

Efficacia e tollerabilità di un composto a base di policosanoli vegetali, riso rosso fermentato, gamma orizanolo, coenzima Q10, acido folico e vitamina E in soggetti con dislipidemia moderata in prevenzione cardiovascolare primaria

**Giuseppina Tiziana Russo¹
Annalisa Giandalia¹
Elisabetta Lucia Romeo¹
Umberto Alecci²
Santino Morabito³
Domenico Cucinotta¹**

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina; ² Per il Gruppo di Studio Coltrix Messina (L. Gugliandolo, G. Migliardo, N. Arena, P. Sferrazza, G. D'Amico, S. Marino, F. Messineo, I. Palmieri, A. Campisi, A. Toscano, R. Cogode, U. Mammola, S. Tamà, F. Calogero, L. Barbaro)
³ Servizio Dietetico Ospedali riuniti Papardo-Piemonte, Messina

CORRISPONDENZA

agiandalia@yahoo.it

Riassunto

Premessa. L'ipercolesterolemia è il più importante fattore di rischio indipendente per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari. In alternativa alle statine, i farmaci più efficaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia, sono oggi disponibili altri prodotti di origine naturale che potrebbero avere un ruolo nel trattamento dell'ipercolesterolemia lieve-moderata in prevenzione primaria.

Scopo dello studio. Valutare l'efficacia e la tollerabilità di un composto a base di policosanoli vegetali, riso rosso fermentato, gamma orizanolo, coenzima Q10, acido folico e vitamina E in soggetti con dislipidemia lieve-moderata in prevenzione cardiovascolare primaria.

Pazienti e metodi. Questo studio ha coinvolto 104 soggetti di entrambi i sessi (età 20-70 anni) in prevenzione cardiovascolare primaria e con ipercolesterolemia lieve-moderata (colesterolo totale, CT, 200-299 mg/dl), reclutati in 17 ambulatori di medicina generale. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere solo norme dietetiche (gruppo di controllo, n = 29) o norme dietetiche e integratore (Coltrix® 1 cpr/die; gruppo di intervento, n = 75). Sono stati raccolti i dati antropometrici e dosati profilo glicemico, lipidico e i livelli di transaminasi e creatinfosfochinasi (CPK) al basale e dopo 6 mesi di trattamento.

Risultati. In generale, il trattamento con l'integratore è stato ben tollerato. Dopo 6 mesi dall'arruolamento, entrambi i gruppi mostravano una riduzione significativa dei valori di peso, circonferenza vita, colesterolo totale, colesterolo LDL (LDL-C), colesterolo non HDL (HDL-C) e trigliceridi (TG) ($p < 0,05$ tutti); tuttavia la variazione rispetto al basale dei parametri lipidici era significativamente maggiore nei soggetti trattati con l'integratore, rispetto a quelli trattati con sola dieta: Δ CT (mg/dl) $-24,67 \pm 22,12$ vs $-8,20 \pm 14,77$; $p < 0,001$; Δ LDL-C (mg/dl) $-24,52 \pm 24,79$ vs $-7,54 \pm 18,66$; $p = 0,003$; Δ non HDL-C (mg/dl): $-28,09 \pm 26,87$ vs $-9,76 \pm 18,23$; $p = 0,002$. Inoltre, nel solo gruppo in trattamento si osservava una riduzione significativa dei livelli di TG e transaminasi glutamico piruvico (GPT) e un aumento dei livelli di HDL-C ($+3,58$ mg/dl; $p = 0,04$).

Conclusioni. Nei pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata, il trattamento con questo integratore è ben tollerato e si mostra efficace nel migliorare il profilo lipidico e metabolico.

Introduzione

L'ipercolesterolemia è il più importante fattore di rischio indipendente per lo sviluppo delle malattie cardiovascolari (CVD) e gioca

un ruolo cruciale nello sviluppo della malattia aterosclerotica.

Ampi studi osservazionali hanno dimostrato come esista un'associazione lineare e diretta tra il rischio CVD e le concentrazioni di LDL-C, sostenendo l'opportunità di un atteggiamento terapeutico aggressivo, stigmatizzato nel motto "lower is better". In particolare, l'*American Diabetes Association (ADA)*¹ e il *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III*² indicano come principale obiettivo terapeutico, nei soggetti in prevenzione secondaria, la riduzione dei livelli di LDL-C a concentrazioni < 100 mg/dl.

Per raggiungere tale obiettivo, come sottolineato dall'ADA nelle sue più recenti "raccomandazioni cliniche", sono di importanza prioritaria le modifiche dello stile di vita, in particolare l'incremento dell'attività fisica aerobica, l'astensione dal fumo di sigaretta, una dieta a basso indice glicemico povera di acidi grassi saturi e acidi grassi *trans* e un moderato consumo di alcool¹. Quando l'intervento sullo stile di vita si sia rivelato insufficiente, e nei soggetti con CVD o con età > 40 anni senza CVD preesistente ma con uno o più fattori di rischio, occorre avviare un trattamento farmacologico^{1,2}.

Le statine sono senza dubbio i farmaci di scelta nella cura delle ipercolesterolemie, vista la loro provata efficacia in termini di

riduzione di eventi CVD, sia in prevenzione primaria che secondaria^{2,3}. Tuttavia, il loro uso è gravato dal rischio di mialgie e rialzi enzimatici (CPK, enzimi lattato deidrogenasi (LDH)), fino alla temibile e per fortuna molto rara rhabdomiolisi.

In alternativa alle statine sono oggi disponibili vari nutraceutici, sostanze di estrazione naturale, altamente purificate, alcune delle quali con dimostrata efficacia sull'assetto lipidico e potenzialmente sul rischio CVD. I benefici del trattamento con nutraceutici potrebbero derivare anche da ulteriori effetti protettivi che affiancano quello ipolipemizzante, quali l'azione anti-infiammatoria e antiossidante.

Tra questi, i policosanoli sono alcoli alifatici primari estratti dalla canna da zucchero, che alla dose giornaliera di 10-20 mg sarebbero in grado di ridurre i livelli di CT e LDL-C rispettivamente del 17-21% e del 21-29% e di aumentare quelli di HDL-C dell'8-15%^{4,5}. L'efficacia dei policosanoli sul profilo lipidico è stata dimostrata anche nei soggetti con diabete mellito tipo 2⁶⁻⁸.

L'effetto ipolipemizzante dei policosanoli non è stato tuttavia ancora confermato⁹ e a oggi non esiste un consenso generale sul ruolo ipocolesterolemizzante di questi composti^{10,11}.

Un'efficace azione ipolipemizzante è stata dimostrata anche per il riso rosso fermentato (*Monascus ruber o purpureus*), che si ottiene per fermentazione del riso grazie all'azione di un microrganismo appartenente alla famiglia dei lieviti¹². Questo prodotto è stato usato come agente medicinale fin dall'800 d.C. e il suo effetto ipolipemizzante sembra dovuto al suo contenuto in monacoline, inibitori naturali dell'enzima HMG-CoA reduttasi, tra cui la principale è la monacolina K, che ha la stessa struttura chimica della lovastatina^{12,13}; e in parte alla presenza di steroli grassi monoinsaturi e glicosidi isoflavonici¹².

La capacità del riso rosso fermentato di inibire la sintesi di colesterolo è stata dimostrata *in vitro* in colture di cellule epatiche¹⁴ e in studi animali^{15,16}; l'efficacia e la sicurezza del trattamento con *Monascus purpureus* sono state inoltre dimostrate in studi clinici controllati con placebo condotti su soggetti dislipidemic¹⁷ e su soggetti con sindrome nefrosica e dislipidemia secondaria^{18,19}. Alla dose di 600 mg la terapia

con *Monascus purpureus* ha ridotto i livelli plasmatici di CT del 10-21% e di LDL-C del 18-27%¹⁷⁻¹⁹ e si è rivelata sicura e ben tollerata anche in soggetti dislipidemic con storia di mialgie da statine²⁰. Una meta-analisi di 93 trial randomizzati (RCT) ha inoltre confermato l'efficacia ipocolesterolemizzante di questo trattamento²¹.

Il resveratrolo è un composto polifenolico non flavonoide che sembra avere effetti vantaggiosi nei confronti delle dislipidemie, dell'ipertensione, dell'aterosclerosi e della CVD, probabilmente riconducibili all'attivazione di SIRT1 (*silent information regulator 1*) e della AMPK (*AMP-activated protein kinase*), oltre che di diversi enzimi antiossidanti. Queste azioni promettenti del resveratrolo sono state dimostrate per lo più in studi preclinici e gli studi sull'uomo sono ancora limitati e hanno dato risultati contrastanti²²⁻²⁵.

Il gamma orizanolo è una miscela di fitosteroli, di esteri dell'acido ferulico e di alcoli triterpenici, che deriva il suo nome dalla pianta del riso (*Oryza Sativa*), dalla quale viene estratto. Negli ultimi decenni diversi studi hanno valutato gli effetti di questi composti sul profilo lipidico sia in studi *in vitro*, sia su modelli animali che sull'uomo, suggerendo che la dose di 300 mg/die è efficace nel ridurre i livelli di TC e LDL-C^{26,27}.

Nel trattamento dei pazienti ipercolesterolemici, l'associazione con agenti anti-ossidanti potrebbe svolgere un'azione protettiva nei confronti dell'aterosclerosi e del danno endoteliale.

Tra questi, il coenzima Q10 (CoQ10), molto diffuso in natura, gioca un ruolo centrale nella catena respiratoria mitocondriale e il suo utilizzo è stato proposto nella terapia delle neoplasie, di patologie degenerative e di svariate condizioni caratterizzate da stress ossidativo e danno endoteliale, anche se i suoi reali benefici devono ancora essere confermati^{28,29}.

La vitamina E, infine, possiede un'azione anti-ossidante che viene definita *chain breaking*, per la sua capacità di interrompere la propagazione della catena perossidativa innescata dai radicali liberi, inibendo in particolare, la perossidazione dei lipidi. Una recentissima metanalisi ha dimostrato che la supplementazione con vitamina E ha un effetto protettivo nei confronti del rischio di infarto del miocardio³⁰.

Infine l'acido folico ha un ben noto effetto di riduzione dei livelli plasmatici di omocisteina³¹, anche se quando è stato testato in trial di intervento sul rischio CVD, non ha mostrato di avere effetti benefici diretti sugli eventi maggiori^{31,32}.

Alla luce di tutte queste evidenze, il trattamento con nutraceutici con azione ipolipemizzante e antiossidante potrebbe rappresentare una valida alternativa alle statine nei pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata che non abbiano già presentato eventi CVD (prevenzione primaria).

Obiettivi dello studio

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità di un integratore alimentare a base di policosanoli vegetali (20 mg per cpr), riso rosso fermentato (200 mg per cpr), resveratrolo (40 mg per cpr), gamma orizanolo (100 mg per cpr), coenzima Q10 (10 mg per cpr), acido folico (100 mcg per cpr) e vitamina E (10 mg per cpr) (Coltrix®) sul profilo metabolico e lipidico in soggetti con dislipidemia moderata in prevenzione cardiovascolare primaria.

Pazienti e metodi

Hanno partecipato allo studio 104 pazienti di età compresa fra i 20 e i 70 anni, in prevenzione cardiovascolare primaria con ipercolesterolemia lieve-moderata (CT 200-299 mg/dl), reclutati in 17 ambulatori di medicina generale della provincia di Messina. I criteri di esclusione, validi per tutti i partecipanti, erano la familiarità positiva per dislipidemia grave o eventi cardiovascolari precoci, il diabete mellito, l'obesità grave (indice di massa corporea, BMI, ≥ 35 kg/m²), l'insufficienza renale cronica moderata/grave, la sindrome nefrosica, le malattie infiammatorie croniche, l'insufficienza epatica, lo scompenso cardiaco (Classi NYHA III-IV), l'abuso di alcool, la terapia cronica con corticosteroidi per via sistemica, la terapia in corso con altri farmaci ipolipemizzanti (se non sospesa da almeno 3 mesi), patologie tiroidee non in trattamento, gravidanza e allattamento. Sono stati inoltre esclusi i soggetti con storia di patologia cardiovascolare, definita come infarto miocardico acuto, cardiopatia ischemica, procedure di rivascolarizzazione

miocardica, ictus, angina instabile, arteriopatia obliterante agli arti inferiori trattata o con stenosi > 50%.

Disegno dello studio

Alla visita basale (visita 1) è stata stabilita l'eleggibilità allo studio, eseguita un'accurata raccolta anamnestica e sono state eseguite le misurazioni di peso, altezza, circonferenza vita e pressione arteriosa (PA). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a prelievo ematico dopo digiuno di 12 ore, per eseguire il dosaggio dei parametri metabolici in studio. I pazienti sono stati quindi randomizzati a ricevere solo norme dietetiche (gruppo di controllo, n = 29), secondo le indicazioni nutrizionali contenute nel documento dell'Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica³³ o norme dietetiche e integratore (Coltrix® 1 cpr/die; gruppo di intervento, n = 75). Alla visita 2, prevista dopo tre mesi dal reclutamento, è stata eseguita una nuova valutazione clinica che comprendeva le misu-

razioni di peso, altezza, circonferenza vita e pressione arteriosa e un nuovo prelievo ematico per la rivalutazione di alcuni parametri ematochimici (CT, HDL-C, TG e CPK). È stata inoltre specificatamente valutata la *compliance* al trattamento e l'eventuale comparsa di eventi avversi.

Alla visita finale (visita 3), prevista dopo 6 mesi dall'inizio dello studio, i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica e prelievo ematico per la misurazione dei parametri di laboratorio previsti alla prima visita.

Dosaggio parametri di laboratorio

Tutti i dosaggi sono stati centralizzati. I livelli di HbA_{1c} sono stati dosati con metodica HPLC, secondo gli standard DCCT/UKPDS; valori di riferimento nel laboratorio, 4-6%. I livelli plasmatici a digiuno di glicemia, CT, HDL-C, TG, transaminasi glutamico-ossalacetico (GOT), GPT, gammaglutammil-transferasi (GGT) e sono stati dosati con

tecniche standardizzate. Il LDL-C è stato calcolato con la formula di Friedewald.

Analisi statistica

I dati sono stati valutati con l'ausilio del programma statistico SPSS vers. 11.1 per Windows. I risultati sono espressi come medie ± deviazione standard (DS), numero di casi e %. Per confrontare i soggetti trattati (casi) e quelli in sola dieta (controlli) è stato utilizzato il test chi-quadro (χ^2) per misure categoriche. Per confrontare le variabili continue è stato utilizzato il test ANOVA. È stato considerato significativo un valore di p < 0,05.

Risultati

In generale, il trattamento con questo integratore è stato ben tollerato e tra i soggetti trattati sono stati registrati i seguenti eventi avversi: un caso di cefalea, un lieve rialzo dei valori di CPK e un caso di disturbi gastrointestinali lievi, che non hanno comportato l'interruzione del trattamento.

Tabella I. Caratteristiche cliniche dei soggetti partecipanti allo studio.

	POPOLAZIONE TOTALE	SOGGETTI TRATTATI CON SOLA DIETA (CONTROLLI)	SOGGETTI TRATTATI CON DIETA E NUTRACEUTICI	p
N (%)	104	29 (28)	75 (72)	
M n (%)	42 (39)	12 (39)	30 (39)	-
Età (anni)	55,48 ± 9,36	55,57 ± 10,39	55,45 ± 9,01	-
Peso (kg)	70,42 ± 12,26	73,21 ± 13,19	69,35 ± 11,80	
BMI (kg/m ²)	25,44 ± 3,19	26,81 ± 3,33	24,91 ± 3,00	0,01
CV (cm)	91,77 ± 11,12	94,90 ± 12,64	90,56 ± 10,31	-
PAS (mmHg)	125,43 ± 10,24	125,69 ± 11,32	125,33 ± 9,37	-
PAD (mmHg)	77,49 ± 8,27	77,21 ± 6,75	77,60 ± 8,23	-
Glicemia (mg/dl)	93,68 ± 15,13	89,52 ± 10,27	95,29 ± 16,41	-
CT (mg/dl)	243,07 ± 19,77	236,59 ± 20,68	245,57 ± 18,95	0,04
HDL-C (mg/dl)	58,10 ± 13,77	60,66 ± 16,03	57,11 ± 12,76	-
TG (mg/dl)	131,29 ± 57,13	133,48 ± 51,57	130,44 ± 59,45	-
LDL-C (mg/dl)	158,71 ± 21,51	149,23 ± 23,45	162,38 ± 19,67	0,005
Non HDL-C (mg/dl)	184,97 ± 23,47	175,93 ± 25,26	188,47 ± 21,92	0,01
CPK (UI/L)	94,42 ± 46,80	79,03 ± 38,76	100,37 ± 48,39	0,04
GOT (UI/L)	21,95 ± 7,12	21,34 ± 8,01	22,19 ± 6,79	-
GPT (UI/L)	23,33 ± 8,51	22,45 ± 7,99	23,67 ± 8,74	-
GGT (UI/L)	25,59 ± 13,82	29,10 ± 23,19	24,23 ± 7,45	-
Alcool n (%)	24 (23)	6 (21)	18 (24)	-
Fumo n (%)	21 (20)	4 (14)	17 (23)	-
Attività fisica n (%)	56 (54)	15 (52)	41 (55)	-

I dati sono n. %, media ± DS. Sono mostrati solo i valori di p significativi. BMI: indice di massa corporea; CV: circonferenza vita; PAS e PAD: pressione arteriosa sistolica e diastolica; CT: colesterolo totale; HDL-C: colesterolo-HDL; TG: trigliceridi; LDL-C: colesterolo-LDL; CPK: creatinfosfochinasi; GPT: transaminasi glutamico piruvica; GOT: transaminasi glutamico-ossalacetico; GGT: gammaglutammil-transferasi.

Tabella II. Effetti del trattamento con dieta e nutraceutici o sola dieta sui parametri in studio.

	SOGGETTI TRATTATI CON DIETA E NUTRACEUTICI			SOGGETTI TRATTATI CON SOLA DIETA (CONTROLLI)		
	T0	T6	p	T0	T6	p
Peso (kg)	69,35 ± 11,80	67,14 ± 11,64	< 0,001	73,21 ± 13,19	72,84 ± 13,07	0,002
CV (cm)	90,56 ± 10,31	88,59 ± 10,64	< 0,001	94,90 ± 12,64	93,16 ± 12,91	< 0,001
PAS (mmHg)	125,33 ± 9,37	122,89 ± 7,22	0,004	125,69 ± 1,32	125,00 ± 13,15	-
PAD (mmHg)	77,60 ± 8,23	76,09 ± 6,75	0,01	77,21 ± 6,75	74,80 ± 6,99	-
Glicemia (mg/dl)	95,29 ± 16,41	91,65 ± 11,18	0,02	89,52 ± 10,27	91,84 ± 11,56	-
CT (mg/dl)	245,57 ± 18,95	220,75 ± 23,80	< 0,001	236,59 ± 20,68	227,68 ± 25,29	0,005
HDL-C (mg/dl)	57,11 ± 12,76	60,69 ± 14,75	0,04	60,66 ± 16,03	59,84 ± 17,46	-
TG (mg/dl)	130,44 ± 59,45	112,23 ± 43,30	0,003	133,48 ± 51,57	129,64 ± 49,41	0,01
LDL-C (mg/dl)	162,38 ± 19,67	117,43 ± 54,15	< 0,001	149,23 ± 23,45	122,34 ± 55,25	0,004
Non HDL-C (mg/dl)	188,47 ± 21,92	136,59 ± 62,42	< 0,001	175,93 ± 25,26	144,69 ± 65,02	0,003
CPK (UI/L)	100,37 ± 48,39	98,32 ± 53,01	-	79,03 ± 38,76	89,40 ± 62,15	-
GOT (UI/L)	22,19 ± 6,79	21,12 ± 4,98	-	21,34 ± 8,01	20,80 ± 5,95	-
GPT (UI/L)	23,67 ± 8,74	21,52 ± 5,82	< 0,001	22,45 ± 7,99	21,72 ± 7,52	-
GGT (UI/L)	24,23 ± 7,45	23,12 ± 5,89	-	29,10 ± 23,19	27,72 ± 17,46	-

I dati sono n. %, media ± DS. Sono mostrati solo i valori di p significativi.

CV: circonferenza vita; PAS e PAD: pressione arteriosa sistolica e diastolica; CT: colesterolo totale; HDL-C: colesterolo-HDL; LDL-C: colesterolo-LDL; TG: trigliceridi; CPK: creatinfosfochinasi; GPT: transaminasi glutamico piruvica; GOT: transaminasi glutamico-ossalacetico; GGT: gammaglutammil-transferasi.

La Tabella I mostra le caratteristiche cliniche dei soggetti nel braccio di trattamento e di controllo al baseline: i due gruppi erano paragonabili per età e sesso (uomini 39% in entrambi; età media 55 anni), valori di PA e livelli di glicemia a digiuno. I soggetti reclutati erano in media in sovrappeso (BMI medio 25 kg/m², circonferenza vita 91 cm), che era significativamente più pronunciato nei soggetti in solo trattamento dietetico (p = 0,01). Il profilo lipidico mostrava valori di CT, LDL-C e non HDL-C in media elevati e significativamente maggiori nel gruppo di trattamento (TC, p = 0,04; LDL-C, p = 0,005; non HDL-C, p = 0,01); i livelli di HDL-C erano inferiori di 3 mg/dl nel braccio di intervento (p > 0,05).

I soggetti del braccio di trattamento al *baseline* presentavano inoltre più elevati valori di CPK (p = 0,04), mentre i valori di transaminasi e GGT erano nel range di normalità e paragonabili tra i gruppi.

Anche il consumo di bevande alcoliche (23%), l'abitudine al fumo di sigaretta (20%) e la percentuale di soggetti che praticava attività fisica con regolarità (54%) erano paragonabili tra i due gruppi al baseline (Tab. I). Sono stati quindi paragonati gli effetti della sola dieta (gruppo controllo) o della dieta più integratore (gruppo trattamento) dopo 6 mesi di follow-up (Tab. II).

Come mostrato in Tabella II, la maggior parte dei parametri mostrava un significativo miglioramento dopo i 6 mesi di intervento.

Nel braccio trattato con sola dieta, dopo 6 mesi si assisteva a una significativa riduzione di peso e circonferenza vita (p = 0,02 e p < 0,001, rispettivamente) e a un miglioramento del profilo lipidico con riduzione dei livelli di TG (p = 0,01), di CT (p = 0,005), di LDL-C (p = 0,004) e di non HDL-C (p = 0,003).

Risultati simili sono stati ottenuti anche nel braccio di trattamento (Tab. II). In particolare, nel gruppo trattato con dieta e nutraceutici, si osservava, rispetto al basale, una riduzione significativa di peso, circonferenza vita, PA sia sistolica sia diastolica, glicemia a digiuno (p < 0,05, tutti). Anche il profilo lipidico era significativamente migliorato con riduzione dei livelli di CT (p < 0,001), LDL-C (p < 0,001), non HDL-C (p < 0,001) e TG (p = 0,003) e un incremento dei valori di HDL-C (p = 0,04). Anche i livelli di GGT risultavano ridotti dopo intervento dietetico (p < 0,001).

Sono state quindi valutate le differenze nell'efficacia del trattamento dietetico e con integratore sui parametri in studio. Dopo 6 mesi dall'arruolamento, infatti, sia i soggetti trattati con l'integratore che quelli che seguivano solo norme dietetiche mostravano una riduzione significativa dei valori di peso, circonferenza vita, CT, LDL-C, non HDL-C e TG (p < 0,05 tutti); tuttavia la variazione rispetto al basale dei parametri lipidici era significativamente maggiore nel gruppo di intervento rispetto ai controlli. Infatti, la Figura 1 mostra

che la differenza rispetto al baseline era a vantaggio del braccio di trattamento con integratore per tutti i parametri in studio: ΔCT (mg/dl) -24,67 ± 22,12 vs -8,20 ± 14,77; p < 0,001; ΔLDL-C (mg/dl) -24,52 ± 24,79 vs -7,54 ± 18,66; p = 0,003; Δ Non HDL-C (mg/dl): -28,09 ± 26,87 vs -9,76 ± 18,23; p = 0,002.

Conclusioni

L'uso dei nutraceutici potrebbe rappresentare una reale alternativa per il trattamento della dislipidemia in alcuni gruppi di pazienti. Tra i componenti presenti nei vari integratori oggi disponibili in commercio, esistono diverse molecole che presentano una potenziale azione ipolipemizzante e per il riso rosso fermentato è stata anche documentata un'azione di riduzione degli eventi CVD³⁴. In virtù del grande sviluppo dei nutraceutici ad azione ipolipemizzante, alcune società scientifiche, come la Società Europea di Cardiologia, hanno recentemente introdotto nelle loro linee guida l'uso dei nutraceutici nella gestione delle dislipidemie, con l'indicazione d'uso in soggetti a medio e basso rischio CVD in cui una modesta riduzione dei valori di LDL-C può essere sufficiente per raggiungere i "valori target" desiderati³⁵.

Il nostro studio si è rivolto proprio a questa categoria di soggetti, indagando i potenziali vantaggi rispetto alla sola dieta di un inte-

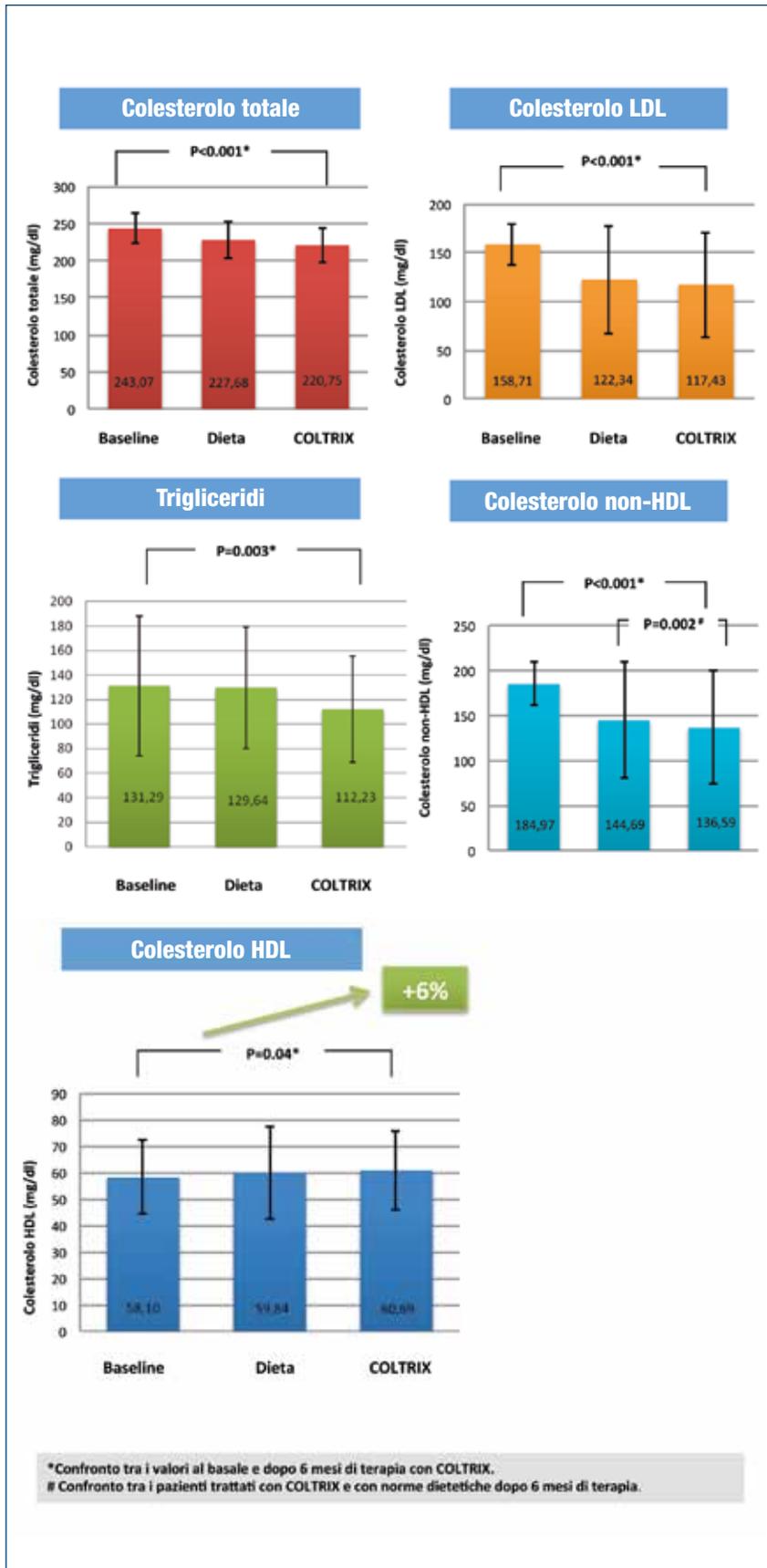


Figura 1.
Effetti del trattamento con Coltrix per 6 mesi sul profilo lipidico

gratore naturale ad azione prevalentemente ipocolesterolemizzante in un gruppo di pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata, in prevenzione cardiovascolare primaria. In questa popolazione, il trattamento con Coltrix® è stato altamente tollerato, associandosi a un limitato numero di eventi avversi, nessuno dei quali ha causato l'interruzione della terapia.

I nostri risultati, inoltre, da un lato confermano e rinforzano il messaggio che la dieta è efficace nel migliorare non solo il peso corporeo ma anche il profilo lipidico e metabolico dei pazienti trattati. Dall'altro, dimostrano che pur continuando un regime dietetico adeguato, il trattamento con questa miscela di nutraceutici riesce a portare dei benefici addizionali in termini di effetto ipocolesterolemizzante e, soprattutto, di incremento dei livelli di HDL-C. È infatti noto come un incremento dei livelli di HDL-C al di sopra di 60 mg/dl rappresenti un importante fattore protettivo nei confronti degli eventi CVD e che, purtroppo, a oggi le opzioni terapeutiche per ottenere tale incremento siano davvero limitate. È possibile che l'incremento dei valori di HDL-C osservato nel braccio di intervento del nostro studio sia riconducibile alla quota di monocina K, presente nell'integratore utilizzato, che com'è noto ha un'azione simile alla lovastatina, a oggi la statina con il maggiore effetto sui livelli di HDL-C. Anche il marcato effetto sui livelli di LDL-C rende questo integratore adatto a trattare l'ipercolesterolemia lieve-moderata soprattutto nei soggetti in prevenzione primaria.

Nei soggetti "metabolici" inoltre, nei quali è opportuno non limitarsi alla valutazione del colesterolo LDL, questo integratore offre un ulteriore effetto di riduzione dei livelli di non HDL-C. Infine, il maggior effetto sul peso rispetto alla sola dieta osservato nei soggetti in trattamento con Coltrix® potrebbe essere riconducibile a una maggior attenzione e una maggiore motivazione a modificare lo "stile di vita" nei soggetti che assumono quotidianamente una "pillola per il colesterolo".

Seppur limitato da una casistica alquanto ridotta, il nostro studio è stato condotto con rigore metodologico, dal momento che i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con sola dieta o dieta e integratore, il dosaggio dei parametri di laboratorio è stato condotto in maniera centralizzata e l'aderenza al trattamento, sia nutrizionale

sia con l'integratore, è stata valutata con un follow-up intermedio a 3 mesi. In conclusione il nostro studio dimostra che il trattamento con Coltrix® è efficace nel migliorare il profilo lipidico di pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata in prevenzione cardiovascolare primaria. I nutraceutici rappresentano quindi oggi un valido supporto nei pazienti in prevenzione primaria, in quelli intolleranti alle statine e, perché no, se correttamente utilizzati, anche nei soggetti già trattati con statine che non riescono a raggiungere il target terapeutico desiderato.

Bibliografia

- American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes - 2008*. Diabetes Care 2008;31:S12-54.
- NCEP. *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;285:2486-97.
- Grundey SM, Cleeman JI, Merz CN, et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. Circulation 2004;110:227-39.
- Giuni-Berthold I, Berthold HK. *Policosanol: clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent*. Am Heart J 2002;143:356-65.
- Janikula M. *Policosanol: a new treatment for cardiovascular disease?* Alt medicine review 2002;7:203-17.
- Castaño G, Fernández L, Mas R, et al. *Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation in patients with dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus*. Clin Drug Investig 2003;23:639-50.
- Castaño G, Menéndez R, Mas R, et al. *Effects of policosanol and lovastatin on lipid profile and lipid peroxidation in patients with dyslipidemia associated with type 2 diabetes mellitus*. Int J Clin Pharmacol Res 2002;22:89-99.
- Castaño G, Mas R, Fernández L, et al. *Comparison of the efficacy and tolerability of policosanol with atorvastatin in elderly patients with type II hypercholesterolaemia*. Drugs Aging 2003;20:153-63.
- Varady KA, Wang Y, Jones PJ. *Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease*. Nutr Rev 2003;61:376-83.
- Berthold HK, Unverdorben S, Degenhardt R, et al. *Effect of policosanol on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial*. JAMA 2006;295:2262-9.
- Marinangeli CP, Jones PJ, Kassis AN, et al. *Policosanols as nutraceuticals: fact or fiction*. Crit Rev Food Sci Nutr 2010;50:259-67.
- Klimek M, Wang S, Ogunkamni A. *Safety and efficacy of red yeast rice (Monascus purpureus) as an alternative therapy for hyperlipidemia*. P&T 2009; 34:313-27
- Chena C-H, Yangb J-C, Uangc Y-U, et al. *Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products*. Int J Pharm 2013;444:18-24.
- Man RY, Lynn EG, Cheung F, et al. *Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2)*. Mol Cell Biochem 2002;233:153-8.
- Wei W, Li C, Wang Y, et al. *Hypolipidemic and anti-atherogenic effects of long-term Cholestin (Monascus purpureus-fermented rice, red yeast rice) in cholesterol fed rabbits*. J Nutr Biochem 2003;14:314-8.
- Wei W, Li C, Wang Y, et al. *Effects of Monascus purpureus-fermented rice on lipidemia and fatty liver in quail*. Res Commun Mol Pathol Pharmacol 2006;119:67-75.
- Lin CC, Li TC, Lai MM. *Efficacy and safety of Monascus purpureus Went rice in subjects with hyperlipidemia*. Eur J Endocrinol 2005;153:679-86.
- Gheith O, Sheashaa H, Abdelsalam M, et al. *Efficacy and safety of Monascus purpureus Went rice in children and young adults with secondary hyperlipidemia: a preliminary report*. Eur J Intern Med 2009; 20:57-61.
- Gheith O, Sheashaa H, Abdelsalam M, et al. *Efficacy and safety of Monascus purpureus went rice in subjects with secondary hyperlipidemia*. Clin Exp Nephrol 2008;12:189-94.
- Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. *Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial*. Ann Intern Med 2009;150:830-9.
- Liu J, Zhang J, Shi Y, et al. *Chinese red yeast rice (Monascus purpureus) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Chin Med 2006;1:4.
- Zordoky BN, Robertson IM, Dyck JR. *Pre-clinical and clinical evidence for the role of resveratrol in the treatment of cardiovascular diseases*. Biochim Biophys Acta 2015;1852:1155-77.
- Tome-Carneiro J, Gonzalez M, Larrosa M, et al. *Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial*. Mol Nutr Food Res 2012;56:810-21.
- Timmers S, Konings E, Bilet L, et al. *Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans*. Cell Metab 2011;14:612-22.
- Bo S, Ciccone G, Castiglione A, et al. *Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial*. Curr Med Chem 2013;20:1323-31.
- Yoshino G, Kazumi T, Amano M, et al. *Effects of gamma oryzanol on hyperlipidemic subjects*. Curr Ther Res 1989;45:543-52.
- Yoshino G, Kazumi T, Amano M, et al. *Effects of gamma-oryzanol and probucol on hyperlipidemia*. Curr Ther Res 1989;45:975-82.
- Geromel V, Darin N, Chrétien D, et al. *Coenzyme Q(10) and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits*. Mol Genet Metab 2002;77:21-30.
- Hamilton SJ, Chew GT, Watts GF. *Coenzyme Q₁₀ improves endothelial dysfunction in statin-treated type 2 diabetic patients*. Diabetes Care 2009;32:810-2.
- Loffredo L, Perri L, Di Castelnuovo A, et al. *Supplementation with vitamin E alone is associated with reduced myocardial infarction: a meta-analysis*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2015;25:354-63.
- B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. *Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: a review of the design and power of the large randomized trials*. Am Heart J 2006;151:282-7.
- Antoniades C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. *Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials*. Eur Heart J 2009;30:6-15.
- Caretto A e il Gruppo di Studio ADI (Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica) sulle dislipidemie. *Terapia medica nutrizionale delle dislipidemie*. Milano: Edizioni Helios Srl 2009.
- Lu Z, Kou W, Du B, et al. *Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction*. Am J Cardiol 2008;101:1689-93.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al.; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J 2011;32:1769-818.