

Un nuovo nutraceutico ipolipemizzante in prevenzione cardiovascolare primaria in soggetti non responsivi a precedente restrizione dietetica

A new lipid lowering nutraceutical in primary cardiovascular prevention in people non responder to previous dietary restriction

Summary

Epidemiological studies and clinical trials demonstrated that elevated levels of plasma total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) are the major risk factors for coronary heart disease (CHD), whereas high concentrations of plasma high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and a low ratio of TC/HDL-C are protective against atherosclerosis. The CHD risk progressively increases from borderline to high cholesterol levels as a continuum. In recent years nutraceuticals have attracted much interest as a possible alternative treatment for ameliorating dyslipidemia, especially for patients whose blood cholesterol and triglycerides level are marginally high, respectively ranging between 200-240 and 150-180 mg/dL, but not high enough to warrant the prescription of cholesterol-lowering medications. This review summarizes the findings of recent studies in this field and mechanisms of action of lipids modifying nutraceuticals. Furthermore, we report preliminary data coming from a 12 weeks administration of a new proprietary multicomponent supplement, with pleiotropic actions, in borderline dyslipidemic subjects non responder to previous dietary and lifestyle variation. In our case report a significant reduction of TC, TG and other CHD risk factors suggest that the use of a well designed nutraceutical is an effective and safe alternative to statin therapy in people non responsive to lifestyle modifications.

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):1-12.

©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

**Pasquale Perrone Filardi¹,
Enrica Maggiori², Massimo
Mammucari³, Michele Fiore⁴,
Roberta Quario⁴**


1. Dipartimento di Cardiologia,
Università Federico II, Napoli

2. Medico di assistenza primaria ASL
RME

3. Medico di continuità assistenziale
ASL RME

4. Medico di assistenza primaria ASL
VT

Key words:
nutraceutical
cardiovascular prevention
lipid lowering

 **Pasquale Perrone Filardi**
Dipartimento di Cardiologia,
Ospedale Policlinico Federico II,
Via S. Pansini, 5
Napoli

Nonostante il rilevante calo della mortalità intraospedaliera e la maggiore sopravvivenza del paziente infartuato, le malattie cardiovascolari continuano a rimanere la prima causa di morte in tutti i Paesi con stili di vita occidentalizzati. Nel 2009 in Italia sono stati registrati circa 130.000 IMA, di cui circa 80.000 primi eventi e 50.000 reinfarti; un numero sostanzialmente simile a quello registrato nel nostro paese nelle due decadi precedenti¹. Ciò significa che a fronte di una prognosi migliore del paziente infartuato sia a breve che a lungo termine, grazie alla maggiore efficacia e tempestività degli interventi in acuto, il numero di pazienti che va incontro ad un primo evento non è cambiato: questo partico-

lare andamento caratterizza tutti i sistemi sanitari dei paesi avanzati e *suggerisce la scarsa efficacia delle misure attualmente adottate per la prevenzione primaria*. Per tali ragioni numerosi epidemiologi hanno sollevato il problema delle disastrose conseguenze economiche e sanitarie a lungo termine che un tale trend avrebbe anche sui sistemi sanitari più efficienti, qualora questa tendenza non dovesse essere invertita²⁻⁴.

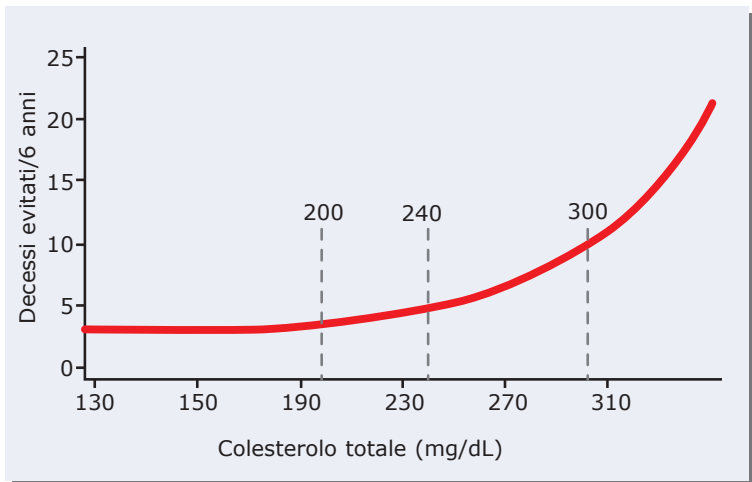
Strategie di prevenzione a confronto

L'origine di questa preoccupante tendenza è insita in una scelta di economia sanitaria: quella di concentrare le risorse terapeutiche solo sui pazienti a rischio elevato. Per tale motivo sono

state allestite tabelle del rischio volte ad individuare e conseguentemente ad inserire in trattamento preventivo i soggetti che, essendo a maggior rischio cardiovascolare globale, beneficerebbero più di altri di una strategia terapeutica. Per quanto riguarda la colesterolemia, intesa come fattore di rischio cardiovascolare, le carte del rischio del Progetto Cuore individuano come limite di accesso al trattamento ipolipemizzante in regime di rimborsabilità un rischio globale > 20% nei successivi 10 anni. La scelta di questo valore parte dal presupposto che nei pazienti con un rischio globale ≤20%, il rapporto fra costi del trattamento erogato in regime gratuito e benefici attesi in termini di riduzione del numero di eventi sia sfavorevole dal punto di vista economico. Ciò non significa che la prescrizione potrebbe non essere considerata appropriata, ma solo che essa sarà economicamente a carico del beneficiario. Il fatto che tale soglia abbia preminente valore economico piuttosto che clinico, è provato dal fatto che essa varia tra i vari Paesi: ad esempio nel SSN britannico questa soglia è stata fissata al 30%, mentre negli USA la soglia di rimborsabilità è fissata dalle singole compagnie assicurative. Il razionale di tale scelta, quale che sia il valore soglia adottato, continua ancora oggi a poggiare in buona parte sulla curva che correla i livelli di colesterolo totale con il rischio di infarto individuata nel 1986 dal Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (figura 1).

Patologie di massa richiedono soluzioni di massa.

Figura 1. Numero di decessi evitati ogni 50 mg/dL di colesterolo totale nello studio MRFIT: la riduzione della colesterolemia da 240 a 200 (zona borderline) evita solo 1.9 decessi /1000 soggetti/6 anni, contro 4.8 decessi/1000 soggetti/6 anni se la stessa riduzione è effettuata nel range da 300 a 240 mg/dL. (Dati da Stamler 1986⁵).



E' evidente che sulla base di queste curve trattare solo i pazienti con livelli più elevati di colesterolo (240-300 mg/dL) è 2.5 volte più remunerativo (sotto il profilo economico) che trattare quelli con livelli borderline (200-240 mg/dL). Tuttavia sottolineiamo che i pazienti borderline non sono esenti da eventi e quindi, privati di farmaci di sicura efficacia quali gli ipolipemizzanti, sono lasciati senza quella protezione di cui invece beneficia la controparte a maggior rischio. Tali scelte non sono quelle auspicate dalle Linee Guida che, accanto alla "strategia individuale" (pazienti ad alto rischio) sollecitano anche l'adozione di "strategie di popolazione" (pazienti a basso rischio), nella consapevolezza che "patologie di massa richiedono soluzioni di massa"⁶⁻⁸. La strategia di popolazione poggia sul concetto che anche una modesta riduzione del rischio, estesa a vasti strati della popolazione potrebbe evitare un numero molto elevato di eventi. Le due strategie non si escludono a vicenda ed andrebbero adottate parallelamente^{6,9,10}.

La riduzione dell'ipercolesterolemia di massa

Gli effetti di una strategia di popolazione sono facilmente apprezzabili se si confrontano i dati di due importanti trial: uno di prevenzione primaria in pazienti a basso rischio (ASCOT-LLA) ed uno di prevenzione secondaria in pazienti ad alto rischio (HPS) (tabella 1). I due trial sono equiparabili per molti aspetti, dall'età media dei pazienti inclusi (~60 aa) alle cospicue dimensioni dei due gruppi di trattamento^{11,12}.

La differenza sostanziale risiede nel rischio cardiovascolare globale: nello studio HPS esso era >20% a 10 anni, pur avendo i pazienti valori medi di colesterolo totale (CT) pari a circa 230 mg/dL, mentre nell'ASCOT-LLA esso era compreso fra il 15 ed il 20% ed i pazienti avevano valori medi di colesterolo totale tipicamente borderline (212 mg/dL)^{11,12}. Se confrontiamo il numero di eventi coronarici maggiori nei due trial osserviamo che nella popo-

Tabella 1. Effetti del trattamento sugli eventi coronarici maggiori in una popolazione a basso rischio o ad alto rischio (Dati da HPS 2002¹¹ e Sever 2003¹²).

Trial	CT (mg/dl)	Eventi (x 1.000/anno)		Δ (eventi)
		Trattamento attivo	Controllo	
HPS	230	18.8	23.6	4.8
ASCOT-LLA	212	6.3	10.0	3.7

lazione a basso rischio dell'ASCOT-LLA il numero di eventi risparmiati è minore rispetto a quelli risparmiati nell'HPS (0.37% vs 0.48%), rimanendo comunque assai cospicuo. *Se questi pazienti, in ragione dei bassi livelli di CT basale e del basso rischio cardiovascolare globale non fossero stati trattati, come avviene oggi in molti Paesi europei Italia inclusa, sarebbero andati incontro ad un evento con una frequenza non molto diversa da quella osservata nella controparte cui era stato offerto, in*

regime di esenzione, un trattamento di provata efficacia, sollevando oltre a dubbi di natura clinica anche dubbi di natura etica.

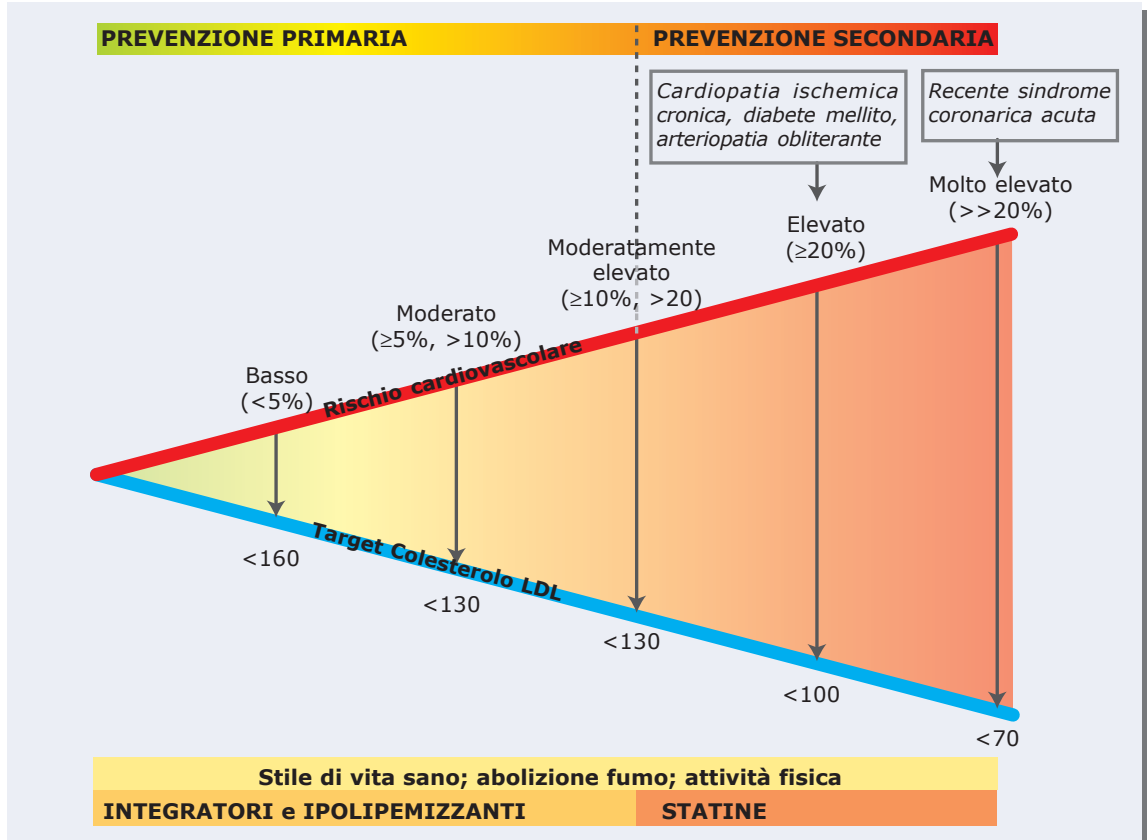
Nei pazienti ad alto rischio il trattamento risulta certamente conveniente ma il risparmio di 3.7 eventi/anno/1.000 pazienti registrato nei pazienti a basso rischio, se venisse esteso ai 6.5 milioni di cittadini italiani con ipercolesterolemia borderline e rischio lieve-moderato, comporterebbe una riduzione potenziale pari a circa 24.000 primi eventi

coronarici maggiori (oggi se ne registrano poco più di 50.000 ogni anno).

Prevenzione primaria: ruolo dei supplementi nutrizionali

Nei pazienti dislipidemici con rischio globale da basso a moderatamente elevato (<5% → <20% a 10 anni) le Linee Guida ATP-III prevedono misure di intervento non farmacologico progressivamente più aggressi-

Figura 2. Misure di intervento volte alla riduzione del rischio cardiovascolare sulla base delle Linee Guida ATP-III (Da Grundy S et al 2004¹³).



ve incentrate su tre cardini¹³:

- 1) correzione dietetica con riduzione del BMI se necessario;
- 2) incremento dell'attività fisica;
- 3) utilizzo di integratori della dieta con effetti ipolipemizzanti se i primi due step non raggiungono risultati¹⁴.

Il marker surrogato in base al quale si stabilisce se la misura adottata è stata efficace si identifica con il livello di colesterolo LDL (C-LDL): nei pazienti a basso rischio (<5%) il cut off per il C-LDL corrisponde a 160 mg/dL, mentre per pazienti con rischio compreso fra ≥5% e <20% tale limite è 130 mg/dL (figura 2).

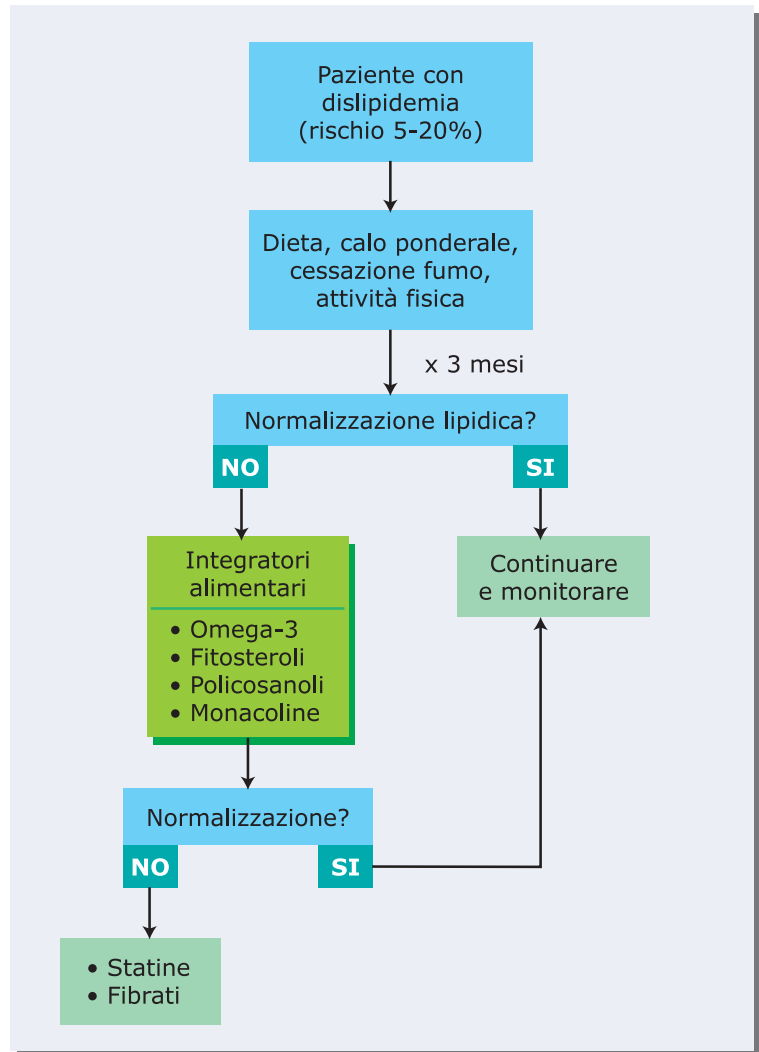
Nei pazienti che abbiano adottato tutte le misure preventive previste dalle Linee Guida (dieta, aumento dell'attività fisica, etc) per un periodo non inferiore alle 12 settimane e che non abbiano raggiunto i valori di trigliceridi e di C-LDL desiderati, gli effetti della dieta possono essere amplificati utilizzando integratori alimentari ad elevato tenore di molecole con la capacità di ridurre colesterolo e trigliceridi: in questo contesto si sono dimostrati utili gli acidi grassi della serie omega-3, i fitosteroli, le monacoline presenti nel riso rosso ed i policosanoli¹⁵⁻¹⁷. Un algoritmo esemplificativo di queste raccomandazioni è rappresentato in figura 3^{18,19}.

I supplementi ad azione ipolipemizzante

Sulla base di questi presupposti negli ultimi anni sono stati introdotti numerosi supplementi nutrizionali contenenti sostanze con provata attività ipolipemizzante. Questi possono essere sostanzialmente suddivisi in due gruppi:

- 1) composti contenenti una o poche sostanze, capaci di ridur-

Figura 3. Algoritmo per la gestione sequenziale del paziente dislipidemico a rischio cardiovascolare basso-moderato sulla base delle indicazioni delle Linee Guida. Questo modello decisionale può essere applicato in prevenzione primaria in tutti i pazienti con livelli di colesterolo totale compreso fra 200 e 240 mg/dL per i quali una riduzione dei valori basali pari al 15-20% consenta il rientro del CT e del C-LDL nel range di normalità.



re solo il colesterolo e/o i trigliceridi;

- 2) composti contenenti un mix di sostanze attive sia sui parametri lipidici sia su fattori di rischio non lipidici, contenenti molecole in grado di agire anche sulla componente infiammatoria/ossidativa, che sembra giocare un ruolo importante nella formazione e nella destabilizzazione delle placche ateromatiche e quindi nella genesi del-

l'evento cerebro-vascolare²⁰⁻²⁴.

A questa famiglia di supplementi appartiene un composto recentemente commercializzato in Italia con singoli componenti particolarmente interessanti perché in grado di agire su entrambi i versanti patogenetici prima descritti (EZIMEGATM). Questo nuovo supplemento contiene otto molecole, attive sui fattori di rischio aterotrombotico, sia precoci (formazione

Una corretta prevenzione primaria in soggetti a rischio basso-moderato che non ottengono risultati soddisfacenti dai cambiamenti degli stili di vita può prevedere l'impiego di supplementi con molecole dotate di provata efficacia sui principali fattori di rischio cardiovascolare prima di passare al trattamento farmacologico.

della placca) che tardivi (rottura ed instabilità di placca), con un potenziale effetto sui target biologici responsabili dei processi di aterogenesi ed aterotrombosi (tabella 2).

Razionale biologico

Alcuni studi di natura clinica e sperimentale hanno dimostrato che elevati livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi sono fattori indispensabili per l'innescare e l'accrescimento della placca ma, affinché si determini l'evento clinico (IMA, ictus, etc), è determinante un ambiente subendoteliale caratterizzato da esaltato stress ossidativo e dalla

presenza di citochine infiammatorie^{25,26}. Le ragioni per le quali le diete povere di grassi e ricche di vitamine ed antiossidanti riducono l'incidenza di malattie aterotrombotiche sembrano risiedere proprio nella riduzione della componente ossidativa ed infiammatoria a livello sia locale che sistemico^{27,28}.

Azione ipolipemizzante

L'azione ipolipemizzante di questo supplemento è affidata a quattro componenti, la cui efficacia è stata testata sia in sperimentazioni precliniche sia in studi clinici:

- 1) olio di pesce (combinazione di acido eicosapentaenoico -EPA- + acido docosaesaenoico -DHA-) (604 mg);
- 2) monacolina K estratta dal riso rosso fermentato (3 mg);
- 3) policosanoli (10 mg);
- 4) L-carnitina (100 mg).

Alcune attività biologiche espresse da ciascuna di queste quattro componenti si sovrappongono a quelle espresse da altre componenti, con una azione sinergica che supera il tradizionale limite delle basse dosi

imposte agli integratori alimentari dalle normative vigenti. Nella nostra casistica, di seguito riportata in dettaglio, condotta su soggetti sovrappeso o obesi (BMI=28-35) con dislipidemia mista, la somministrazione di questo supplemento ha ridotto la colesterolemia totale ed il C-LDL in misura significativa, con un modesto rialzo delle HDL. E' stata anche osservata una riduzione dei trigliceridi dell'ordine del 25% a partire dalla terza settimana.

E' interessante notare la presenza nella composizione di questo integratore della L-carnitina, che in un precedente studio condotto su 36 pazienti con elevati valori di Lp(a) ha ridotto del 6.8% le concentrazioni di questo marker surrogato di rischio, notoriamente refrattario ai trattamenti standard²⁹.

Processo di aterosclerosi

Il rischio di incorrere in un evento cardiocircolatorio dipende non solo dal numero, dalle dimensioni delle placche e dalla loro posizione nell'albero circolatorio, ma anche dalla loro suscettibilità alla rottura, con espo-

Tabella 2. Composizione e target biologici dei componenti di EZIMEGA™.

Componente	Target													
	CT	C-LDL	C-HDL	TG	Lp(a)	AP	DE	SO	OMOC	PCR	MMPs	IC	LTs	TXA
Azione sui lipidi														
Omega-3			+	++		++	+	+			++	++		
Monacolina K	++	++	++	+										
Policosanoli	++	++	++	+		++	+							
L-Carnitina	+	+	+	+	++	+		+				++		
Azione sulla placca														
Resveratrolo		+						++			++			
CoQ10							+	+	§	§	§	+		
Vitamina B6/B12									++	++				
Omega-3							++	++		+	++		+	++

Legenda: CT=colesterolo totale; C-LDL=colesterolo LDL; C-HDL=colesterolo HDL; TG=trigliceridi; AP=aggregazione piastrinica; DE=disfunzione endoteliale; SO=stress ossidativo; OMOC=omocisteina; PCR=proteina C-reattiva; MMP=metalloproteinasi della matrice; IC=insufficienza cardiaca; LTs=leucotrieni; TXA=trombossano-A;
+ = attivo; ++ = molto attivo; § = attività probabile ma non sperimentalmente dimostrata

sizione del contenuto lipidico del nucleo nel circolo ematico e formazione di trombi^{26,30}. Tale suscettibilità è *indipendente dalle dimensioni della placca e dalle concentrazioni circolanti di lipidi*, ma è fortemente dipendente dalla presenza di sostanze infiammatorie e collagenolitiche sia a livello sistemico che a livello locale^{30,31}. Numerosi studi di intervento hanno infatti dimostrato l'esistenza di una relazione diretta fra marker infiammatori, come la Proteina C-Reattiva (PCR) e le MMPs (Matrix MetalloProteinase) e la propensione alla frequente rottura di placca quale si verifica nelle sindromi coronariche acute (SCA)^{22,25}.

Gli effetti di questo composto sulla placca sono associati alla presenza di altre quattro componenti, oltre quelle precedentemente citate ad attività ipolipemizzante. Le azioni di queste componenti sono di natura prevalentemente antiossidante ed antinfiammatoria ed intervengono attraverso vie dirette (per es. resveratrolo) o indirette (per es. vitamina B6/B12):

- 1) resveratrolo (10 mg)
- 2) CoQ10 (10 mg)
- 3) vitamina B6 (3 mg)
- 4) vitamina B12 (2.5 µg)

Gli omega-3 giocano anche in questo contesto un ruolo determinante, essendone stata accertata l'azione stabilizzatrice di placca sia in modelli animali sia nell'uomo, nel quale la somministrazione per 40 giorni prima dell'endoarterectomia carotidea ha dimostrato una sensibile riduzione delle citochine infiammatorie ed una compattazione del nucleo lipidico con ispessimento della capsula esterna^{32,33}. *Si potrebbe affermare che l'impiego di queste sostanze, riducendo la componente infiammatoria intravascolare, "tende a raffreddare la placca", rendendola meno incline alla rottura*³⁴.

Casistica clinica

Sono di seguito esaminati i risultati da noi ottenuti con la somministrazione di un supplemento integrativo a pazienti dislipidemic. È stata selezionata una coorte relativamente omogenea di 61 soggetti, con età media di 49.7 anni, in buone condizioni generali (**tabella 3**). Nessuno dei soggetti aveva assunto prima farmaci ipolipemizzanti. Il tratto caratteristico del campione era costituito dall'eccesso ponderale (BMI medio pari a 30.1) e 11 soggetti presentavano un BMI >30 <35. Questa coorte faceva parte di una popolazione più ampia (n=98), con valori di colesterolo e trigliceridi maggiori della norma ed in sovrappeso (BMI 25-29.9 kg/m²) o con obesità di grado I (BMI ≥30 e <35). Tutti i soggetti erano stati invitati a seguire un regime alimentare ipocalorico (<1500 kcal/die), ipolipidico (<30% delle calorie totali da lipidi) e ad aumentare l'attività fisica (45 minuti di marcia sostenuta a giorni alterni) per un periodo di almeno 12 settimane, in linea con le indicazioni

delle linee Guida NCEP-ATPIII³⁵. Ad un successivo controllo eseguito dopo circa 3 mesi, 74 soggetti non avevano evidenziato alcuna variazione significativa dei parametri lipidici ed antropometrici. Non essendosi resi disponibili a rispettare variazioni dello stile di vita e del regime alimentare, è stato loro suggerito un ausilio ipolipemizzante *non farmacologico* con un integratore a base di sostanze naturali. Sessantuno soggetti hanno accettato di utilizzare tale integratore alimentare (**tabella 3**). Di questi, 37 (60.6%) rispondevano ai requisiti per la diagnosi di sindrome metabolica secondo i criteri NCEP-ATP III 2001³⁵; venti soggetti (32.7%) presentavano ipertensione di grado lieve-moderato (>140/90 mmHg) di cui 18 rispondevano anche ai criteri per la diagnosi di Sindrome Metabolica (MetS) (**tabella 4**). È interessante notare che i valori di OMOC, nonostante i parametri lipidici fossero nella norma, erano nella fascia alta di normalità (range 4.5-15.0 µmol/L) ed in 11 soggetti erano oltre tale soglia (mediana 18.6 µmol/L).

Tabella 3. Caratteristiche cliniche della popolazione sottoposta a supplementazione.

Totale soggetti	n° 61
Età media	49.7 anni
Maschi	63.9%
Fumatori	60.5%
Peso	81.6 kg
BMI	30.1 kg/m ²
Obesi (BMI ≥30)	18%
Circonferenza vita (>102 se M o >88 se F)	68.8%
Colesterolo totale (CT)	226 mg/dL
Colesterolo LDL (C-LDL)	151 mg/dL
Colesterolo HDL (C-HDL)	39 mg/dL
Trigliceridi (TG)	178 mg/dL
Omocisteina (OMOC)	12.9 µmol/L
Pressione Arteriosa	141/91 mmHg
Sindrome Metabolica (MetS)	60.6%
Menopausa	9.8%

Tabella 4. Definizione di sindrome metabolica secondo i criteri stabiliti dal National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Per la diagnosi è richiesta la positività ad almeno tre criteri su cinque. (Dati da Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001³⁵).

Criteri	Valori	Commento
1 Obesità addominale Uomini Donne	Circonferenza addominale >102 cm >88 cm	Misurata a livello della cresta iliaca superiore
2 Trigliceridi	≥150 mg/dL	Dopo digiuno notturno di almeno 12 ore
3 C-HDL Uomini Donne	<40 mg/dL <50 mg/dL	Dopo digiuno notturno di almeno 12 ore
4 Pressione arteriosa	≥130/85 mmHg	Media di due misurazioni dopo 5 minuti di riposo
5 Tolleranza glucidica	Glicemia ≥110 mg/dL	Dopo digiuno notturno di almeno 8 ore

Interventi

I valori basali sono riportati nella tabella 3. I soggetti coinvolti nella nostra esperienza sono stati invitati ad assumere la dose di integratore alla posologia di una capsula la sera per 12 settimane. Ciascun soggetto è stato nuovamente invitato a seguire uno stile di vita (movimento più dieta) precedentemente indicato.

Monitoraggio

Ciascun soggetto si è presentato alla prima visita di controllo dopo 4 settimane dall'inizio della assunzione del supplemento dietetico

e quindi dopo 8 e 12 settimane. In occasione di ciascuna visita di controllo venivano valutati: il peso corporeo, la pressione arteriosa, i parametri lipidici (colesterolo totale, C-LDL, C-HDL, trigliceridi) e l'omocisteina.

Risultati

Al termine del primo mese erano valutabili 58 soggetti ed al termine del periodo di osservazione (12 settimane) 52 soggetti. È interessante notare che non tutti i parametri lipidici hanno seguito il medesimo trend temporale: è sta-

ta infatti osservata una riduzione precoce e significativa (primo mese) della colesterolemia totale e del C-LDL, mentre per gli altri parametri si sono registrate variazioni modeste. La riduzione dei trigliceridi è divenuta statisticamente significativa a partire dalla fine del secondo mese e tale tendenza si è confermata al terzo mese di trattamento. Un trend analogo è stato osservato anche per HDL e pressione arteriosa (tabella 5).

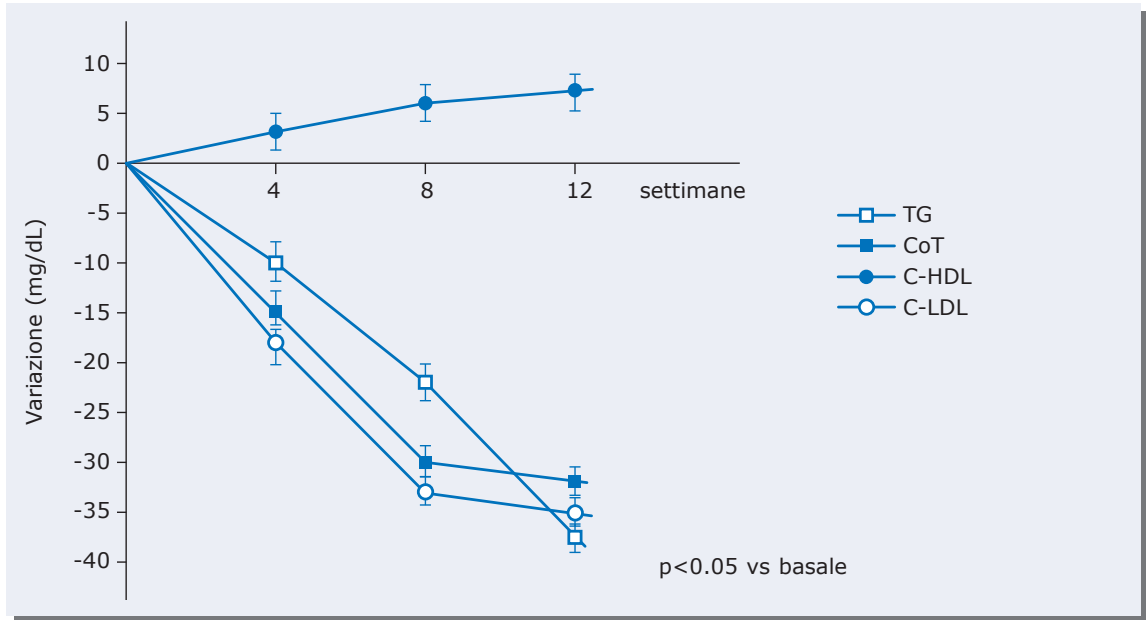
Effetti sui parametri lipidici

Gli effetti sulle varie frazioni del colesterolo esercitati dalla monocolina K e dai policosanoli sono apparsi rilevanti già al termine del primo mese, mentre la riduzione dei trigliceridi, l'incremento della frazione HDL e la riduzione dell'omocisteina è divenuta significativa alla fine del secondo mese di trattamento (figura 4). Particolarmente rilevante appare l'incremento della frazione HDL (+7 mg/dL) al termine dello studio, un incremento pari al 17.9% rispetto al basale ($p < 0.05$). La variazione dei trigliceridi (-20.7%) si è evidenziata alla 12^{ma} settimana ed è risultata ampia e statisti-

Tabella 5. Andamento dei principali parametri clinici.

	Tempo (settimane)		
	4	8	12
Totale soggetti (n°)	58	55	52
Peso (kg)	81.6	80.1	79.8
Colesterolo totale (mg/dL)	211	196	194
Colesterolo LDL (mg/dL)	133	118	116
C-HDL (mg/dL)	42	45	46
Trigliceridi (mg/dL)	168	153	141
Omocisteina (μmol/L)	12.1	10.6	6.7
Pressione Arteriosa (mmHg)	141/87	135/85	132/85
Sindrome Metabolica (%)	56.8	43.6	21.1

Figura 4. Variazione temporale dei parametri lipidici.



camente significativa. L'andamento dei valori della trigliceridemia induce il sospetto che la riduzione possa essere maggiore se il periodo di trattamento viene prolungato. E' stata osservata una riduzione del colesterolo totale e del colesterolo-LDL rispettivamente pari al 14.1% ed al 23.2%.

Effetti sui parametri non lipidici

Valori pressori

Numerosi studi hanno dimostrato che l'ipertensione nel paziente obeso può rispondere a decrementi ponderali dell'ordine dell'8-12% rispetto al basale, analogamente alla trigliceridemia ed alle HDL³⁶. La modesta riduzione del peso da noi osservata (calo medio di 1.8 kg, pari al 2.2%) non sembra quindi giustificare la riduzione dei livelli lipidici o dei valori pressori. La riduzione osservata dei valori di pressione arteriosa sistolica (-9 mmHg) e diastolica (-6 mmHg) corrisponde a riduzioni rispettivamente del 6.3% e del 6.6% rispetto al basale (p<0.05). Tale riduzione potreb-

be essere dovuta all'effetto congiunto del CoQ10, del resveratrolo e degli omega-3, per i quali è stata suggerita un'azione ipotensiva come conseguenza della migliore compliance vascolare NO-mediata^{37,38}.

Omocisteina

L'omocisteina è ritenuta da molti anni uno dei fattori emergenti di rischio cardiovascolare: contri-

buisce infatti ad aumentare l'adesività piastrinica e la formazione di trombi ed è un potente ossidante a livello dei tessuti (con danno diretto all'endotelio) e delle lipoproteine, con formazione di C-LDL ossidate, piccole e dense^{39,40}. Il valore di cut-off è convenzionalmente fissato intorno ~8 µmol/L, valore oltre il quale il rischio di eventi aterosclerotici inizia ad aumentare

Figura 5. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche di omocisteina.

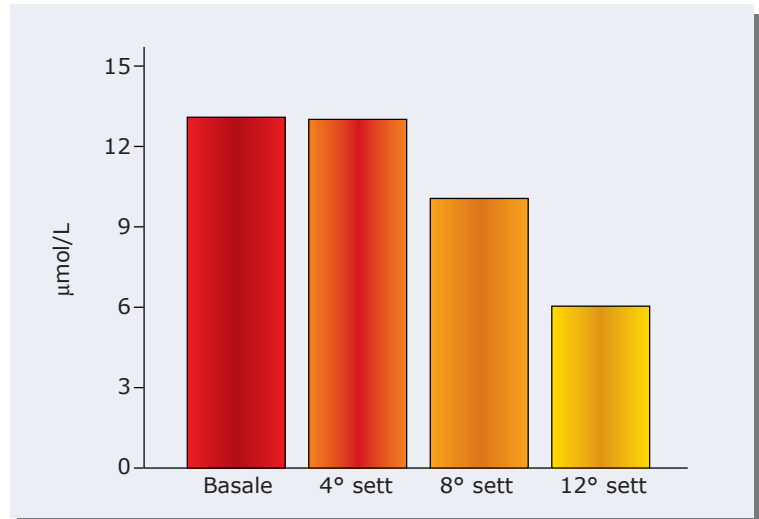
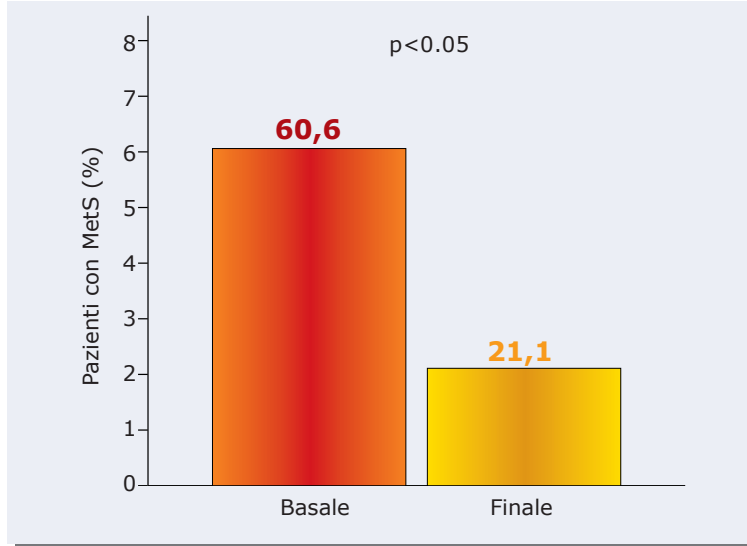


Figura 6. Pazienti con diagnosi di sindrome metabolica prima e dopo 12 settimane di supplementazione.



sensibilmente, con un incremento del rischio coronarico del 20% circa per ogni incremento delle concentrazioni plasmatiche di 5 $\mu\text{mol/L}$ ⁴¹; questo incremento del rischio è indipendente dalla presenza dei fattori convenzionali di rischio, come dimostrato dalla recente meta-analisi di Humphrey 2008⁴².

All'inclusione i soggetti presentavano valori di omocisteinemia prossimi al valore massimo del range di normalità (12.9 $\mu\text{mol/L}$; soglia massima 15 $\mu\text{mol/L}$), a testimonianza della possibile infiammazione subclinica che caratterizza la maggior parte dei soggetti con eccesso ponderale, in particolare se fumatori, come nel campione da noi esaminato nel quale 37/61 soggetti erano fumatori. Dopo 12 settimane di assunzione del composto i valori di OMOC si erano ridotti del 48% (figura 5).

Effetti clinici

Al termine del periodo di osservazione, pur essendo rimasti invariati il peso corporeo e la circonferenza vita, due criteri dia-

gnostici di MetS, il nuovo profilo lipidico ed i ridotti valori pressori hanno ridotto il numero di portatori della sindrome dagli iniziali 31 a 11 soggetti, passando dal 60.6% di pazienti con diagnosi di sindrome metabolica registrati prima del trattamento al 21.1% al termine dell'osservazione (figura 6).

Studi di valutazione del rischio coronarico condotti su pazienti con sindrome metabolica hanno dimostrato che esso è pressappoco dello stesso ordine di grandezza di quello che si osserva nei diabetici, cioè un rischio aggiuntivo di 2.5-3.5 volte maggiore⁴³. Si può intuire quindi come il supplemento dietetico con un ipolipemizzante a base di principi multipli possa, se utilizzato per lunghi periodi, ridurre sensibilmente i fattori di rischio aterosclerotico, tradizionali (C-LDL, C-HDL, TG, etc) e non (OMOC, stress ossidativo, Lp(a), etc), procrastinando l'uso di statine e con un impatto potenziale sull'incidenza di eventi primari che, ovviamente, potrà essere valutato solo con trials ad hoc.

Prevenzione cardiovascolare

La prevenzione cardiovascolare primaria rappresenta un'insostituibile opportunità per ridurre su vasta scala il numero di nuovi eventi aterotrombotici. Sfortunatamente nelle società opulente le prime misure di prevenzione cardiovascolare, la riduzione dell'introito calorico e dei grassi alimentari e l'adozione di stili di vita generalmente più sani, sembra difficilmente applicabile, per ostacoli spesso soggettivi e sociali^{44,45}. Inoltre, numerosi studi controllati di lungo periodo condotti in setting specialistici che hanno coinvolto pazienti obesi trattati con misure multidimensionali (dieta più attività fisica più farmaci dimagranti più terapia cognitivo-comportamentale), hanno dimostrato che a 2-5 anni dall'inizio solo percentuali modeste (<10%) avevano mantenuto i risultati raggiunti, con quote importanti di soggetti che erano ritornati alle condizioni basali e percentuali di soggetti non trascurabili che avevano nuovamente superato i livelli registrati all'inclusione⁴⁶. In questi soggetti, non responsivi alle variazioni dello stile di vita, è utile suggerire i supplementi dietetici per ridurre i parametri lipidici.

La prevenzione primaria nella prospettiva del SSN

In questo contesto gli integratori alimentari rispondono ad entrambi i requisiti di una corretta prevenzione primaria: 1) fornire in quantità concentrate quelle sostanze "cardioprotettive" non assunte in misura adeguata con la dieta; 2) gravare in misura minima sul sistema sanitario.

Il prodotto da noi utilizzato contiene sostanze con attività bio-

logica, presenti nella dieta in concentrazioni molto basse: i 604 mg/capsula di omega-3 che richiederebbero un quotidiano e sostanzioso introito di pesce azzurro o i 10 mg di resveratrolo contenuti in quantità di vino rosso non compatibili con un parsimonioso consumo di alcool ne sono dimostrazione. *Ne consegue che il consumo di questo tipo di supplementi rappresenta un vantaggio sia per il SSN che per l'utilizzatore.*

La prevenzione primaria nella prospettiva del paziente

Sempre per quanto riguarda i costi, gli integratori non sono soggetti ad alcuna forma di rimborso a carico del SSN, sicché l'onere economico è a totale carico del paziente, che tuttavia può scegliere di non cautelarsi a proprie spese dal rischio di un evento cardiocircolatorio, semplicemente adottando stili di vita sani.

Il dislipidemico

I pazienti che maggiormente dovrebbero beneficiare di questo tipo di supplementazione sono quelli a rischio cardiovascolare lieve-moderato (5-20% a 10 anni). Possiamo affermare che si tratta prevalentemente di soggetti di mezza età (40-60 aa), soprattutto se fumatori (con potenziale elevato livello di omocisteinemia e PCR), in sovrappeso o con obesità lieve (potenziale infiammazione subclinica) e con dislipidemia.

La sindrome metabolica

Molti di questi pazienti ricadono nella diagnosi di sindrome metabolica ed il nostro studio ha indicato come a parità di caratteristiche antropometriche (peso, BMI) essi perdano le stimate della MetS riducendo sen-

sibilmente il loro rischio potenziale. Nel nostro caso, quasi i 2/3 dei soggetti inclusi con MetS sono ritornati alla "normalità": nella maggior parte dei casi per la sola correzione dei parametri lipidici e/o pressori. E' interessante notare che solo 7 dei 42 pazienti (16.6%) con circonferenza vita fuori dal range di normalità, secondo la classificazione NCEP-ATPIII, sono rientrati nella norma alla fine del periodo di osservazione, nonostante un precedente periodo di restrizione dietetica ed un counseling sui rischi associati ad una eccessiva adiposità viscerale. Ciò significa che nella maggior parte dei casi da noi esaminati il "rientro dalla MetS" non si è associato alla riduzione ponderale.

Menopausa

Nella donna in menopausa il viraggio ormonale conseguente al parziale esaurimento ovarico determina una complessa serie di adattamenti metabolici, caratterizzati da incremento della massa adiposa, con distribuzione prevalentemente viscerale, tendenza alla ridotta tolleranza glucidica con iperinsulinemia compensatoria, dislipidemia ed ipertensione. Molti autori ritengono che una parte di tali alterazioni dipenda dall'aumentato stress ossidativo che si innesca in concomitanza con la caduta del tono estrogenico⁴⁷. Nel nostro campione solo 6 delle 22 donne incluse (9.8% del totale) erano in menopausa e tutte in sovrappeso.

Di queste, due presentavano valori pressori >145/90. Tutte sono rientrate nei valori di normalità per i parametri alterati. Uno studio mirato su questa popolazione sarebbe particolarmente auspicabile, anche sulla base di recenti dati che indica-

no l'incremento dell'omocisteinemia post-menopausale come un fattore di rischio di osteoporosi^{48,49}.

Conclusioni

La disponibilità di un supplemento nutrizionale di nuova concezione, mirato a ridurre i fattori di rischio aterotrombotico di natura sia lipidica che non lipidica, è particolarmente apprezzabile in un contesto di allarme generale nel quale obesità e diabete sembrano inesorabilmente destinati a flagellare le società opulente. Le conoscenze, oggi più dettagliate che in passato, circa la patogenesi della placca e dei fattori trombotogeni di instabilità, suggeriscono che le sole misure di riduzione dei lipidi plasmatici sono condizione necessaria ma non sufficiente per ridurre la probabilità di un evento, e che parallelamente *all'effetto ipolipemizzante è auspicabile intervenire su quel milieu infiammatorio che caratterizza il paziente ad alto rischio di eventi.* Questo microambiente infiammatorio non è contemplato dalle carte del rischio e non contribuisce al calcolo globale del rischio cardiovascolare, ma i dati degli studi osservazionali e dei trials di intervento suggeriscono che la flogosi subclinica è determinante nella genesi sia dei nuovi eventi sia delle recidive⁵⁰. Il nostro studio ha evidenti limiti per la numerosità del campione studiato ed il breve periodo di osservazione, ma i componenti di EZIMEGA™ con potere antiossidante ed antiinfiammatorio, potrebbero costituire un plus valore il cui impatto, sulla riduzione del rischio cardiovascolare, dovrà essere confermato da idonei studi clinici randomizzati controllati. **TiM**

Bibliografia

1. **ANMCO.** Accessed the 23.06.2011 at <http://www.ilvalore dellavita.it/content/i-numeridell%E2%80%99infarto-e-dello-dopo-infarto>.
2. **Blackburn H.** Population strategies of cardiovascular disease prevention: scientific base, rationale and public health implications. *Ann Med* 1989; 21:157-162.
3. **Pearson TA.** The epidemiologic basis for population-wide cholesterol reduction in the primary prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 94(9A):4F-8F.
4. **Lauer MS.** Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk. *JAMA* 2007; 297:1376-1378.
5. **Stamler J, Wentworth D, Neaton JD.** Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986; 256:2823-2828.
6. **Pearson TA.** Population benefits of cholesterol reduction: epidemiology, economics, and ethics. *Am J Cardiol* 2000; 85(12A):20E-23E.
7. **Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al.** Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the Task Force on Risk Reduction. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 1997; 95:2329-2331.
8. **Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al.** AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. *Circulation* 2002; 106:388-391.
9. **Emberson J, Whincup P, Morris R, et al.** Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25:484-491.
10. **Lands B.** Planning primary prevention of coronary disease. *Curr Atheroscler Rep* 2009; 11:272-280.
11. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
12. **Sever PS, Aahlof B, Poulter NR et al.** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
13. **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.
14. **Reiner Z, Catapano AL, De bacher G, et al, for The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).** ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32:1769-1818.
15. **Penny M Kris-Etherton, William S et al for the Nutrition Committee.** Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. AHA Scientific Statement. *Circulation* 2002; 106:2747-2759.
16. **Ramaa CS, Shirole AR, Mundada AS.** Nutraceuticals—an emerging era in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Pharm Biotechnol* 2006; 7:15-23.
17. **Massaro M, Scoditti E, Carlucio MA, et al.** Nutraceuticals and prevention of atherosclerosis: focus on omega-3 polyunsaturated fatty acids and Mediterranean diet polyphenols. *Cardiovasc Ther* 2010; 28:e13-e19.
18. **Pearson TA, Bazzarre TL, Daniels SR, et al; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science.** American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science. *Circulation* 2003; 107:645-651.
19. **Kris-Etherton PM, Lichtenstein AH, Howard BV, et al; Nutrition Committee of the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism.** Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 110:637-641.
20. **Muskiet FA.** The importance of (early) folate status to primary and secondary coronary artery disease prevention. *Reprod Toxicol* 2005; 20:403-410.
21. **Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, et al.** Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine. *Int J Mol Med* 2001; 8:3-17.
22. **Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS.** Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part IV: matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation. *Circulation* 2006; 113:e382-e385.
23. **Carlsson CM.** Homocysteine lowering with folic acid and vitamin B supplements: effects on cardiovascular disease in older adults. *Drugs Aging* 2006; 23:491-502.
24. **Marik PE, Varon J.** Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009; 32:365-372.
25. **Danesh J, Whincup P, Walker M, et al.** Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis. *BMJ* 2000; 321:199-204.
26. **Libby P.** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365-372.
27. **Zeisel SH.** Is there a new component of the Mediterranean diet that reduces inflammation? *Am J Clin Nutr* 2008; 87:277-278.
28. **Panagiotakos DB, Dimakopoulou K, et al; AIRGENE Study**

- Group.** Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors. *Int J Epidemiol* 2009; 38:856-866.
29. **Sirtori CR, Calabresi L, Ferrara S, et al.** L-carnitine reduces plasma lipoprotein(a) levels in patients with hyper Lp(a). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:247-251.
 30. **Schoenhagen P, Stone G W, Nissen S E, et al.** Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1895-1900.
 31. **Kandasamy AD, Chow AK, Ali MA.** Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix. *Cardiovasc Res* 2010; 85:413-423.
 32. **Thies F, Garry JMC, Yaqoob P, et al.** Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:477-485.
 33. **Cawood AL, Ding R, Napper FL, et al.** Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. *Atherosclerosis* 2010; 212:252-259.
 34. **Stefanadis C, Toutouzias K, Tsiamis E, et al.** Thermal heterogeneity in stable human coronary atherosclerotic plaques is underestimated in vivo: the "cooling effect" of blood flow. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:403-408.
 35. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
 36. **Miller ER 3rd, Erlinger TP, Young DR, et al.** Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002; 40:612-618.
 37. **Bönaa KH, Bjerve KS, Straume B, et al.** Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension: a population-based intervention trial from the Tromsø study. *N Engl J Med* 1990; 322:795-801.
 38. **Mori TA, Bao DQ, Burke V, et al.** Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension* 1999; 34:253-260.
 39. **McDowell IF, Lang D.** Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr* 2000; 130(2S Suppl):369S-372S.
 40. **McCully KS.** Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39:219-232.
 41. **Arnesen E, Refsum H, Bönaa KH, et al.** Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24:704-709.
 42. **Humphrey LL, Fu R, Rogers K, et al.** Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1203-1212.
 43. **Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al.** Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
 44. **Lappalainen R, Saba A, Holm L, et al.** Difficulties in trying to eat healthier: descriptive analysis of perceived barriers for healthy eating. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 (Suppl 2):S36-S40.
 45. **Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al.** Diet and lifestyle Recommendations Revision 2006: A Scientific Statement from American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114:82-96.
 46. **Anderson JW, Konz EC, Frederich RC.** Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:579-584.
 47. **Mittal PC, Kant R.** Correlation of increased oxidative stress to body weight in disease-free postmenopausal women. *Clin Biochem* 2009; 42:1007-1011.
 48. **Yilmaz N, Eren E.** Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21:353-357.
 49. **Herrmann M, Kraenzlin M, Pape G, et al.** Relation between homocysteine and biochemical bone turnover markers and bone mineral density in peri- and postmenopausal women. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43:1118-1123.
 50. **Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al.** Inflammatory markers, lipoprotein components and risk of major cardiovascular events in 65,005 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *Atherosclerosis* 2010; 213:299-305.