

Nutraceutici ipolipemizzanti in prevenzione cardiovascolare

Quale ruolo in medicina generale?

Lipid-lowering nutraceuticals in cardiovascular prevention What role in general practice?

Summary

A nutraceutical is a food-derivative compound with a *demonstrated physiological benefit or able to provide protection against chronic disease*. Many of new nutraceuticals have strong scientific basis. Cardiovascular protection is an area of extreme interest for these products. Many study demonstrated that well designed nutraceutical supplements have the ability to reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL), lower triglycerides and increase total and high-density cholesterol (HDL). When multicomponent products are used, inflammation and oxidative stress are also decreased. On the basis of results coming from clinical trials, nutraceuticals could be an alternative for young patients who refuse to be chronically treated with statins or with statin-intolerance. In this paper we review the literature on primary cardiovascular prevention with nutraceuticals and compare the expected benefit with those coming from statin therapy.

Averna M, Iannella P, Manzato E. Lipid-lowering nutraceuticals in cardiovascular prevention. What role in general practice? *Trends Med* 2012; 12(4):151-158.

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

Maurizio Averna¹, Paride Iannella², Enzo Manzato³

1. Dipartimento di Medicina Clinica e delle Malattie Emergenti

Università degli Studi di Palermo

2. Pharma Project Group srl

Research & Development, Saronno

3. Dipartimento di Medicina

Università degli Studi di Padova

Key words:

**nutraceutical
cholesterol
prevention
atherosclerosis**

✉ Paride Iannella

Pharma Project Group srl

Research & Development

Viale Rimembranze 43/A

21047 Saronno -VA-

tel: 02 96702708

fax: 02 96702677

Valori elevati di colesterolo e trigliceridi costituiscono il *primum movens* nella formazione della placca aterosclerotica e, insieme all'ipertensione, il maggior fattore di rischio modificabile di eventi cardio- e cerebrovascolari. Benché la restrizione dietetica riduca i livelli plasmatici di lipoproteine, la gran parte delle dislipidemie può essere controllata solo con la somministrazione di statine, una delle classi di farmaci più utilizzate nel mondo occidentale, con milioni di soggetti che assumono per anni, talvolta per decenni, questa classe di molecole in prevenzione primaria e secondaria. L'impiego di questi farmaci ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi coronarici e cerebrali in misura proporzionale alla riduzione dei livelli di LDL-colesterolo (LDL-C), con un andamento pressoché lineare entro

un ampio range di valori basali. Grazie alla notevole efficacia ed all'elevata predittività della risposta, le statine sono oggi il trattamento di elezione dell'ipercolesterolemia.

Limiti del trattamento con statine in prevenzione primaria

A fronte della provata efficacia nel ridurre sia la colesterolemia che gli eventi cardiovascolari, il trattamento con statine presenta tuttavia alcune limitazioni, solo parzialmente aggirabili con l'incremento del dosaggio o con l'impiego delle molecole più potenti.

Una delle principali caratteristiche emerse dai trial di intervento con statine è che mentre la riduzione dei livelli di colesterolo è quasi del tutto indipendente dai valori di partenza, gli even-

ti si riducono in misura tanto maggiore quanto maggiori sono i valori basali di LDL. Questo aspetto è ben evidente se si appaiano il risultati dei trial di prevenzione secondaria con quelli di prevenzione primaria: la pendenza delle due curve, ovvero *l'efficacia delle statine nel ridurre il rischio di eventi, è assai maggiore nei pazienti con livelli di partenza delle LDL molto elevati rispetto ai pazienti con livelli basali più bassi* (figura 1).

Questa diversa risposta al trattamento con statine, sintetizzabile nel concetto che maggiori sono i livelli basali di LDL-C maggiore è la riduzione degli eventi, *sollewa il quesito su quando iniziare la terapia ipolipemizzante in pazienti con livelli iniziali di colesterolo borderline o moderatamente elevati (200-260 mg/dL). Si pone inoltre il quesito se un trattamento a vita in soggetti relativamente giovani e con valori moderatamente elevati sia l'opzione più appropriata di prevenzione primaria.* Conseguentemente, la scelta di molti sistemi sanitari di non erogare il farmaco gratuitamente in pazienti con valori moderatamente elevati, salvo non superare la soglia di rischio coronarico globale >20% a dieci anni, ha lasciato milioni di

nuovi soggetti virtualmente privi per anni di un qualunque trattamento, e ciò spiega la ragione per cui il numero di nuovi eventi cardiovascolari è rimasto pressoché stabile negli anni.

Bassa efficacia sui trigliceridi

Numerosi studi hanno dimostrato che i trigliceridi sono un fattore di rischio coronarico e cerebrovascolare indipendente dalla colesterolemia totale ed LDL¹. A partire dall'introduzione dell'atorvastatina, più attiva su questo parametro lipidico delle precedenti statine naturali, è stata enfatizzata la necessità di un'azione più energica su questo parametro, facendone uno dei punti di forza della molecola. Ma, per il meccanismo d'azione intrinseco dell'intera classe, *la riduzione media dei trigliceridi è generalmente modesta, dell'ordine del 10-15%. Questa efficacia è sufficiente a riportare nella norma valori basali di TG solo se inferiori a 170 mg/dL.*

L'efficacia sulle HDL?

Le statine presentano una modesta efficacia anche sulle HDL. Il colesterolo-HDL ha un'efficacia protettiva sugli eventi car-

diovascolari molto elevata, e piccoli incrementi delle HDL riducono il rischio in misura assai maggiore di quanto non si ottenga riducendo della stessa quantità le LDL^{2,3}. I dati dell'Helsinki Heart Study dimostrano che ad ogni 1 mg/dL di incremento delle HDL corrisponde una riduzione del rischio di eventi maggiori pari al 2.5-3%, mentre per ogni 1 mg/dL di riduzione delle LDL il rischio si riduce di circa 1%⁴. Ciò significa che incrementi anche modesti di questo parametro si traducono in riduzioni importanti del rischio.

Nello studio VA-HIT pazienti con livelli di *colesterolemia poco più che borderline e con bassi livelli di HDL-C (<32,5 mg/dL)* furono trattati con un fibrato: a fronte di un incremento delle HDL di soli 2.8 mg/dL (+8.6%) e di una riduzione irrilevante delle LDL, il rischio di eventi coronarici si ridusse del 22%⁵. Questo dato testimonia l'assoluta priorità di intervento sulle frazione HDL per ridurre il rischio "cardiovascolare residuo".

Risultati ancora più interessanti sono quelli presentati nella meta-analisi di Baigent su 14 trial per complessivi 90.056 pazienti inclusi, che ha consentito di valutare il peso di bassi valori di HDL in *pazienti trattati con statine che avevano raggiunto il target LDL desiderato* (figura 2).

Nella figura 2 è interessante confrontare il tasso di eventi registrato fra i **controlli** (barra gialla) del gruppo con HDL >42.5 mg/dL con il tasso di eventi registrato fra i **trattati** (barra azzurra) del gruppo con HDL <35 mg/dL. *Per il solo fatto di possedere livelli più elevati di HDL, sono andati incontro quasi allo stesso numero di eventi dei pazienti trattati ma con livelli di HDL più bassi.* Una prova evidente

Figura 1. Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in relazione ai valori basali di LDL-C.

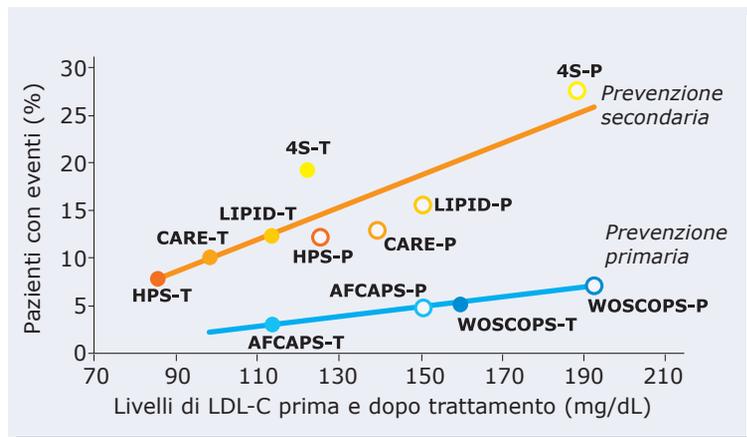
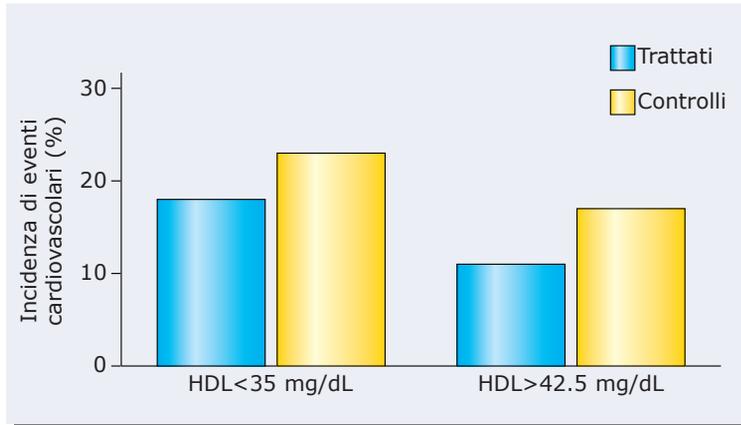


Figura 2. Effetto delle HDL sul rischio cardiovascolare a parità di riduzione delle LDL dopo trattamento con statine. La suddivisione dei pazienti i evidenzia un decremento di RR di circa il 60% fra il gruppo con HDL <35 mg/dL e quello con HDL >42.5 mg/dL. (Dati da Baigent C et al.⁶).



della assoluta necessità di aumentare i valori di HDL per ottenere una maggiore protezione aterotrombotica.

Assenza di effetti sulla Lp(a)

Numerosi studi hanno dimostrato che la Lp(a) è un fattore di rischio meno forte delle lipoproteine a bassa densità ma comunque rilevante, soprattutto quando siano concomitanti altri fattori di rischio⁷. Le sue concentrazioni plasmatiche sono geneticamente determinate per oltre il 90%, sono poco influenzate dal regime dietetico e poco sensibili al trattamento con statine⁸.

Modesti effetti sull'omocisteina

Numerosi studi hanno correlato elevati valori di omocisteina con il rischio cardiovascolare. L'omocisteina è considerata da oltre una decade il più importante dei fattori di rischio emergenti insieme alla proteina C-reattiva (PCR). Mentre numerosi studi di intervento hanno dimostrato l'efficacia delle statine sulla PCR, gli effetti sull'omoci-

steina sono stati poco studiati ed appaiono comunque modesti^{9,10}. Nel trial AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) il sottogruppo con elevati livelli di omocisteina non ha beneficiato del trattamento con lovastatina nonostante la sensibile riduzione del rischio di eventi vascolari¹¹.

Le statine sono attive sullo stress ossidativo?

Lo stimolo ossidativo condiziona sia le fasi precoci dell'aterogenesi, inducendo la formazione di lipoproteine ossidate che si accumulano nel foglietto subendoteliale, con successivo richiamo di neutrofili e linfociti (fase di accrescimento dell'ateroma), sia nelle fasi tardive quando l'attivazione di metalloproteinasi della matrice e di altre sostanze collagenolitiche e proteolitiche rendono la placca incline alla rottura (fase trombogena). Benché le statine esercitino effetti antiossidanti indiretti mediati dalla via degli isoprenoïdi, un maggior effetto sullo stress ossidativo è auspicato da molti autori¹². In un recente trial appositamente disegnato, l'ag-

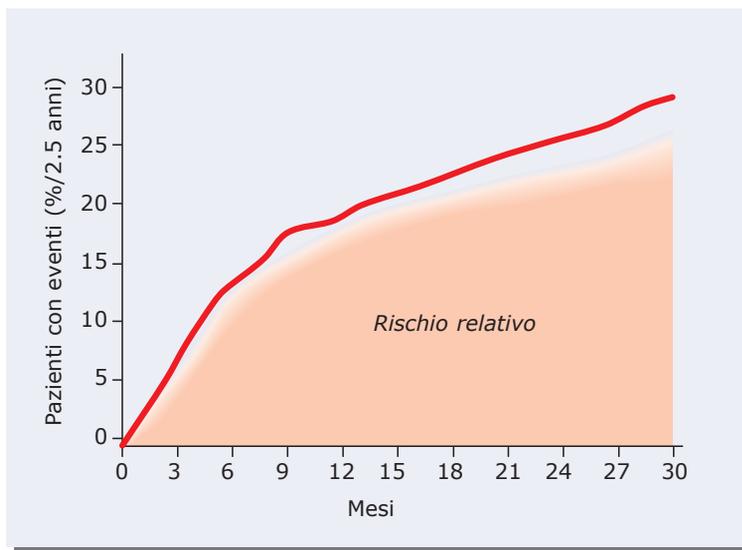
giunta di PUEFA omega-3 a pazienti già trattati con statine, ha ulteriormente ridotto lo stress ossidativo ed i suoi effetti deleteri sulla parete arteriosa, migliorando sensibilmente la rigidità arteriosa¹³. I risultati di questo studio depongono fortemente a favore della combinazione di un ipolipemizzante con effetto statino-simile con gli omega-3.

Trattamento multitarget: una nuova via

Il modesto effetto delle statine su target diversi dalle LDL sembra essere il maggior responsabile del cosiddetto rischio residuo. Il rischio residuo, o eccedente, è rappresentato da quella percentuale di eventi che permane nei pazienti trattati con statine in modo ottimale e che hanno raggiunto il target LDL fissato dalle Linee Guida rispetto alla controparte sana non trattata e con gli stessi livelli lipidici. A parità di valori lipidici (e di altri fattori di rischio), i pazienti che hanno richiesto l'uso di una statina per raggiungere i valori ottimali di LDL continuano ad andare incontro ad un maggior numero di eventi, presentano cioè un rischio cardiovascolare residuo rispetto alla controparte con livelli fisiologicamente bassi di LDL. Benché i benefici del trattamento con statine appaiano importanti, il rischio residuo rimane di notevole ampiezza. Questa ampiezza è ben evidente se si esaminano i risultati del PROVE-IT, dove il 27% circa dei pazienti in trattamento con pravastatina, che pure avevano raggiunto valori desiderabili di LDL (95 mg/dL), sono comunque andati incontro ad un evento (figura 3).

Ciò significa che, pur avendo raggiunto i valori stabiliti dalle linee guida, probabilmente anche minori di quelli che si registrano nella popolazione generale, il 27% dei trattati non

Figura 3. Effetti sugli eventi cardiovascolari maggiori dopo 2.5 anni di trattamento con pravastatina. L'area sotto la curva rappresenta il rischio eccedente. (Dati da Cannon CP et al 2004¹⁴).



si è sottratto ad un evento cardiocircolatorio. E' opinione di molti esperti che per eliminare questa quota di rischio eccedente non sia sufficiente ridurre ulteriormente i valori di LDL, ma si debbano modulare positivamente tutti quei fattori di rischio (trigliceridi, omocisteina, etc) prima summenzionati e poco influenzati dalla somministrazione di statine.

I nuovi nutraceutici ipolipemizzanti

Questo aspetto è suffragato dagli studi osservazionali condotti in popolazioni a bassa incidenza di eventi circolatori che consumano diete povere di grassi e

I dati attualmente disponibili suggeriscono come prioritaria non tanto la disponibilità di statine con maggiore potenza, ma piuttosto la combinazione di molecole in grado di interferire con più fattori patogenetici.

ad alto tenore di antiossidanti, per esempio la dieta mediterranea¹⁵. Nella dieta delle popolazioni orientali, anch'esse caratterizzate da bassa prevalenza di malattie cardiocircolatorie, la presenza di sostanze capaci di interferire direttamente con l'eccesso di lipidi potrebbe svolgere un ruolo determinante, come le monacoline estratte dal riso rosso fermentato da *Monascus purpureus* ed i policosanoli provenienti dalla canna da zucchero e dal thé verde.

Fra le sostanze attive sui trigliceridi, presenti sia nella dieta orientale che in quella mediterranea, un ruolo di primo piano è svolto dagli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 (PUFA omega-3), mentre alcune particolari sostanze antiossidanti ed antiinfiammatorie con benefiche proprietà cardiovascolari (resveratrolo, coenzima Q10 etc) sono una peculiarità della dieta mediterranea (vino rosso, solanacee pigmentate etc). Negli ultimi 20 anni lo studio delle sostanze di origine vegetale dotate di positiva attività

biologica in patologia umana ha subito un notevole impulso. Molte di esse sono state sottoposte a screening di efficacia e l'intero settore è stato riorganizzato secondo i principi della ricerca farmaceutica. Il differente approccio metodologico si nota anche dal viraggio di nomenclatura, con l'abbandono della dizione *integratori alimentari* a favore di *nutraceutici*, termine che meglio descrive sia il processo di screening e valutazione sia i processi regolatori per la commercializzazione di queste sostanze¹⁶.

Quali pazienti per quali nutraceutici?

L'introduzione dei nuovi nutraceutici multicomponente ad azione ipolipemizzante, con combinazioni disegnate sulla base di solidi dati clinici e sperimentali, ne ha allargato le potenzialità d'uso e la quota di soggetti che possono beneficiare della loro somministrazione è oggi molto più ampia che in passato e va oltre le *dislipidemie borderline*. Questa quota dipende dalla composizione del nutraceutico, ovvero dal tipo di molecole attive in esso contenute, dalle quantità relative e dai possibili effetti sinergici.

Se si prende come prototipo un nutraceutico di recente introduzione, contenente una combinazione bilanciata di 8 sostanze con provata attività ipolipemizzante, antiossidante ed antiinfiammatoria: [EPA+DHA (604 mg); monacolina K (3 mg); policosanoli (10 mg); L-carnitina (100 mg); resveratrolo (10 mg); CoQ10 (10 mg); Vitamina B6 (3 mg); Vitamina B12 (2.5 µg), la popolazione di soggetti che possono ottenere benefici tangibili dalla sua assunzione è molto ampia.

Il trattamento con un nutraceutico a base di monocolina, PUFA omega-3, policosanoli ed antiossidanti può essere suggerito a tutti i pazienti con valori di LDL-C fino a 165 mg/dL e TG fino a quasi 200 mg/dL.

Pazienti con colesterolemia totale fino a 250 mg/dL

Gli studi clinici che abbiano utilizzato formulazioni contenenti la sola combinazione di monocolina K (3 mg) più policosanoli (10 mg) hanno evidenziato riduzioni della colesterolemia LDL del 20%-25% rispetto al basale¹⁷. Ciò significa che possono essere riportate nel range di normalità totali colesterolemie fino ad un massimo di 250-260 mg/dL.

Pazienti con colesterolemia-LDL fino a 165 mg/dL

Nei pazienti senza diagnosi di malattia coronarica sono ritenuti ottimali valori di C-LDL <160 mg/dL se non sono presenti altri fattori di rischio e <130 mg/dL

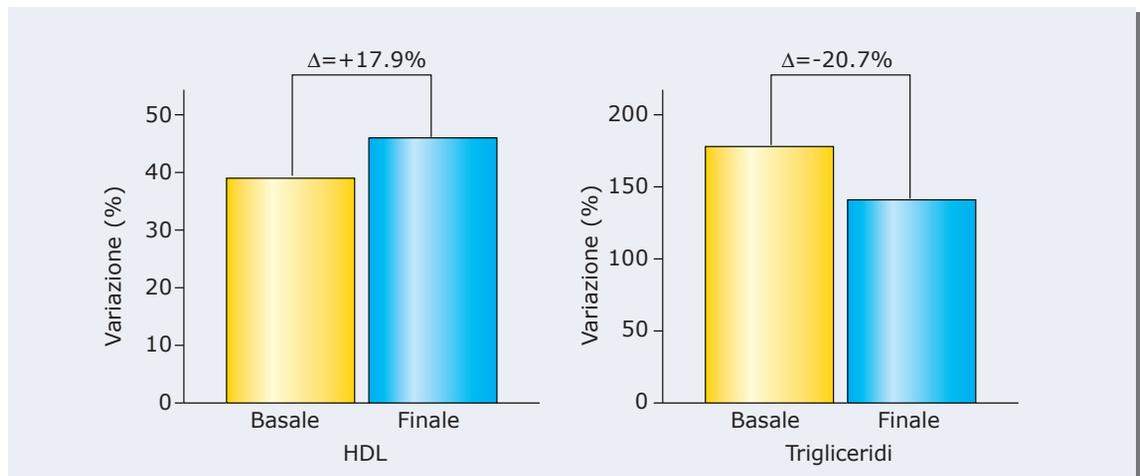
se sono presenti altri FR. Poiché la riduzione attesa delle LDL ottenibile da una combinazione come quella sopra descritta è dell'ordine del 20-25%, tutti i soggetti con C-LDL fino a 165 mg/dL beneficranno del trattamento. In un recente trial in cui pazienti con livelli basali medi di C-LDL pari a 151 mg/dL erano stati trattati con questo nutraceutico si è osservata una riduzione media alla dodicesima settimana pari al 23.2% con valori finali pari a 116 mg/dL.

Pazienti con ipertrigliceridemia/bassi livelli di HDL

Le linee guida NCEP fissano a 150 mg/dL i valori massimi di trigliceridemia a digiuno¹⁹. Nei soggetti obesi, con sindrome metabolica o con diabete mellito di tipo 2, all'ipertrigliceridemia si associano con una certa frequenza bassi livelli di HDL ed una maggior concentrazione di LDL piccole, dense ed ossidate, frutto di un esaltato stress ossidativo. Questa alterazione del metabolismo delle lipoproteine è altamente aterogena (triade aterogena) ed è certa-

mente corresponsabile dell'elevato tasso di eventi circolatori in questi gruppi di pazienti²⁰. Purtroppo, l'ipertrigliceridemia è spesso non trattata, sia perché i trigliceridi sono considerati un fattore di rischio meno forte del colesterolo, sia perché quando sia concomitante un'ipercolesterolemia il clinico teme la combinazione della statina con i fibrati per l'aumentato rischio di miopatia e rhabdomiolisi²¹. In questi pazienti risulta quindi di grande utilità la somministrazione congiunta di nutraceutici multicomponente a base di PUFA omega-3 (riduzione dei trigliceridi ed incremento delle HDL), monocolina K e policosanoli (riduzione del colesterolo totale ed LDL) e di antiossidanti, come il CoQ10 ed il resveratrolo, per ridurre lo stress ossidativo e la quota di lipoproteine piccole, dense ed ossidate^{22,23}. In uno studio condotto in una popolazione di pazienti dislipidemicici la somministrazione di un nutraceutico contenente una combinazione di queste sostanze ha determinato una riduzione dei trigliceridi da 178 mg/dL a 141 mg/dL con un incremento delle HDL da 39 mg/dL a 46 mg/dL¹⁸ (figura 4).

Figura 4. Effetti della somministrazione di un nutraceutico a base di riso rosso, policosanoli ed acidi grassi omega-3 su trigliceridi e colesterolo-HDL. (Dati da Perrone-Filardi P et al 2012¹⁸).



Pazienti non aderenti alla terapia con statine

Nelle popolazioni sedentarie e con diete ipercaloriche vi è un'elevata probabilità di riscontrare forme di dislipidemia già prima dei 40 anni. In questi casi, al soggetto che non è in grado di ridurre l'introito calorico ed aumentare l'attività fisica, o che non abbia conseguito da tali misure risultati soddisfacenti, si prospetta un trattamento a vita con statine. Un'opzione non gradita in quote rilevanti di pazienti. *Se a questi soggetti non è prospettata una diversa alternativa, giudicata più naturale o meno invasiva, vi è un rischio elevato di convivenza con la dislipidemia per decenni, con tutte le conseguenze di un'accelerata aterosclerosi non trattata*²⁴.

Le stime dei pazienti che rifiutano o non sono aderenti al trattamento con statine sono frammentarie e alcuni studi suggeriscono che in questi casi raramente l'assunzione è mantenuta per oltre un anno²⁵. Tuttavia, la quota di pazienti che cerca un'alternativa naturale può essere quantificata attraverso l'analisi

dei dati di mercato dei fitoterapici ipolipemizzanti e dei relativi trend di crescita (figura 5).

Negli USA il mercato dei supplementi ipolipemizzanti a base di riso rosso è cresciuto nel triennio 2005-2008 da 11.5 milioni di USD a circa 20 milioni USD, con un incremento di circa l'80%²⁶. Una crescita analoga si riscontra anche in Italia ed altri paesi europei.

Nel 2008 sono stati pubblicati i risultati di un trial comparativo nel quale 74 pazienti con ipercolesterolemia prossima a 240 mg/dL sono stati randomizzati a ricevere simvastatina (40 mg/die) o la combinazione di un estratto di riso rosso fermentato (2.5 g di monacolina K) più PUFA omega-3 (631 mg/die di EPA+DHA) in aggiunta ad una dieta appropriata, una combinazione analoga ad un nutraceutico di recente commercializzazione in Italia²⁷. Al termine delle 12 settimane di studio, i pazienti randomizzati a ricevere il supplemento avevano ridotto il colesterolo totale di 78.5 mg/dL, contro riduzioni di 66.5 mg/dL nei riceventi

La combinazione di un nutraceutico a base di monacolina K e omega-3 si è dimostrata più efficace della monoterapia con simvastatina in pazienti con dislipidemia mista.

simvastatina; al contempo avevano ridotto anche i trigliceridi di 50.8 mg/dL, contro 14.4 mg/dL nel gruppo a simvastatina, con differenze fra i due gruppi ampie e statisticamente significative. Ad oggi questo è l'unico trial che abbia comparato direttamente un regime ipolipemizzante convenzionale verso un trattamento alternativo in pazienti che avevano scelto liberamente una delle due opzioni.

Quale opzione per i pazienti intolleranti alle statine?

Le statine sono farmaci sicuri con un'incidenza di reazioni avverse intorno all'1.5-2%, in relazione all'età della popolazione ed al dosaggio²⁸. La mialgia, associata o meno a rialzo di transaminasi e creatina-fosfochinasi è l'evento più frequente, e in uno studio su pazienti anziani è stato registrato un tasso di dropout per varie cause a 6 mesi dall'inizio del trattamento prossimo al 30%²⁹. Mediamente si ritiene che l'incidenza di mialgia associata a statine sia dell'ordine del 15%²⁸.

In un'analisi retrospettiva condotta su pazienti con intolleranza clinica e biochimica alle statine non si registrarono mialgie in oltre l'89% dei ritrattati con monacolina K, nei quali si osservò anche una normale risposta lipidica con ulteriore riduzione della colesterolemia totale (-13%) ed LDL (-19%)³⁰.

Figura 5. Crescita del mercato USA dei nutraceutici ipolipemizzanti a base di riso rosso (Dati da McGowan MP et al 2009²⁶).

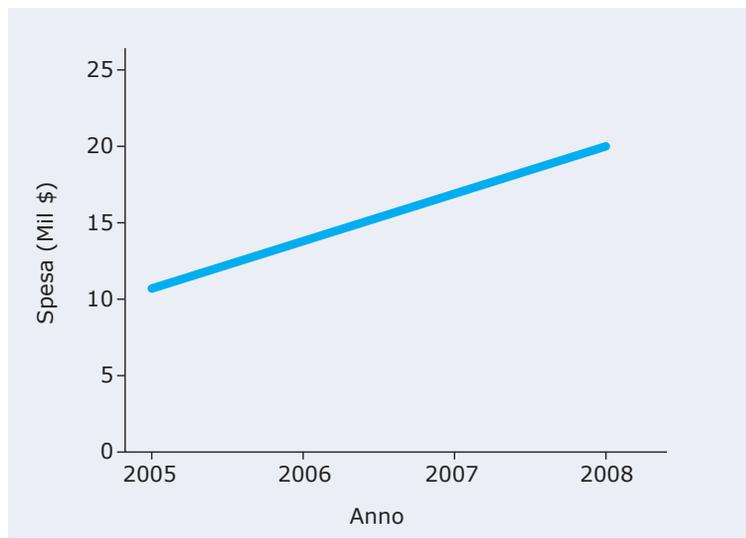
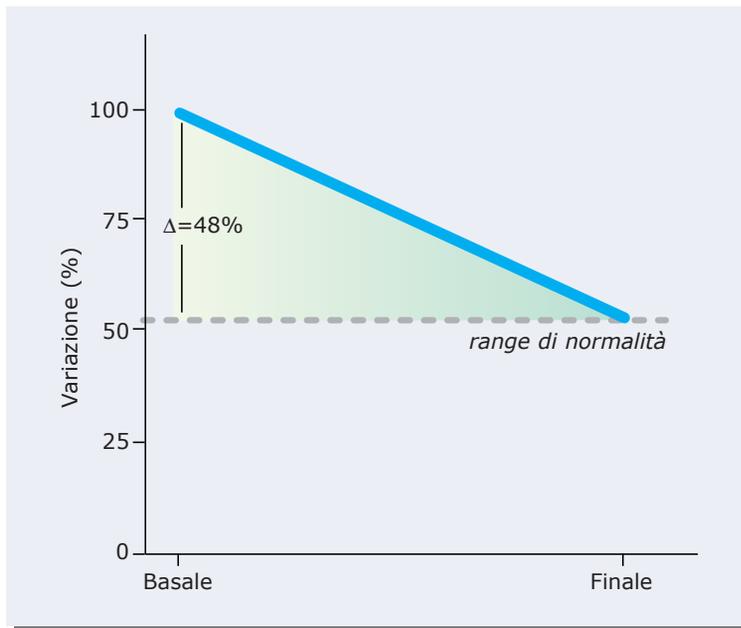


Figura 6. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche di omocisteina. (Dati da Perrone-Filardi P et al 2012¹⁸).



Soggetti con sindrome metabolica

In questa categoria di pazienti i supplementi di nuova generazione con componenti attivi sia sulla componente lipidica che su quella ossidativa ed infiammatoria risultano di grande utilità, poiché a fronte di un profilo lipidico poco alterato, coesistono molti di quei fattori di rischio non lipidico (omocisteina, proteina C-reattiva etc) che giocano un ruolo primario nel determinare il carico aterosclerotico globale. In questi casi un supplemento che affianchi alle sostanze ipolipemizzanti anche molecole antiossidanti può mi-

gliorare sensibilmente sia le componenti lipidiche che non lipidiche di rischio. Nello studio precedentemente citato che ha utilizzato una combinazione di questo tipo in una popolazione con oltre il 60% di soggetti portatori di sindrome metabolica, le concentrazioni di omocisteina si sono ridotte dopo 12 settimane del 48% (figura 6).

Prospettive future

Nei primi studi condotti *solo* con estratto di riso rosso fermentato è stato possibile dimostrare che i pazienti suscettibili di trattamento con questa sostan-

za erano quelli con livelli di colesterolo totale non superiori a 240 mg/dL³¹. Il successivo sviluppo di nutraceutici a componenti multipli, ha consentito di ampliare il numero di pazienti che possono beneficiare di queste nuove formulazioni, spostando il target del colesterolo totale ed LDL verso valori più alti grazie all'azione sinergica di più componenti, ed oggi si registrano elevate percentuali di *complete responder* fra pazienti con colesterolemia totale fino quasi a 270 mg/dL^{18,32}.

Con l'introduzione delle formulazioni di ultima generazione, dove l'estratto di riso rosso è stato sostituito da monacolina K altamente purificata, aggiunta ai policosanoli per ridurre il colesterolo, ai PUFA omega-3 e carnitina per ridurre i trigliceridi e la Lp(A) ed agli antiossidanti per ridurre la formazione di lipoproteine piccole e dense, il numero di pazienti che possono trarre benefici tangibili dall'assunzione di questa combinazione si è ampliato sensibilmente e comprende sia le dislipidemie, inclusi bassi valori di HDL, sia le ipertrigliceridemie, le iperomocisteinemie. Alcune delle sostanze utilizzate tendono a ridurre anche i valori pressori (PUFA omega-3), sicché essi possono giovare anche ai pazienti con modesti aumenti della pressione arteriosa, per esempio la donna in menopausa ed il soggetto obeso. **TiM**

Bibliografia

1. Harchaoui KE, Visser ME, Kastelein JJ, et al. Triglycerides and cardiovascular risk. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5:216-222.
2. Assmann G, Gotto AM Jr. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109 (23 Suppl 1):III8-III14
3. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D et al; SCORE investigators. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis* 2009; 206:611-616.
4. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-1245.
5. Rubins HB, Robins Sj, Collins D, et al. Gemfibrozil for the

- secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
6. **Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
 7. **Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, et al.** Lipoprotein (a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:434-439.
 8. **Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. PROCARDIS Consortium.** Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2518-2528.
 9. **Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, et al.** The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1375-1382.
 10. **Lin T, Liu JC, Chang LY, et al.** Association of C-reactive protein and homocysteine with subclinical coronary plaque subtype and stenosis using low-dose MDCT coronary angiography. *Atherosclerosis* 2010; 212:501-506.
 11. **Ridker PM, Shih J, Cook TJ, Clearfield M et al.** Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. *Circulation* 2002; 105:1776-1779.
 12. **Lahera V, Goicoechea M, de Vinuesa SG, et al.** Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. *Curr Med Chem* 2007; 14:243-248.
 13. **Takaki A, Umemoto S, Ono K, et al.** Add-on therapy of EPA reduces oxidative stress and inhibits the progression of aortic stiffness in patients with coronary artery disease and statin therapy: a randomized controlled study. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18:857-866.
 14. **Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.** Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.
 15. **Zeisel SH.** Is there a new component of the Mediterranean diet that reduces inflammation? *Am J Clin Nutr* 2008; 87:277-278.
 16. **Kalra EK.** Nutraceutical - definition and introduction. *AAPS PharmSci*. 2003;5:E25.
 17. **Guardamagna O, Abello F, Baracco V, et al.** The treatment of hypercholesterolemic children: efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21:424-429.
 18. **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.
 19. **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.
 20. **Rizzo M, Berneis K.** Lipid triad or atherogenic lipoprotein phenotype: a role in cardiovascular prevention? *J Atheroscler Thromb* 2005; 12:237-239.
 21. **Harper CR, Jacobson TA.** The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007; 18:401-408.
 22. **Patrick L, Uzick M.** Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors, alpha-tocopherol, red yeast rice, and olive oil polyphenols. A review of the literature. *Altern Med Rev* 2001; 6:248-271.
 23. **Nijjar PS, Burke FM, Bloesch A.** Role of dietary supplements in lowering low-density lipoprotein cholesterol: a review. *J Clin Lipidol* 2010:248-258.
 24. **Kessler RC, Davis RB, Foster DF, et al.** Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med* 2001;135: 262-268.
 25. **Avorn J, Monette J, Lacour A, et al.** Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998; 279:1458-1462.
 26. **McGowan MP, Proulx S.** Nutritional supplements and serum lipids: does anything work? *Curr atheroscler Rep* 2009; 11:470-476.
 27. **Becker DJ, Gordon RY, Morris PB et al.** Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proceed* 2008; 83:758-764.
 28. **Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al.** Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114:2788-2797.
 29. **Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV.** Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288:462-467.
 30. **Venero CV, Venero JV, Wortham DC et al.** Lipid lowering efficacy of red yeast rice in a population intolerant to statins. *Am J cardiol* 2010; 105:664-666.
 31. **Heber D, Yip I Ashley JM et al.** Cholesterol lowering effects of a proprietary Chinese red yeast rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:231-236.
 32. **Cicero AF, Rovati LC, Setnikar I.** Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. A single-blind clinical investigation. *Arzneimittelforschung* 2007; 57:26-30.