possible marker of increased risk for atherosclerosis. *Biofactors* 1999; 9:231-240.
 30. **Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J, et al; Hoku-riku Lipid Research Group.** Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: a randomized double-blind study. *Atherosclerosis* 2007; 195:e182-e189.

NEL SOGGETTO CON DISLIPIDEMIA BORDERLINE

EZIMEGA™

INTEGRATORE ALIMENTARE a base di
Omega 3, Policosanoli, Resveratrolo, L-Carnitina, Monacolina K, CoQ₁₀,
Vitamina B₆, Vitamina B₁₂

OLTRE L'ORIZZONTE LIPIDICO



MODALITÀ D'USO:
1 capsula alla sera
preferibilmente dopo cena



CONFEZIONE: 20 capsule molli

EPA e DHA contenuti in EZIMEGA™
contribuiscono alla normale funzione cardiaca.

Le Vitamine B₆ e B₁₂ contenute in EZIMEGA™
contribuiscono al normale metabolismo dell'omocisteina.