

# NUTRACEUTICI, INTEGRATORI E ALIMENTI FUNZIONALI NEL CONTROLLO DELLA COLESTEROLEMIA

## UNA GUIDA PER IL MEDICO

POSITION PAPER INTERSOCIETARIO



NUTRITION FOUNDATION  
OF ITALY



# NUTRACEUTICI, INTEGRATORI E ALIMENTI FUNZIONALI NEL CONTROLLO DELLA COLESTEROLEMIA

## UNA GUIDA PER IL MEDICO

### POSITION PAPER INTERSOCIETARIO

Andrea Poli<sup>a</sup>, Carlo M. Barbagallo<sup>b</sup>, Arrigo F.G. Cicero<sup>c</sup>, Alberto Corsini<sup>d</sup>, Enzo Manzato<sup>e</sup>, Bruno Trimarco<sup>f</sup>, Franco Bernini<sup>g</sup>, Francesco Visioli<sup>h</sup>, Alfio Bianchi<sup>i</sup>, Giuseppe Canzone<sup>j</sup>, Claudio Crescini<sup>k</sup>, Saula de Kreutzenberg<sup>l</sup>, Nicola Ferrara<sup>m</sup>, Marco Gambacciani<sup>n</sup>, Andrea Ghiselli<sup>o</sup>, Carla Lubrano<sup>p</sup>, Giuseppe Marelli<sup>q</sup>, Walter Marocco<sup>r</sup>, Vincenzo Montemurro<sup>s</sup>, Damiano Parretti<sup>t</sup>, Roberto Pedretti<sup>u</sup>, Francesco Perticone<sup>v</sup>, Roberto Stella<sup>w</sup> e Franca Marangoni<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>NFI - Nutrition Foundation of Italy, Italy

<sup>b</sup>Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (DiBiMIS), Università di Palermo

<sup>c</sup>Centro Aterosclerosi e Dislipidemie, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna; SINut – Società Italiana di Nutraceutica

<sup>d</sup>Dipartimento di Farmacologia e Scienze Biomolecolari, Università degli Studi di Milano e IRCCS MultiMedica, Milano

<sup>e</sup>Dipartimento di Medicina (DIMED), Divisione Geriatrica, Università di Padova; SISA – Società Italiana per lo Studio della Aterosclerosi

<sup>f</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche avanzate, Divisione di Cardiologia e Chirurgia Cardioracica, Università Federico II di Napoli; SIPREC – Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare

<sup>g</sup>Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Università di Parma

<sup>h</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova; IMDEA-Food, Madrid

<sup>i</sup>ARCA – Associazione Regionale Cardiologi Ambulatoriali

<sup>j</sup>Unità di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Cimino, Termini Imerese; SIGO – Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

<sup>k</sup>AOGOI – Associazione Ostetrici Ginecologi Italiani

<sup>l</sup>Dipartimento di Medicina (DIMED), Università di Padova; SID – Società Italiana di Diabetologia

<sup>m</sup>Dipartimento di Scienze Mediche traslazionali, Università Federico II di Napoli; SIGG – Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

<sup>n</sup>Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Pisa; SIM – Società Italiana della Menopausa

<sup>o</sup>CREA - Alimenti e Nutrizione, Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria; SISA – Società Italiana di Scienza dell'Alimentazione

<sup>p</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università la Sapienza di Roma; SIE – Società Italiana di Endocrinologia

<sup>q</sup>Struttura Semplice Dipartimentale Malattie Endocrine del Ricambio e della Nutrizione, Presidi Ospedalieri di Carate Brianza e Vimercate, ASST di Vimercate; AMD – Associazione Medici Diabetologi

<sup>r</sup>FIMMG, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale; SIMPeSV – Società Italiana di Medicina di Prevenzione e degli Stili di Vita

<sup>s</sup>SIC – Società Italiana di Cardiologia

<sup>t</sup>SIMG – Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

<sup>u</sup>Dipartimento di Medicina e Riabilitazione Cardiaca, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia; GICR-IACPR – Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva

<sup>v</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia di Catanzaro; SIMI – Società Italiana di Medicina Interna

<sup>w</sup>SNaMID – Società Nazionale Medica Interdisciplinare Cure primarie

Questo fascicolo riprende ed amplia i contenuti principali dell'articolo:

*Poli A et al. Nutraceutical and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. Pharmacol Res 2018;134:51-60.*

### **Conflitto di interessi**

Questo documento è stato realizzato grazie a un contributo non condizionante di MSD Italia srl. Lo sponsor non ha partecipato in alcun modo alla composizione del panel, alla discussione, all'elaborazione preliminare, alla stesura e alla revisione finale del documento. Tutti i partecipanti hanno sottoscritto una dichiarazione relativa ai possibili conflitti di interesse personali in merito al tema oggetto del documento.

AP e FM sono, rispettivamente, Presidente e Responsabile della Ricerca di NFI – Nutrition Foundation of Italy, organizzazione non-profit, supportata da 18 aziende alimentari, alcune delle quali con interessi nel mercato degli alimenti funzionali e degli integratori alimentari per il controllo della colesterolemia.

Alcuni autori dichiarano di avere ricevuto onorari per conferenze e attività didattiche, non correlate a questo documento, dalle aziende indicate:

AP (MSD, Sanofi, Errekappa);

CMB (Aurora Biopharma, Piam Farmaceutici, MSD);

AFGC (MEDA);

AC (MSD, Novartis, Recordati, Roche, Amgen, Mediolanum, Mylan, DOC);

BT (MSD, Daiichi);

FV (INDENA);

RP (Menarini, Novartis; Bristol-Myers Squibb, Pfizer, IBSA);

NF (Daiichi/Sankio)

# NUTRACEUTICI, INTEGRATORI E ALIMENTI FUNZIONALI NEL CONTROLLO DELLA COLESTEROLEMIA

## UNA GUIDA PER IL MEDICO

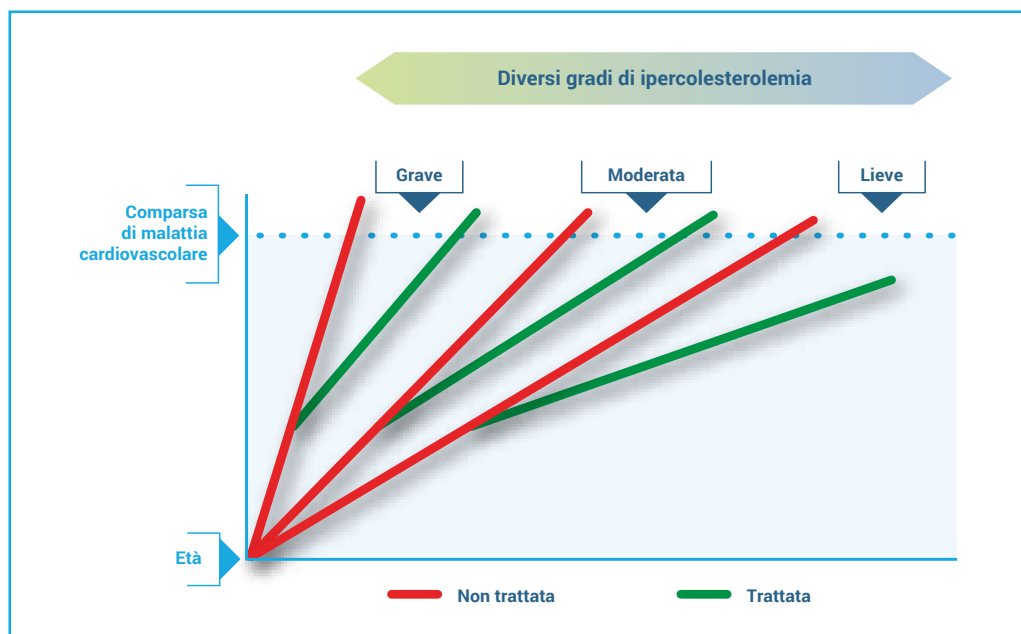
### SOMMARIO

<b>Introduzione</b> .....	7
<b>Il controllo del colesterolo LDL</b> .....	8
Contesto epidemiologico e clinico .....	8
Il ruolo dell'alimentazione e dello stile di vita .....	9
<b>Principi attivi presenti in nutraceutici, integratori e alimenti funzionali finalizzati al controllo della colesterolemia</b> .....	13
Fitosteroli o steroli vegetali .....	13
Riso rosso fermentato .....	16
Beta-glucano e fibra alimentare .....	18
Berberina .....	19
Altri principi ipocolesterolemizzanti .....	20
Combinazioni di nutraceutici .....	22
<b>Criteri generali di impiego dei nutraceutici per il controllo della colesterolemia</b> .....	26
Pazienti candidati all'uso di questi prodotti .....	28
Popolazioni specifiche di pazienti .....	34
<b>Il governo del processo di uso dei nutraceutici per il controllo della colesterolemia: il ruolo del medico</b> .....	36
<b>Caratterizzazione dei prodotti, documentazione di efficacia e prospettive di ricerca futura</b> .....	38
<b>Conclusioni e raccomandazioni condivise dal panel</b> .....	40
<b>Bibliografia</b> .....	42



## Introduzione

Nel nostro Paese si è osservato, negli ultimi decenni, un significativo e generalizzato prolungamento della speranza di vita alla nascita. In questa situazione, livelli anche solo moderatamente elevati dei fattori di rischio cardiovascolare possono con maggiore probabilità – a causa della maggiore durata dell'esposizione – indurre la comparsa di eventi clinici. Anche le opportunità di trattamento con obiettivi di natura preventiva, tuttavia, si modificano in questo contesto del tutto nuovo, amplificando il potere protettivo di un controllo adeguato, tempestivo e prolungato nel tempo, dei fattori di rischio. Le evidenze disponibili confermano, infatti, che tale controllo riduce la probabilità di comparsa delle malattie cardiovascolari, o ne rallenta il decorso una volta che queste si siano rese clinicamente manifeste (Figura 1). Una conoscenza adeguata di tali fenomeni da parte di tutto il personale sanitario, e l'uso appropriato, specie da parte del medico, di tutte le strategie di intervento disponibili – dal miglioramento dell'alimentazione e dello stile di vita all'impiego di integratori e di farmaci etici – diviene quindi di grande importanza sanitaria e sociale.



**Figura 1**

Effetto del trattamento di un'ipercolesterolemia di differente gravità sulla possibile età di comparsa di eventi clinici su base aterosclerotica.

# Il controllo del colesterolo LDL

## Contesto epidemiologico e clinico

Il coinvolgimento diretto e causale dell'ipercolesterolemia nell'aterogenesi e negli eventi clinici che ne conseguono è confermato da evidenze solide e di varia natura. Ai dati di carattere epidemiologico<sup>1</sup>, confermati dagli esiti favorevoli degli studi di intervento controllati nei quali si è indotta una riduzione della colesterolemia LDL<sup>2</sup>, si sono recentemente aggiunti i risultati delle cosiddette randomizzazioni mendeliane, che hanno documentato come ogni variante genetica che induca modificazioni, in aumento o in riduzione, delle concentrazioni plasmatiche del colesterolo LDL si associ, nel tempo, a variazioni di ampiezza proporzionale, e nella stessa direzione, del rischio cardiovascolare<sup>3</sup>.

**A valori più bassi della colesterolemia LDL corrisponde, costantemente, un minore rischio cardiovascolare ("the lower, the better")**

Né gli studi di epidemiologia osservazionale, né le randomizzazioni mendeliane e nemmeno gli studi di intervento, anche quando condotti con farmaci di efficacia elevata o con combinazioni di farmaci, hanno inoltre identificato un valore soglia al di sotto del quale la correlazione diretta e positiva tra colesterolemia LDL e rischio cardiovascolare non sia più rilevabile<sup>4</sup>: a valori più bassi corrisponde, costantemente, un minore rischio cardiovascolare (*"the lower, the better"*). Secondo le conoscenze attuali, pertanto, la curva che correla la colesterolemia LDL al rischio sembra avere un assetto monotonicamente crescente: diverso, per esempio, dalla forma a "J" o a "U" che descrive la correlazione tra altri parametri e/o fattori di rischio (ipertensione, glicemia, peso corporeo, colesterolemia HDL) e gli eventi clinici<sup>5,6</sup>. I risultati degli studi di intervento con farmaci ipocolesterolemizzanti indicano che a tale correlazione diretta corrisponde un'elevata e costante reversibilità del rischio, proporzionale al grado di controllo della colesterolemia LDL<sup>2</sup>.

L'assetto monotonicamente crescente della relazione, l'accertato ruolo causale delle LDL nella genesi del rischio cardiovascolare e la reversibilità del rischio a seguito del trattamento, sono di particolare importanza teorica, perché consentono ragionevolmente di ritenere che:



ogni riduzione della colesterolemia LDL, qualunque sia il valore basale della stessa, se sufficientemente prolungata nel tempo, indurrà una riduzione



del rischio cardiovascolare; l'ampiezza di tale riduzione del rischio dipenderà essenzialmente dall'ampiezza del calo delle LDL che è stato indotto, dall'estensione del periodo di tempo per il quale tale calo è stato mantenuto e dai valori basali della colesterolemia LDL<sup>7</sup>.

- ✓ la riduzione del rischio sarà indipendente dallo specifico intervento impiegato per ridurre i livelli plasmatici di LDL, purché l'intervento stesso non comporti effetti collaterali o effetti inattesi di altra natura.

## Il ruolo dell'alimentazione e dello stile di vita

Gli studi e le osservazioni più recenti hanno meglio definito il ruolo degli interventi di tipo dietetico nel ridurre i livelli plasmatici del colesterolo LDL, probabilmente sovrastimato in passato (Tabella 1).

Come suggeriscono i contenuti della tabella, l'adozione delle modificazioni dietetiche considerate appropriate ha un impatto generalmente limitato sulla colesterolemia totale e LDL.

Numerosi dati della letteratura mostrano che il complesso degli interventi descritti, anche trascurando i problemi di compliance che spesso si osservano nel tempo, induce in genere riduzioni del colesterolo LDL di pochi punti percentuali (1,5-5%)<sup>12,13</sup>, l'effetto complessivo sulla colesterolemia LDL risulta sensibilmente inferiore a quello teoricamente ipotizzabile sommando gli effetti dei singoli interventi. Inoltre, l'efficacia degli interventi di correzione dietetica coordinati da medici, dietisti o infermieri, in effetti, è sostanzialmente analoga a quella degli interventi "autoprescritti" dal paziente<sup>14</sup>, confermandone la limitata portata.

Ancora, secondo gli studi più recenti, la diminuzione dell'apporto alimentare di grassi saturi, pur riducendo la colesterolemia LDL (assieme alla colesterolemia HDL), non sembra associarsi, a una riduzione del rischio cardiovascolare o della mortalità per tutte le cause<sup>15</sup>, sollevando dubbi sul reale significato preventivo di tale intervento, peraltro largamente promosso nelle linee guida sull'argomento.

Al limitato effetto della dieta sul profilo lipidico si contrappongono altri effetti protettivi, non mediati dalle variazioni della colesterolemia LDL, che rendono invece di grande importanza l'adozione di uno stile alimentare appropriato in

Gli studi e le osservazioni più recenti hanno meglio definito il ruolo degli interventi di tipo dietetico nella riduzione del colesterolo LDL

**Tabella 1**

Effetto degli interventi nutrizionali finalizzati al controllo della colesterolemia LDL.

CV: *cardiovascolare*.

Nutriente	Effetto del nutriente sul profilo lipidico	Correzione dietetica proposta	Effetto atteso della variazione dell'apporto del nutriente sulla colesterolemia LDL	Note
Acidi grassi insaturi a conformazione trans	LDL ↑ HDL ↓	Riduzione	-1/1,5% per 1% di calo nelle calorie dietetiche <sup>8</sup>	L'apporto alimentare in Italia è in media basso; l'effetto atteso dalla riduzione del loro uso è modesto.
Acidi grassi saturi	LDL ↑ HDL ↓	Riduzione	-1/1,5% per 1% di calo nelle calorie dietetiche <sup>8</sup>	L'effetto sul rischio CV è incerto nonostante l'effetto sulla lipidemia
Acidi grassi polinsaturi omega-6	LDL ↓	Aumento	-0,5/1% per 1% di aumento nelle calorie dietetiche <sup>8</sup>	L'apporto alimentare in Italia, in media, non è elevato; l'effetto atteso dall'incremento del loro uso è di potenziale interesse.
Colesterolo alimentare	LDL ↑	Riduzione	-1/1,5% per la riduzione di 200 mg/die dell'apporto <sup>9</sup>	L'effetto atteso è variabile a seconda dello status del soggetto (assorbitore vs sintetizzatore)
Proteine vegetali	LDL ↓	Aumento	-1/1,5% se in sostituzione delle proteine animali <sup>10</sup>	
Fibra solubile (escluso il beta-glucano)	LDL ↓	Aumento	-1,5/2,5% per l'aumento di 5 g/die dell'apporto <sup>11</sup>	L'apporto alimentare in Italia, in media, non è elevato; l'effetto atteso dell'incremento del loro uso è di potenziale interesse.
Effetto complessivo delle correzioni dietetiche descritte			-1,5/5% <sup>12,13</sup>	L'adesione nel tempo dei pazienti alle correzioni descritte è variabile, ma in genere bassa

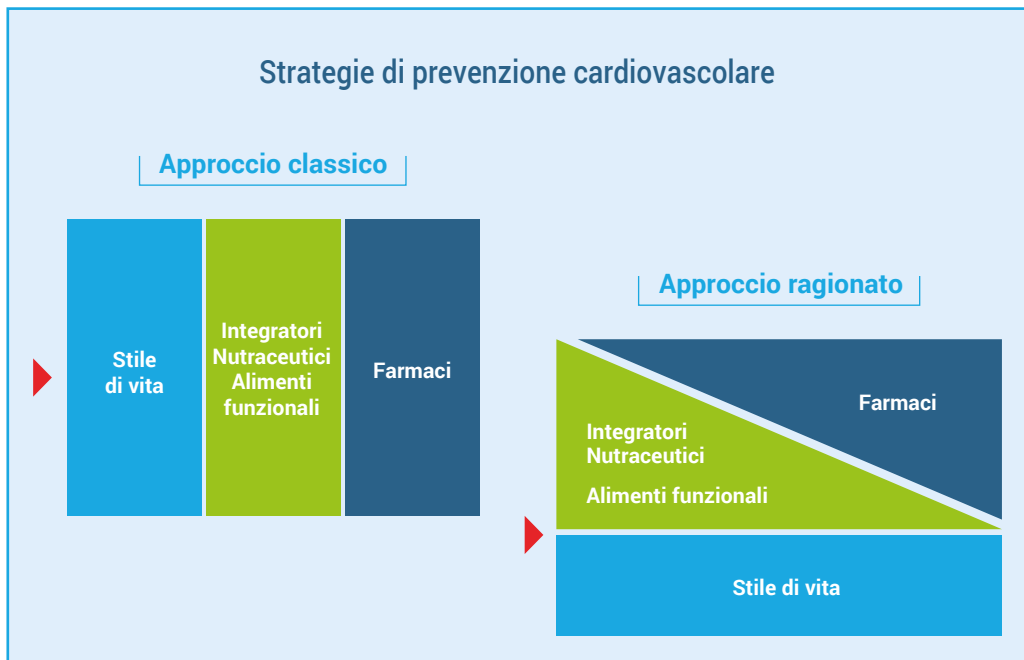
prevenzione cardiovascolare.

Un apporto adeguato di fibra, dotata di effetti sia metabolici e sia prebiotici, di fitocomposti (specie polifenoli) ad azione antiossidante, antinfiammatoria e prebiotica, di acidi grassi polinsaturi dotati di effetti antinfiammatori, antiaggreganti,

antiaritmici, di potassio, ad azione antipertensiva, caratterizza un pattern nutrizionale equilibrato, ricco e variato, che può contribuire in maniera ampia e rilevante alla riduzione del rischio cardiovascolare e della mortalità per tutte le cause, di fatto indipendentemente dal suo effetto sulla colesterolemia totale ed LDL<sup>16</sup>.

Del tutto analogo è il discorso relativo al ruolo protettivo di uno stile di vita attivo, e in particolare di una regolare attività fisica, specie di tipo aerobico che, se praticata per almeno 150 minuti la settimana, comporta effetti favorevoli di varia natura a livello cardiovascolare (miglioramento della funzione endoteliale vascolare, riduzione dello stress ossidativo, aumento dei livelli del colesterolo HDL, controllo del peso e specificamente del grasso intra-addominale e totale), e induce un miglioramento significativo del rischio cardiovascolare e dello stato di benessere e salute nel suo complesso che è, ancora una volta, in larga parte indipendente da possibili (e in realtà non ben documentati) effetti sulla colesterolemia LDL<sup>17,18</sup>.

Dalle evidenze disponibili sembra quindi emergere che uno stile alimentare e di



**Figura 2**

Ruolo di nutraceutici, integratori e alimenti funzionali per il controllo della colesterolemia nelle strategie di prevenzione cardiovascolare: approccio a stadi successivi (sinistra) e approccio di integrazione ragionata proposto (destra).

vita adeguato possa ridurre il rischio cardiovascolare mediante meccanismi in larga parte indipendenti dalla riduzione delle lipoproteine LDL, e debba pertanto essere raccomandato a ogni paziente, anche quando non siano presenti alterazioni del profilo lipidico che il medico ritenga meritevoli di un intervento specifico.

Qualora invece la colesterolemia legata alle LDL sia aumentata in maniera clinicamente rilevante, ed ecceda per esempio il target appropriato del 10% o più, la limitata ampiezza dell'effetto ottenibile mediante la correzione dello stile alimentare e di vita suggerisce l'opportunità di considerare fin dall'inizio interventi finalizzati a controllarne selettivamente i livelli, da affiancare alla correzione della dieta e allo stile di vita fisicamente attivo<sup>19</sup> (Figura 2).

## Riassumendo

- ✓ La colesterolemia LDL ha assunto un'importanza crescente nel determinare il rischio cardiovascolare delle persone, anche per l'aumento della speranza di vita media alla nascita.
- ✓ Poiché le LDL sono un fattore causale di aterosclerosi, ogni intervento che ne abbassi i livelli plasmatici per un tempo significativo ridurrà proporzionalmente il rischio cardiovascolare.
- ✓ Non sembrano esistere livelli del colesterolo LDL al di sotto dei quali questo effetto protettivo si estingua.
- ✓ Un'alimentazione appropriata ed un adeguato livello di attività fisica svolgono importanti effetti di protezione cardiovascolare, ma il loro effetto sulla colesterolemia LDL è in genere limitato.
- ✓ Sulla base di una valutazione clinica complessiva, il medico potrà quindi decidere di affiancare fin dall'inizio alla correzione dello stile di vita l'indicazione all'uso di alimenti funzionali, integratori o farmaci ipocolesterolemizzanti.

## Principi attivi presenti in nutraceutici, integratori e alimenti funzionali finalizzati al controllo della colesterolemia

La gamma degli interventi utilizzabili per controllare la colesterolemia LDL, fino a una decina di anni fa sostanzialmente limitata alla correzione dietetica e ai farmaci etici (soprattutto le statine)<sup>20</sup>, si è arricchita negli ultimi tempi di numerosi principi attivi (spesso definiti nutraceutici, ma normativamente classificati come “integratori”) o di alimenti con specifiche funzionalità, la cui diffusione in Italia, negli ultimi anni, è cresciuta con regolarità. Si tratta di prodotti che, per la loro classificazione normativa, possono essere assunti in assenza di prescrizione o anche semplicemente di indicazione medica, e che per questo motivo il paziente spesso sceglie ed utilizza in modo del tutto autonomo, non necessariamente corretto (per una sintesi degli aspetti di natura normativo regolatoria di questi prodotti si veda il **box** a pagina 14).

È quindi importante che i medici, e più in generale gli operatori della salute, conoscano in modo adeguato questi principi attivi, e contribuiscano a orientarne il consumo da parte dei pazienti sulla base delle più solide evidenze scientifiche.

In questo capitolo verrà esaminato l'effetto di alcune delle sostanze reperibili negli integratori e negli alimenti funzionali dotati di azione di controllo della colesterolemia disponibili in Italia, e soprattutto dei fitosteroli, del cosiddetto “riso rosso fermentato”, della berberina e del beta-glucano. Per una trattazione più sistematica della farmacologia di questi principi attivi, che esula dagli obiettivi di questo documento, si rimanda alle numerose rassegne critiche recentemente pubblicate sull'argomento<sup>21,22</sup>.

**È importante che i medici contribuiscano a orientare il consumo di questi principi attivi sulla base delle più solide evidenze scientifiche**

### Fitosteroli o steroli vegetali

I fitosteroli, o steroli vegetali, sono caratterizzati da una struttura chimica policiclica molto simile a quella del colesterolo, da cui differiscono solamente per la catena laterale legata all'anello ciclopentanico (D). Sono presenti, in quantità variabili, in tutti gli alimenti di origine vegetale, e virtualmente assenti in quelli di origine animale<sup>23</sup>.

## NUTRACEUTICI, INTEGRATORI E ALIMENTI FUNZIONALI NEL CONTROLLO DELLA COLESTEROLEMIA: ASPETTI NORMATIVI

La normativa che regola la comunicazione dei potenziali benefici degli integratori, e specificamente degli integratori per il controllo della colesterolemia, non è a oggi perfettamente congruente.

L'uso dei *claim*, che devono essere autorizzati dalla Commissione Europea, è subordinato alla presenza nel prodotto di quantità definite del principio attivo, che vanno riportate in etichetta. Nello specifico, per ottenere l'autorizzazione di un *claim* sulla salute occorre presentare appositi studi sull'uomo per dimostrare:

1) un effetto benefico volto all'ottimizzazione di una specifica funzione dell'organismo

oppure

2) la capacità di ridurre un fattore di rischio di malattia. Nel caso della colesterolemia, possono pertanto esistere due tipi di *claim*: uno dove si rivendica l'effetto del prodotto nel contribuire al mantenimento della normalità, e un altro, in cui si rivendica la capacità del prodotto di ridurla, dato che alti livelli di colesterolemia rappresentano un fattore di rischio per la cardiopatia ischemica.

Per *Monascus purpureus* (riso rosso fermentato) – monocolina K, steroli e stanoli vegetali e per alcune fibre (beta-glucani da orzo e avena oltre a pectine, glucomannano e gomma di guar), per esempio, l'Autorità europea per la sicurezza degli alimenti (EFSA: European Food Safety Authority) ha specificamente approvato *claim* relativi al mantenimento e/o alla riduzione delle concentrazioni fisiologiche del colesterolo nel sangue.

Esiste poi un'ampia gamma di sostanze nutritive e di altri elementi, la cui sicurezza di impiego (ai sensi del Regolamento Comunitario EC 258/97) è documentata da una storia di consumo significativo precedente al 1997, che possono entrare nella composizione degli integratori alimentari.

Le sostanze e i preparati vegetali (i cosiddetti "*botanicals*") utilizzabili sono elencati nella lista che il Ministero della Salute ha definito nell'allegato 1 del DM 9 luglio 2012, cui si è aggiunta con il Decreto 27 marzo 2014, come allegato 1 bis, la lista BELFRIT, frutto del progetto di collaborazione tra Belgio, Francia e Italia, mosso dall'intento di armonizzare la materia nei tre Paesi, e, soprattutto, di promuovere un processo di armonizzazione a livello UE. Sono per esempio *botanicals*, nell'ambito di interesse di questo documento, gli estratti di corteccia di *Berberis aristata* (fonte di berberina), dei frutti del genere *Citrus* (per esempio il bergamotto) o delle foglie del gelso bianco (*Morus alba*) o del carciofo. EFSA non ha per ora autorizzato alcun *claim* per i *botanicals*, mentre il Ministero della Salute, con l'obiettivo di facilitare la comprensione del loro ambito di utilizzazione da parte del consumatore, ne ha riconosciuto in apposite linee guida il ruolo nel mantenimento, nell'ambito della normalità, di funzioni dell'organismo o di parametri metabolici (tra cui il metabolismo del colesterolo o dei lipidi). Essendo stata sospesa dal 2010 a livello UE l'autorizzazione dei *claim* sui *botanicals*, per riconsiderare la possibile accettazione dell'uso tradizionale come prova di efficacia, gli effetti fisiologici dei *botanicals* elencati nelle linee guida ministeriali possono continuare ad essere utilizzati dagli operatori fino all'esito di tale rivalutazione.

Sono infine ammesse all'impiego negli integratori alimentari, nel nostro Paese, altre sostanze a effetto nutritivo o fisiologico che non rientrano nel gruppo delle vitamine, dei minerali e dei *botanicals* (ad esempio i policosanoli). Queste sostanze sono riportate in un elenco *ad hoc* che viene aggiornato periodicamente dal Ministero della Salute, disponibile sul sito dello stesso.

I fitosteroli assunti con l'alimentazione inibiscono competitivamente l'assorbimento del colesterolo intestinale, sostituendosi al colesterolo stesso nella formazione delle micelle miste, che vengono poi internalizzate nella cellula intestinale attraverso una proteina di trasporto denominata NPC1L1. I fitosteroli, una volta nella cellula intestinale, vengono in larghissima parte espulsi nel lume da specifici meccanismi di pompa (ABCG5/G8); i loro livelli plasmatici in condizioni fisiologiche sono di conseguenza molto bassi<sup>23</sup>.

L'inibizione da parte dei fitosteroli dell'assorbimento del colesterolo presente nell'intestino (che in parte – circa 300-500 mg/die – deriva dagli alimenti, e in parte - circa 1 g/die - è invece di origine biliare) è dose-dipendente; correla infatti con la concentrazione dei fitosteroli nel lume intestinale, che dipende a sua volta dall'apporto con alimenti, alimenti supplementati o integratori. Perché si osservi un significativo effetto ipocolesterolemizzante è necessario che vengano assunte quantità di fitosteroli dell'ordine di almeno 1,5 g/die, anche se le dosi dell'ordine di alcune centinaia di milligrammi (reperibili nella dieta, e specie nei pattern alimentari mediterraneo, vegetariano e vegano) possono comunque contribuire, in misura molto limitata, a modulare favorevolmente la colesterolemia<sup>24</sup>. L'inibizione dell'assorbimento del colesterolo intestinale induce un aumento compensatorio dell'espressione dei recettori per le LDL presenti sulla superficie degli epatociti, incrementando quindi la captazione epatica di queste lipoproteine, e abbassandone così la concentrazione nel plasma<sup>25</sup>.

Alle dosi presenti negli alimenti funzionali disponibili in Italia (1,5-2,0 g/die) i fitosteroli riducono la colesterolemia LDL del 9-10% circa<sup>26</sup>; la colesterolemia HDL e la trigliceridemia non sono in genere modificate. È anche stato osservato, come conseguenza dell'effetto dei fitosteroli sulla colesterolemia LDL, un miglioramento della funzione endoteliale vascolare.

Il possibile effetto sui marker di infiammazione sistemica come la proteina C reattiva è invece controverso<sup>27,28</sup>.

Per ottimizzarne l'efficacia sul profilo lipidico, gli alimenti o gli integratori contenenti fitosteroli dovrebbero essere consumati durante uno dei pasti principali, quando sono maggiori la presenza di colesterolo di origine alimentare nell'intestino e la secrezione biliare contenente colesterolo indotta dal pasto<sup>29</sup>.

L'assunzione regolare di fitosteroli può indurre una riduzione dell'assorbimento

**Alle dosi presenti negli alimenti funzionali disponibili in Italia (1,5-2,0 g/die) i fitosteroli riducono la colesterolemia LDL del 9-10% circa**

di alcuni carotenoidi e di alcune vitamine liposolubili assunte con gli alimenti. La presenza nella dieta di questi composti va quindi precauzionalmente aumentata, incrementando il consumo di vegetali colorati<sup>25</sup>.

## Riso rosso fermentato

I prodotti a base di riso rosso fermentato rappresentano il derivato, parzialmente purificato, dell'attività di alcuni funghi (*Monascus purpureus*, o altri membri della stessa famiglia) che, fermentando il riso (*Oryza sativa*), producono pigmenti in genere di colore rosso e un gruppo di molecole ad attività inibitoria sulla sintesi epatica del colesterolo. Tra queste prevale la monacolina K, che ne rappresenta il 70-83%, sia come forma lattonica (K), sia come forma ad idrossiacido aperto (Ka),

facilmente interconvertibile in monacolina K nell'organismo<sup>30</sup>. Chimicamente indistinguibile dalla lovastatina, la monacolina K è in grado di inibire con buona efficacia l'enzima limitante nella sintesi del colesterolo, l'HMG-CoA Reduttasi. Altre monacoline (J, L, X, M) presenti nel riso rosso fermentato possono contribuire, seppure in modo probabilmente marginale, a tale attività inibitoria<sup>30,31</sup>.

Le monacoline contenute nell'estratto del riso rosso fermentato sono caratterizzate da una biodisponibilità sensibilmente maggiore rispetto a quella del farmaco di sintesi: grazie al migliore assorbimento, l'efficacia nella riduzione della colesterolemia LDL sembrerebbe di conseguenza superiore rispetto a quella che si osserva per analoghi dosaggi del farmaco etico<sup>32</sup>.

La monacolina K, per dosaggi giornalieri compresi tra 3 e 10 mg, riduce la colesterolemia LDL fino al 20-25% circa. Gli effetti sulla colesterolemia HDL sono in genere trascurabili; la trigliceridemia tende invece a scendere, soprattutto se il valore basale è elevato<sup>33</sup>. Gli estratti di riso rosso fermentato vanno assunti preferenzialmente la sera.

Un prodotto a base di riso rosso fermentato (*xuezhikang*) contenente un dosaggio medio di 2,5-3,2 mg di monacolina K è stato impiegato in Cina, contro placebo, in uno studio clinico prospettico, multicentrico e randomizzato, su una popolazione di circa 5.000 soggetti con un pregresso evento coronarico come l'infarto (*China Coronary Secondary Prevention Study*). La supplementazione ha indotto, rispetto al placebo, una riduzione della colesterolemia LDL del 20% circa, che è risultata

La monacolina K contenuta nel riso rosso fermentato, chimicamente indistinguibile dalla lovastatina, è un inibitore dell'HMG-CoA Reduttasi



associata, nei 4 anni di durata dello studio, a una significativa diminuzione degli eventi coronarici fatali e non fatali, degli ictus cerebrali e della mortalità per qualunque causa (-31%, -44% e -32%, rispettivamente)<sup>34</sup>.

È percezione diffusa, specie tra il pubblico, che gli integratori a base di riso rosso fermentato siano caratterizzati da un migliore profilo di sicurezza rispetto alle statine: una differenza che si tradurrebbe anche in una maggiore adesione del paziente allo schema terapeutico proposto. Questi integratori sono talora considerati indicati nelle persone con intolleranza alle statine; tuttavia, è noto che i soggetti veramente intolleranti a questa categoria di farmaci sono una piccola minoranza rispetto al complesso dei soggetti che segnalano eventi avversi dopo l'uso di statine, dovuti spesso a un effetto di tipo "nocebo"<sup>35-37</sup>. Dati conclusivi al proposito non sono disponibili. Sulla base di considerazioni di carattere farmacologico (analogia/identità strutturale con le statine disponibili come farmaci etici) appare tuttavia logico concludere che i pazienti intolleranti "veri" alle statine lo possano essere anche al riso rosso fermentato<sup>1</sup>.

La monacolina K, come la lovastatina da cui, come si ricordava, non è chimicamente distinguibile, è inoltre metabolizzata dal citocromo P450, e specificamente dall'isoenzima 3A4, che interviene nel metabolismo di quasi il 30% dei farmaci<sup>38</sup>. Può pertanto causare interazioni di natura farmacologica potenzialmente rilevanti: deve essere evitato l'uso concomitante di prodotti contenenti monacolina K (lovastatina) e itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori delle HIV proteasi, ciclosporina, nefazodone, succo di pompelmo (per quantità pari o superiori a 0,20 l/die)<sup>39</sup>.

È possibile che la maggiore tollerabilità dei prodotti a base di riso rosso fermentato, riscontrata da alcuni autori, sia attribuibile, almeno in parte, ai bassi livelli del principio attivo (da 2,5 a 3 mg) presenti, fino a poco tempo addietro, negli integratori disponibili in Italia, anche se tale ipotesi è almeno in parte contraddetta dalla maggior biodisponibilità del principio attivo di origine naturale. Un'altra spiegazione può essere ricercata nella diversa percezione del prodotto naturale da parte dell'utilizzatore, e di conseguenza nella diversa sensibilità ai suoi effetti collaterali.

In una segnalazione di ricercatori italiani, basata sul sistema di monitoraggio degli effetti collaterali degli integratori utilizzati in Italia sono state descritte, tra il 2002 ed il 2015, 55 reazioni avverse attribuibili al riso rosso fermentato, al dosaggio pra-

**La monacolina K è metabolizzata dal citocromo P450, e specificamente dall'isoenzima 3A4, che interviene nel metabolismo di quasi il 30% dei farmaci**

**Non è raccomandata la combinazione di statine con integratori a base di riso rosso fermentato**

ticamente esclusivo, in quegli anni, di 3 mg<sup>40</sup>. Le reazioni comprendevano un caso di rabdomiolisi, in un paziente con una pregressa rabdomiolisi causata da un'altra statina, ma anche 10 casi di danno epatico e 19 casi di mialgia e/o aumento di creatininchinasi tipici della famiglia delle statine. Tutti i casi osservati si sono conclusi favorevolmente dopo la sospensione dell'integratore. In termini di incidenza assoluta, e tenendo conto dell'amplessissima diffusione di questi integratori, l'incidenza di effetti collaterali rilevata appare molto bassa: anche se riconferma l'importanza del controllo del medico sull'uso di queste molecole, e soprattutto sulle possibili interazioni del riso rosso fermentato con altri farmaci e sulla selezione dei candidati al trattamento.

Attualmente, in molti integratori la monacolina è invece presente alla dose di 10 mg, probabilmente anche a causa dell'approvazione, da parte di EFSA, di un *claim* di "mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue" utilizzabile solo a partire da questo dosaggio. Con un'opinione resa nota il 3 agosto 2018, EFSA ha sottolineato le significative criticità associate all'uso di preparazioni di riso rosso fermentato contenenti questo dosaggio di monacolina, quando impiegate come integratore alimentare<sup>41</sup>.

Non è raccomandata la combinazione di statine con integratori a base di riso rosso fermentato, sia per motivi farmacodinamici (il meccanismo d'azione è lo stesso) sia per la possibilità di indurre gli stessi effetti collaterali<sup>1</sup>.

Integratori a base di riso rosso fermentato sono largamente disponibili in commercio sul web: ma è importante preferire quelli prodotti da aziende che garantiscono la concentrazione del principio attivo e la sicurezza del prodotto, e quindi l'assenza di contaminazioni (come quella da citrinina, composto nefrotossico) talora presenti nei prodotti di minore qualità<sup>31</sup>.

## **Beta-glucano e fibra alimentare**

L'apporto alimentare o da integrazione di fibra alimentare (e cioè dei carboidrati complessi che non sono digeriti dagli enzimi amidolitici umani e raggiungono quindi intatti il piccolo intestino) ha dimostrato una certa efficacia nel controllo della colesterolemia LDL<sup>1,16</sup>. Il meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante della fibra non è del tutto noto, anche se è probabile che i meccanismi in gioco siano essenzialmente legati a effetti sull'assorbimento o sull'escrezione fecale del co-

lesterolo, o degli acidi biliari, o ancora degli altri grassi alimentari. Questi effetti sarebbero maggiori per la fibra solubile, che tende nell'intestino ad assorbire acqua trasformandosi in un gel che "intrappola" il colesterolo e i grassi alimentari<sup>42</sup>.

Un'efficacia specifica al proposito è posseduta dal beta-glucano, una fibra solubile presente in piccole quantità nei cereali e in alcuni funghi, e in quantità maggiori nell'orzo e nell'avena, che è attualmente disponibile come integratore o come ingrediente di alimenti fortificati<sup>43</sup>. Alcune meta-analisi, in particolare, hanno definito con buona precisione la portata dell'effetto sulla colesterolemia LDL che, per quantità di consumo della fibra dell'ordine di 3 g al giorno, si riduce in misura compresa tra il 5 ed il 6%, in assenza di effetti significativi sulle altre frazioni del profilo lipidico<sup>44</sup>.

Effetti di analoga ampiezza sulla colesterolemia sono descritti anche per il chitosano, le pectine, il glucomannano (con relativa autorizzazione del claim per il mantenimento dei livelli di colesterolo nel sangue, per dosaggi corrispondenti a 3, 4 e 6 g rispettivamente, secondo il Regolamento (UE) N. 432/2012 della Commissione) e lo psillio<sup>22</sup>.

Il beta-glucano svolge altri effetti metabolici di tipo favorevole: a dosaggi più elevati, infatti, sembra in grado di influenzare favorevolmente la glicemia (probabilmente per un effetto di adsorbimento del glucosio liberato dagli enzimi digestivi, che ne rallenta l'entrata in circolo)<sup>41</sup> e di svolgere un effetto di tipo prebiotico, migliorando selettivamente la presenza di alcuni ceppi batterici nel microbiota intestinale<sup>43</sup>.

## Berberina

La berberina è un alcaloide estratto dalla radice di piante, prevalentemente di origine orientale, del genere *Berberis* (*B. Aristata* ed altre spp)<sup>45</sup>. Si è dimostrata efficace nel controllo del colesterolo legato alle lipoproteine LDL, ma anche nell'influenzare favorevolmente il profilo lipidemico complessivo (inclusi quindi i livelli plasmatici dei trigliceridi e del colesterolo HDL) e la glicemia<sup>46</sup>.

La berberina è dotata di meccanismi d'azione multipli, tuttora in fase di studio<sup>47</sup>. Da un lato sembra infatti in grado di ridurre i livelli di RNA messaggero (mRNA) per la PCSK9 (Proteina Convertasi Subtilisina/Kexina tipo 9), e quindi i livelli plasmatici di questa proteina<sup>48</sup>. La PCSK9, prodotta essenzialmente dal fegato, si lega come

L'apporto alimentare o da integrazione di fibra alimentare ha dimostrato una certa efficacia nel controllo della colesterolemia LDL

è noto ai recettori per le LDL, diminuendone la capacità di ritornare sulla superficie cellulare dopo aver completato il ciclo di internalizzazione e di degradazione di una LDL. La PCSK9, quindi, riduce in ultima analisi la presenza dei recettori per le LDL sulla superficie degli epatociti. La berberina, d'altra parte, svolgerebbe anche effetti genici più specifici, stabilizzando l'mRNA che codifica per il recettore per le LDL<sup>49</sup>.

La combinazione di questi due meccanismi (stabilizzazione dell'mRNA e riduzione dell'attività della PCSK9) porterebbe ad un'aumentata presenza del recettore sulla superficie dell'epatocita e di conseguenza incrementerebbe la captazione cellulare delle LDL, riducendone i livelli plasmatici.

**La berberina è dotata di meccanismi d'azione multipli, tuttora in fase di studio, che includono anche il controllo dell'attività della PCSK9**

Anche la trigliceridemia si riduce per effetto della berberina, probabilmente grazie a un intervento di segno opposto della berberina stessa sull'attività MAP-Kinasi (inibita) e AMP-Kinasi (stimolata). I livelli del colesterolo HDL aumenterebbero di alcuni punti percentuali<sup>47</sup>.

Il meccanismo di controllo della glicemia da parte della berberina è pure complesso, e correla sia con la capacità di questa molecola di ridurre l'assorbimento intestinale di glucosio e sia con l'effetto di aumento della captazione muscolare ed epatica del glucosio stesso. La molecola svolgerebbe infatti un'azione di tipo incretinico (aumentando il rilascio di GLP-1, e quindi di insulina) ma anche di sensibilizzazione all'insulina<sup>50</sup>.

La berberina è stata studiata prevalentemente in soggetti di etnia orientale: la sua storia di impiego nei paesi occidentali è infatti relativamente breve, e prevalentemente legata all'uso di associazioni precostituite con riso rosso fermentato. La biodisponibilità molto bassa (2-3%) può condurre a significative differenze nella risposta metabolica alla sua assunzione. Sono attualmente allo studio interventi di varia natura finalizzati ad aumentarne l'assorbimento intestinale; questi interventi dovranno essere seguiti da un'accurata rivalutazione della sicurezza e degli eventuali effetti collaterali della molecola.

La berberina sembra comunque caratterizzata da un elevato profilo di tollerabilità alle dosi giornaliere attualmente impiegate (500-1500 mg/die)<sup>51</sup>.

### **Altri principi ipocolesterolemizzanti**

La ricerca clinica e di base ha valutato, negli ultimi anni, il potenziale ipocolesterolemizzante di numerosi altri composti. I risultati, ancorché non conclusivi, appaio-

no comunque interessanti per il loro possibile impiego come nutraceutici.

I derivati della soia (*Glycine max*) sono stati molto studiati in tal senso. Gli effetti di questi derivati sono stati associati al contenuto in isoflavoni, lecitina e alla frazione proteica, che promuoverebbe l'espressione del recettore per le LDL<sup>52</sup>. Negli ultimi anni osservazioni analoghe sono state estese alla frazione proteica del lupino<sup>53</sup>. In realtà l'entità della riduzione della colesterolemia in risposta all'assunzione di 25 g/die di proteine della soia sembra essere piuttosto contenuta (4-6%), e sembra ulteriormente attenuarsi se la colesterolemia basale è relativamente bassa, attorno a 200-220 mg/dL<sup>54</sup>.

Studi piuttosto recenti hanno dimostrato l'efficacia nel controllo del profilo lipidico anche di alcuni composti di natura fenolica, reperibili in numerosi vegetali. Una meta-analisi dei trial clinici randomizzati condotti con integratori a base di flavonoli, per esempio, ha rilevato un effetto modesto ma significativo di riduzione della colesterolemia LDL, soprattutto negli studi condotti in soggetti ad alto rischio cardiovascolare e in Asia, e specie condotti impiegando la quercetina, contenuta soprattutto nelle cipolle, nelle foglie di ravanella e finocchio e nelle mele<sup>55</sup>. Studi analoghi sono stati condotti anche in Italia, per esempio impiegando estratti della mela Annurca<sup>56</sup>. Una riduzione della colesterolemia totale e LDL, sia in pazienti dislipidemici e sia in pazienti con sindrome metabolica è stata descritta anche in risposta alla supplementazione con estratto di bergamotto (*Citrus Bergamia*)<sup>57</sup>. Il meccanismo d'azione dei polifenoli non è ancora stato completamente chiarito; tuttavia, è stata ipotizzata l'inibizione competitiva dell'HMG-CoA reduttasi da parte di alcune frazioni HMG-simili (per esempio gli 3-idrossi-3-metilglutaril flavanoni, come la melitidina e la brutieridina)<sup>58</sup>.

Non sembrerebbe invece rilevante l'effetto sulla lipidemia delle antocianine, come dimostrano i risultati di una meta-analisi, che ha invece evidenziato un ruolo potenziale di questi composti (presenti in concentrazioni elevate nei mirtilli e negli altri frutti rossi) nel controllo del metabolismo glicemico<sup>59</sup>.

Sono piuttosto eterogenei anche i risultati degli studi randomizzati disponibili per i policosanoli, una miscela di alcoli alifatici a lunga catena contenuti ad esempio nella canna da zucchero e nelle patate. Benché le ricerche dei primi anni '90 abbiano messo in luce un effetto sulla colesterolemia di tipo dose dipendente a dosaggi compresi tra i 2 e i 40 mg/die, gli studi più recenti, condotti al di fuori dell'isola di Cuba, non hanno permesso di confermare il dato, né tantomeno di chiarire il meccanismo d'azione<sup>60</sup>.

Anche l'uso dei probiotici è stato proposto nel controllo della colesterolemia<sup>61</sup>. L'unica meta-analisi disponibile, da un lato supporta i benefici della supplementa-

zione nella riduzione dei livelli di colesterolo sia totale e sia LDL, specie nei soggetti con ipercolesterolemia, obesi e con trattamenti prolungati nel tempo; d'altra parte evidenzia le criticità già note per questa variegata e complessa classe di nutraceutici<sup>62</sup>. Infatti, l'analisi dei dati distinti in base ai ceppi di probiotici utilizzati per l'integrazione evidenzia l'assenza di effetti rilevanti per la grande maggioranza dei ceppi considerati e consente di attribuire l'efficacia solamente a specifiche combinazioni di probiotici<sup>62</sup>.

Una sintesi dell'efficacia dei principi considerati nel ridurre i livelli plasmatici del colesterolo LDL è presentata nella **Tabella 2**.

Sono stati inseriti in tabella alcuni dei principi attivi più utilizzati nel nostro Paese per i quali sia disponibile almeno una metanalisi pubblicata.

### Tabella 2

Effetto sulla colesterolemia LDL di alcuni dei principi esaminati nei capitoli precedenti (dato medio rilevato o ricalcolato dalle meta-analisi citate).

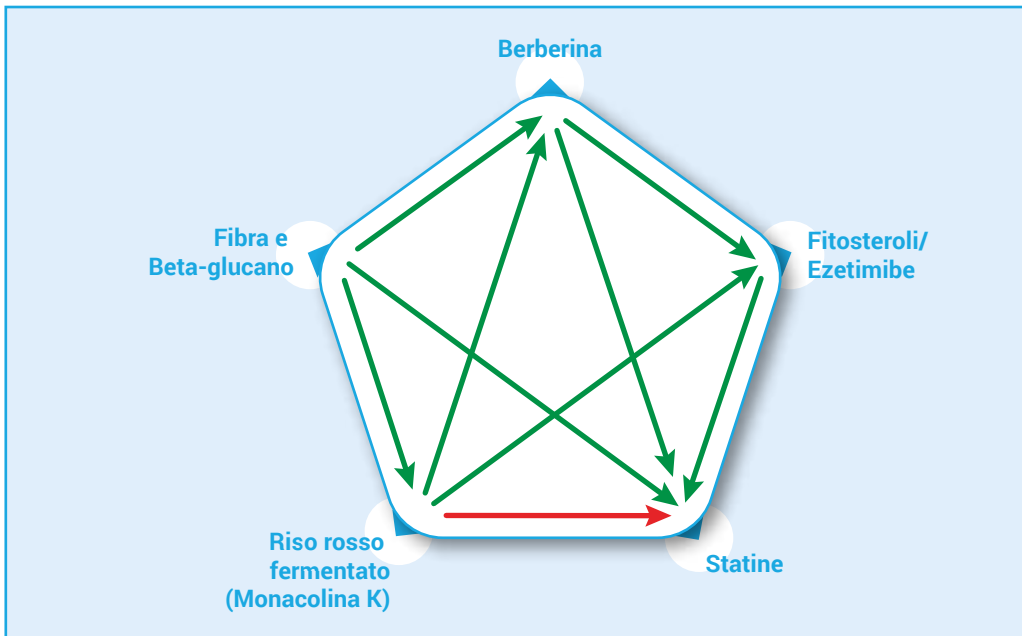
Principio Attivo	Dose	Effetto sulla colesterolemia LDL
Steroli e stanoli vegetali	1,5-3,0 g/die	-9,1-18,2 mg/dL <sup>26</sup>
Riso rosso fermentato	3-10 mg/die (titolato in Monacolina K)	-33,4 mg/dL (-27,3-39,6 mg/dL) <sup>33</sup>
Beta-glucano	3,4 g/die	-7,3 mg/dL (-5,4-8,8 mg/dL) <sup>44</sup>
Policosanoli	10-80 mg/die	0,0 mg/dL (-13,8 -13,8 mg/dL) <sup>60</sup>
Berberina	500-1500 mg/die	-25,0 mg/dL (-20,7-29,2 mg/dL) <sup>45</sup>
Proteine della soia	25-50 g/die	-4,8 mg/dL (-2,3-7,3 mg/dL) <sup>52</sup>

### Combinazioni di nutraceutici

I principi attivi disponibili nel nostro Paese, quindi, consentono di intervenire sulla colesterolemia LDL utilizzando un'ampia gamma di principi attivi, la cui efficacia ipocolesterolemizzante, in monoterapia, varia dal 5% al 20% circa. Alcune delle molecole considerate, inoltre, sul piano teorico possono, grazie a meccanismi di azione potenzialmente complementari, rafforzare gli effetti di diete o farmaci ipocolesterolemizzanti. L'aggiunta di berberina a integratori contenenti monacolina,

in particolare, può antagonizzare l'aumento dell'espressione della PCSK9 che consegue alla somministrazione della monacolina, e in genere delle statine<sup>63</sup>. Analogamente, l'inserimento nella dieta di alimenti arricchiti in fitosteroli o di integratori o di alimenti funzionali a base di queste molecole, può affiancarsi alle statine, ed essere quindi utile anche in soggetti con quadri lipidici alterati in maniera più marcata. I fitosteroli possono infatti neutralizzare l'aumento dell'assorbimento del colesterolo indotto compensativamente delle statine<sup>64</sup>. Tale associazione, come tutte le altre qui ricordate, va comunque realizzata sotto il diretto controllo del medico.

Un quadro riassuntivo delle associazioni teoricamente realizzabili tra principi ad azione ipocolesterolemizzante è presentato nella **Figura 3**.



**Figura 3**

Possibili combinazioni di principi ad azione ipocolesterolemizzante.

*Frecce verdi: combinazioni razionali. Frecce rosse: combinazioni non raccomandate*

È tuttavia opportuno rilevare che i dati relativi all'efficacia delle combinazioni di nutraceutici sul profilo lipidico non sempre confermano le sinergie potenzialmente ipotizzabili sulla base dei meccanismi di azione dei vari componenti attivi presenti

nelle combinazioni stesse. È quindi necessario che l'efficacia delle combinazioni di nutraceutici sul profilo lipidico sia specificamente documentata da studi controllati di buona qualità.

La multifattorialità della malattia aterosclerotica, e la presenza contemporanea di fattori di rischio diversi in condizioni cliniche frequenti nella popolazione, rendono inoltre interessante la formulazione di complessi di integratori in grado di influenzare favorevolmente vari fattori di rischio. Nel nostro Paese sono già disponibili integratori in grado di modulare contemporaneamente la colesterolemia LDL e i valori della pressione arteriosa, oppure la colesterolemia LDL e la risposta insulinica (si vedano gli studi condotti impiegando associazioni di riso rosso fermentato e berberina con gelso bianco<sup>65</sup> o con policosanoli, astaxantina e coenzima Q10<sup>21</sup>). Questa seconda combinazione di effetti può avere un significato specifico nella sindrome metabolica, caratterizzata dalla presenza contemporanea di vari fattori di rischio di natura lipidica (basse HDL, alti trigliceridi), di elevati valori pressori, di alterazioni del metabolismo glicidico. È tra l'altro noto che la combinazione di più principi in una sola formulazione migliora l'adesione del paziente alla terapia, riducendo il numero delle compresse, capsule o bustine da assumere quotidianamente<sup>66</sup>.

Anche gli effetti delle combinazioni di principi attivi su vari fattori di rischio, come verrà meglio ricordato successivamente, devono tuttavia essere valutati direttamente, nella formulazione definitiva, in studi controllati in doppio cieco contro adeguati controlli, e non essere semplicemente dedotti dalla combinazione degli effetti dei singoli principi.

## Riassumendo

- ✓ **Gli alimenti funzionali e gli integratori (o nutraceutici) impiegati nel controllo della colesterolemia sono classificati, sul piano normativo, come alimenti, e devono quindi rispettare la normativa pertinente.**
- ✓ **I fitosteroli inibiscono l'assorbimento del colesterolo intestinale, riducendo i livelli del colesterolo LDL mediante del 9-10% per dosi di somministrazione di almeno 1,5 g/die.**



- ✓ I prodotti a base di riso rosso fermentato contengono monacolina K, molecola chimicamente indistinguibile dalla lovastatina, che ne giustifica l'efficacia sulla colesterolemia LDL e spiega gli effetti collaterali talora rilevati con il loro impiego.
- ✓ Il beta-glucano, alla dose di almeno 3 g/die, riduce la colesterolemia LDL e, a dosi più elevate, controlla la glicemia post-prandiale.
- ✓ La berberina è caratterizzata da effetti metabolici complessi, che associano alla riduzione del colesterolo LDL il calo dei trigliceridi, l'aumento del colesterolo HDL e il controllo della glicemia. È stata tuttavia studiata soprattutto in popolazioni asiatiche.
- ✓ Altri principi attivi (tra cui alcuni probiotici ed alcuni derivati vegetali) sono in fase di studio. I policosanoli sembrano inefficaci.
- ✓ Le combinazioni dei differenti principi attivi devono essere realizzate tenendo conto degli effetti attesi e degli effetti collaterali delle singole molecole.

## Criteri generali di impiego dei nutraceutici per il controllo della colesterolemia

La legislazione europea consente, come si ricordava, la vendita diretta al pubblico, senza restrizioni o senza richiedere alcun intervento medico, di tutti gli integratori e gli alimenti funzionali contenenti i principi citati. Molti preparati disponibili, pur essendo notificati al Ministero della Salute, sono pertanto privi di un adeguato supporto di evidenze scientifiche che ne documentino efficacia e tollerabilità, come pure di un corretto monitoraggio post-commercializzazione, che non sono in generale richiesti dalla normativa relativa agli integratori.

Alcuni aspetti che appaiono rilevanti per un corretto uso dei principi attivi utili per il controllo della colesterolemia, anche per i motivi indicati, sono poco percepiti dal pubblico, e andrebbero ricordati al paziente, da parte del medico, qualora se ne concordasse l'impiego a scopo di prevenzione cardiovascolare.

In particolare:

- ✓ È importante considerare con molta cautela, e ridiscutere con il proprio medico di fiducia, i consigli terapeutici provenienti da fonti informative non mediche. Solo il medico è infatti in grado di valutare adeguatamente l'indicazione all'uso, la scelta del principio più appropriato (o della più appropriata combinazione di principi) nonché di valutare, con la possibile collaborazione del farmacista, il rischio di potenziali effetti collaterali o di eventuali interazioni farmacologiche, che possono esporre il paziente a rischi talora rilevanti.
- ✓ La qualità degli integratori reperibili sul mercato è molto eterogenea. Nell'articolo prima ricordato, del 2010, l'analisi di 12 campioni di riso rosso fermentato acquistati sul web ha permesso di identificare una quantità di principio attivo (monacolina K e Ka) compresa in un range estremamente ampio rispetto al dichiarato (da un +4% ad un -99%)<sup>31</sup>. Nel corso della stessa analisi è stata anche rilevata, in alcuni campioni, una significativa presenza di citrinina, un alcaloide nefrotossico. I prodotti a base di berberina sono invece talvolta contaminati o miscelati con vegetali differenti, di minore costo, privi di effetti sul metabolismo lipidico. I preparati commerciali disponibili sono inoltre, molto spesso, miscele di diversi composti, a dosi delle singole sostanze attive non sempre sufficienti per ottenere l'effetto terapeutico desiderato. È importante che il medico abbia ben presenti queste potenziali criticità, e orienti ove possibile la scelta del paziente

verso i preparati più affidabili per i quali sia disponibile la formulazione esatta e venga garantita la qualità.

- ✓ Gli effetti ipotizzati o anche osservati con la somministrazione del vegetale da cui è stato estratto il principio attivo non possono essere automaticamente trasferiti ai nutraceutici che li contengono. La loro biodisponibilità, tollerabilità ed efficacia non sono infatti necessariamente sovrapponibili. Per acquisire questi dati sono necessari studi randomizzati, in doppio cieco verso placebo o verso un altro trattamento attivo. Tale premessa deve essere rispettata anche nel caso di combinazioni di più principi attivi nello stesso integratore.
- ✓ L'origine "naturale" dei principi ricordati non è in alcun modo garanzia di una loro "non pericolosità". Secondo dati recenti, i preparati botanici non controllati (e specie quelli acquistati via web), sono per esempio tra i principali responsabili dei quadri di epatotossicità osservati nel mondo occidentale<sup>67</sup>. I rischi connessi all'uso dei vari principi attivi di origine vegetale, le loro possibili interazioni farmacologiche, la potenziale presenza di contaminanti, le oscillazioni del contenuto dei principi attivi nei vari lotti, devono essere quindi conosciuti e considerati con attenzione, con il supporto del medico curante.
- ✓ Tutti i principi esaminati hanno un'azione reversibile sulla colesterolemia, che si estingue da poche ore a pochissimi giorni dopo la sospensione della loro assunzione. L'impiego di questi prodotti deve quindi essere continuato nel tempo, e deve tenere conto dell'evoluzione del rischio cardiovascolare del paziente trattato. Qualora il rischio aumenti, e comporti per esempio una variazione del target per il colesterolo LDL, il medico dovrà valutare se la nuova situazione sia compatibile con l'attività del/degli integratori impiegati, e decidere se sia invece necessario passare ad un trattamento di altra natura. Un uso irregolare o episodico o limitato nel tempo di questi principi, nei casi in cui il medico ravveda l'opportunità di tenere sotto controllo i livelli di colesterolo, non comporta significativi effetti protettivi (e potrebbe causare oscillazioni della colesterolemia potenzialmente pericolose), e risulta perciò in una dispersione di risorse<sup>68</sup>.

Una breve sintesi dei punti discussi è presentata nel **box** seguente.

### CRITERI GENERALI DI USO DEI NUTRACEUTICI PER IL CONTROLLO DELLA COLESTEROLEMIA

Questi prodotti, secondo la normativa vigente, possono essere venduti direttamente al pubblico, senza alcun intervento del medico o di personale sanitario. È quindi importante che chi intende utilizzarli ne discuta con il proprio medico. Infatti:

- La qualità degli integratori sul mercato è molto variabile. Il medico (ed il farmacista) devono quindi orientare, se possibile, la scelta del paziente verso i prodotti ed i produttori di maggiore affidabilità.
- L'origine "naturale" dei principi ricordati non è in alcun modo garanzia di una loro "non pericolosità" e dell'assenza di interazioni farmacologiche.
- Tutti i principi esaminati hanno un'azione reversibile sulla colesterolemia, che si esaurisce da poche ore a pochissimi giorni dopo la sospensione del trattamento. Il loro impiego deve quindi essere continuato nel tempo.
- Un uso irregolare o episodico o limitato nel tempo di questi principi non comporta significativi effetti protettivi, e indurrebbe oscillazioni della colesterolemia potenzialmente pericolose.

### Pazienti candidati all'uso di questi prodotti

Le linee guida relative alla gestione clinica delle dislipidemie, diffuse in maniera congiunta dalle società europee di cardiologia e dell'aterosclerosi (ESC: European Society of Cardiologists; EAS: European Society of Atherosclerosis) nel 2016, considerano il trattamento con nutraceutici tra gli interventi pre-farmacologici, in funzione degli effetti ottenibili sul profilo lipidico e della loro elevata tollerabilità, pur sottolineando l'incompletezza delle informazioni scientifiche disponibili relativamente a molti di questi principi attivi<sup>1</sup>. Nella sezione di questo documento dedicata alle modifiche dello stile di vita, si afferma che la supplementazione con alimenti funzionali e nutraceutici può rappresentare una valida opportunità terapeutica nei soggetti a rischio lieve-moderato. Sulla base delle informazioni esistenti le linee guida ESC/EAS evidenziano che i dati disponibili comprovano l'efficacia di riso rosso fermentato, steroli vegetali e fibre alimentari, mentre sottolineano la mancanza di un effetto clinico ipocolesterolemizzante per i policosanoli e le proteine di soia, sottolineando l'esigenza di nuove e più solide evidenze per

altri principi attivi<sup>1</sup>.

Queste linee guida forniscono anche alcune indicazioni pratiche per individuare il paziente che può beneficiare del trattamento con i nutraceutici, proponendo di considerarne l'impiego nei soggetti con colesterolemia borderline per il proprio livello di rischio cardiovascolare globale (SCORE); alcuni ulteriori elementi di scelta, al proposito, sono reperibili nel documento congiunto SISA-SID recentemente pubblicato<sup>21</sup>. La scelta dei potenziali candidati all'uso di alimenti funzionali o di nutraceutici finalizzati al controllo della colesterolemia dovrebbe basarsi su una valutazione clinica complessiva dell'opportunità di ridurre la colesterolemia, sul rapporto atteso tra rischi e benefici, sul profilo metabolico o sulle caratteristiche specifiche del paziente. Va sottolineato che l'intervento sulla colesterolemia, per i motivi prima sottolineati, potrà essere adottato "in parallelo" agli interventi di correzione dello stile alimentare e di vita, e non necessariamente solo dopo aver definito l'esito di questi interventi sul profilo lipidico. In dettaglio tale approccio potrà essere considerato nelle seguenti categorie di persone:

L'inizio tempestivo della terapia ipocolesterolemizzante potrà comportare vantaggi di particolare interesse e importanza

- 1** Soggetti di ambo i sessi di età fino a 40 anni, il cui rischio cardiovascolare (CV) globale non può essere stimato mediante l'algoritmo SCORE, che non presentino una specifica indicazione all'uso di un farmaco ipocolesterolemizzante (per esempio per la presenza di una dislipidemia genetica, o di un evento cardiovascolare pregresso, o di un diabete di tipo 2), quando il medico, sulla base di una valutazione clinica complessiva, ravveda l'opportunità di una riduzione del rischio cardiovascolare globale mediante un intervento di controllo della colesterolemia.
- 2** Soggetti di ambo i sessi con rischio cardiovascolare globale  $\leq 1\%$  a 10 anni secondo l'algoritmo SCORE, nei quali il medico, sulla base di considerazioni cliniche (ad es. presenza di altri fattori di rischio non considerati nelle carte del rischio), ravveda l'opportunità di una riduzione del rischio cardiovascolare globale mediante un intervento di controllo della colesterolemia.
- 3** Soggetti con sindrome metabolica, o alterazioni metaboliche complesse, con basso rischio assoluto di eventi cardiovascolari secondo le carte del rischio

SCORE e quindi in assenza di specifica indicazione all'uso di farmaci, ma che possano beneficiare dell'uso di specifici nutraceutici o delle rispettive combinazioni per ridurre ulteriormente il rischio cardiovascolare globale stesso.

- 4 Soggetti che non tollerano un trattamento farmacologico a base di statine e che possono quindi beneficiare di un integratore o di una miscela di integratori che non contenga monacolina.
- 5 Soggetti già in trattamento con statine nei quali per raggiungere il target terapeutico (o comunque una risposta clinica considerata soddisfacente) il medico decida di associare un integratore alimentare che non contenga monacolina.
- 6 Soggetti con esigenza di un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante che non intendano, per scelta personale, assumere farmaci etici.

L'uso di questi principi in prevenzione secondaria, o comunque in pazienti con segni clinici evidenti di danno vascolare, va in linea di principio sconsigliato. Tale uso è infatti probabilmente appropriato solo in un limitatissimo numero di casi, che il medico dovrà identificare e valutare con cautela, e comunque, quasi sempre, in associazione a terapie con farmaci etici.

Per quanto riguarda i soggetti di cui al punto 1 e 2, le evidenze disponibili, e specificamente gli esiti delle randomizzazioni mendeliane condotte su popolazioni di portatori di variazioni geniche che riducono i livelli del colesterolo LDL, suggeriscono che l'inizio tempestivo della terapia ipocolesterolemizzante, anche se di intensità bassa o moderata, possa comportare vantaggi nella riduzione del rischio, comparabili a quelli ottenibili con interventi di elevata intensità ma di durata limitata nel tempo<sup>69</sup>. Un danno di parete, infatti, si osserva anche nell'ambito dei valori della fascia "normale-alta" della colesterolemia stessa, in genere non candidati ad alcun trattamento farmacologico<sup>68</sup>.

Sulla base dei dati dei trial condotti e pubblicati, è quindi ragionevole immaginare (anche se non esistono studi con *follow-up* di durata adeguata per confermare o negare questa ipotesi) che una riduzione della colesterolemia di moderata o media ampiezza, indotta mediante l'uso di un integratore o di un alimento funzionale, temporalmente anticipata rispetto al raggiungimento del livello di rischio cardiovascolare globale necessario per attivare la terapia farmacologica identificato dalle linee guida, possa tradursi in una sensibile riduzione del rischio di eventi

nel lungo/lunghissimo periodo. La decisione di instaurare un trattamento con un nutraceutico finalizzato al controllo della colesterolemia, in questi pazienti, potrà essere presa laddove il paziente, adeguatamente informato dal medico (“*concordance*”), accetti di porre a proprio carico il costo di un trattamento che riduce il rischio, ma che non presenta le caratteristiche di costo-beneficio attualmente necessarie per accollarne l’onere al Servizio Sanitario Nazionale.

Va anche rilevato, al proposito, che l’applicazione degli algoritmi (come SCORE) attualmente utilizzabili per stimare il rischio cardiovascolare globale non sempre consente di identificare correttamente i soggetti per i quali è indicato l’uso di un farmaco ipolipidemizzante: secondo una recente lavoro, solo il 30% circa dei soggetti con un primo infarto entro i 50 anni presentava, prima dell’evento, un profilo di rischio che comportasse la raccomandazione all’uso di una statina in prevenzione primaria<sup>70</sup>.

Un evento coronarico acuto, in oltre due terzi dei casi, si manifesterebbe quindi in assenza della precedente indicazione all’uso di una statina. Non appare corretto, in un simile contesto, precludere la possibilità, a singoli individui, di intervenire sulla propria colesterolemia anche in assenza di una specifica indicazione all’impiego di un farmaco ipolipidemizzante, specie se in accordo con il proprio medico. In presenza di sindrome metabolica (soggetti di cui al punto 3) la possibilità di un trattamento che contribuisca a controllare, contemporaneamente, più profili metabolici alterati (TG, HDL, glicemia), riducendo così il rischio cardiovascolare globale, va specificamente considerata alla luce delle evidenze disponibili.

In casi selezionati (soggetti di cui al punto 4 e 5) il medico potrà decidere di combinare un trattamento farmacologico con una statina, che si riveli per vari motivi poco tollerato o di efficacia insufficiente, con integratori non contenenti monocolina; oppure di prendere atto delle preferenze, ancorché non necessariamente razionali, del paziente al proposito (soggetti di cui al punto 6).

Una sintesi dei criteri proposti per identificare i candidati all’uso dei principi discussi in questo documento è presentata nel **box** a pagina 32.

Una *flowchart* per valutare la possibile indicazione all’uso di questi principi è presentata nella **Figura 4**.

La scelta del principio attivo o della combinazione da impiegare potrà essere fatta sulla base di due criteri alternativi:

- a) Approccio “*a target*”: in questo caso il medico dovrà innanzitutto definire un target terapeutico per il soggetto considerato, che in genere, per le caratteristiche generali di basso rischio cardiovascolare di questi pazienti, secondo le

## POSSIBILI CANDIDATI ALL'USO DI NUTRACEUTICI, INTEGRATORI E ALIMENTI FUNZIONALI NEL CONTROLLO DELLA COLESTEROLEMIA

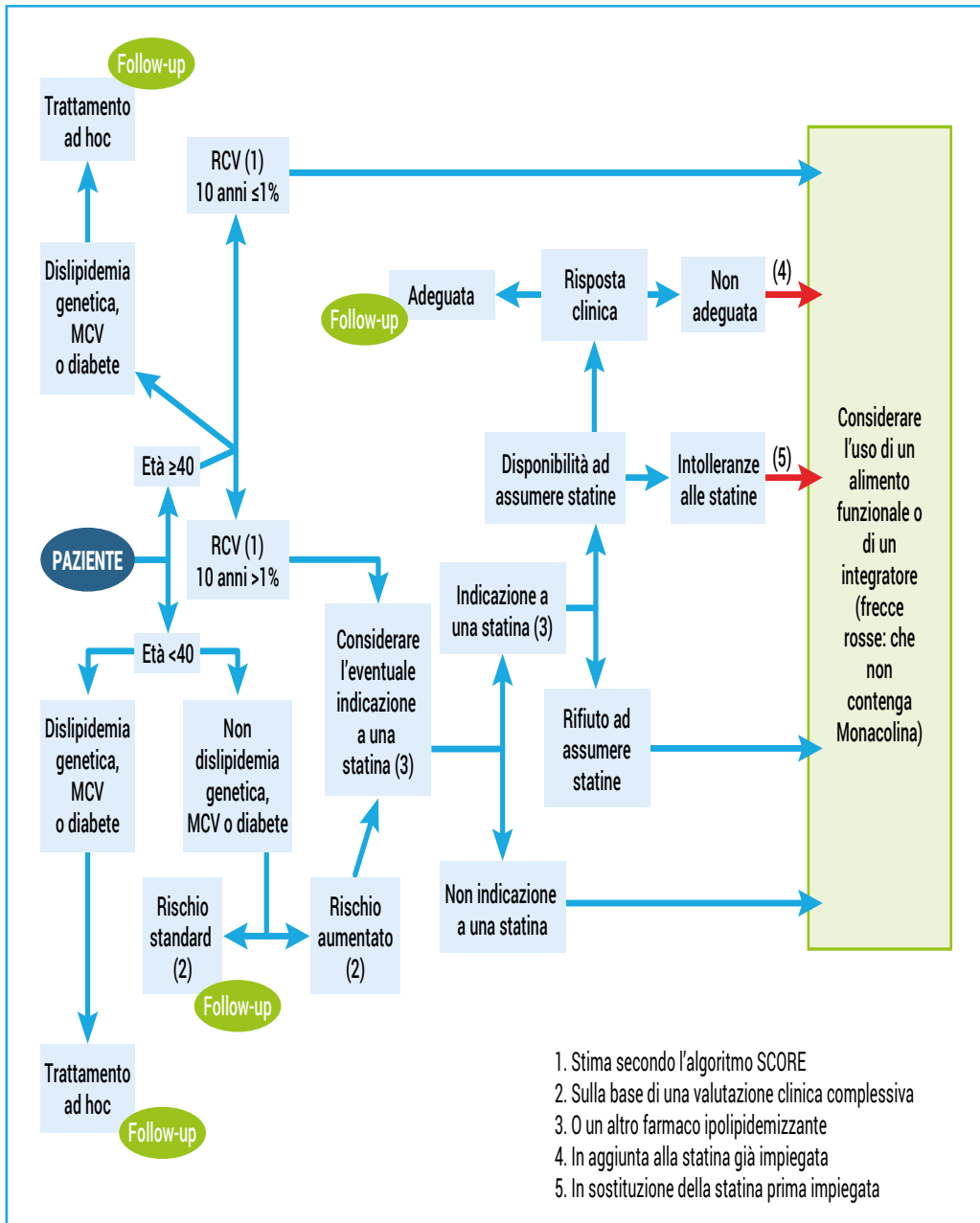
- Soggetti di età fino a 40 anni, privi di indicazione all'uso di un farmaco ipocolesterolemizzante, quando il medico, sulla base di considerazioni cliniche, ravveda l'opportunità di ridurre il rischio cardiovascolare intervenendo sulla colesterolemia.
- Soggetti con rischio cardiovascolare globale  $\leq 1\%$  a 10 anni, secondo l'algoritmo SCORE, nei quali il medico, ravveda l'opportunità, sulla base di considerazioni cliniche di ridurre il rischio cardiovascolare intervenendo sulla colesterolemia.
- Soggetti con sindrome metabolica, o alterazioni metaboliche complesse, con basso rischio assoluto di eventi cardiovascolari secondo l'algoritmo SCORE.
- Soggetti che non tollerano un trattamento farmacologico a base di statine o soggetti già in trattamento con statine nei quali il risultato terapeutico non sia soddisfacente (considerare in questi pazienti l'uso di un integratore o di una miscela di integratori che non contengano monacolina)
- Soggetti con necessità di un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante che non intendano, per scelta personale, assumere statine o altri farmaci etici.

linee guida ESC/EAS, potrà essere una colesterolemia LDL pari o inferiore a 115 mg/dL. Dopo aver definito l'ampiezza del calo delle LDL da ottenere potrà selezionare l'alimento funzionale, o il nutraceutico (singolo o in combinazione) più appropriati, per esempio facendo riferimento alla [Tabella 2](#).

- b) Approccio "*lower is better*": in questo caso il medico concorderà con il paziente il calo desiderabile della colesterolemia LDL, e selezionerà l'alimento funzionale, o il nutraceutico (singolo o in combinazione) appropriato per ottenere il calo desiderato.

L'approccio "*a target*" appare in linea di principio più adeguato per i pazienti del gruppo 2, 4 e 5; l'approccio "*lower is better*" per i gruppi 1, 3 e 6.





**Figura 4**

Flow chart per identificare i possibili candidati all'impiego di nutraceutici, integratori e alimenti funzionali descritti in questo documento.

MCV: presenza di malattia cardiovascolare clinicamente manifesta;  
RCV: rischio cardiovascolare globale.

## Popolazioni specifiche di pazienti

Il diabete mellito è una patologia la cui diffusione è in costante aumento, e che attualmente interessa circa l'8% della popolazione italiana, con una netta prevalenza (>90%) del tipo 2. La dislipidemia del paziente diabetico è in genere caratterizzata da ipertrigliceridemia e bassi livelli della colesterolemia HDL; ciò nonostante, il colesterolo LDL è un obiettivo prioritario nel trattamento della dislipidemia nel diabete. Il target del colesterolo LDL nei pazienti diabetici deve essere inferiore a quello dei soggetti non diabetici, per il maggiore rischio cardiovascolare globalmente associato a questa condizione; tuttavia solo il 48% dei diabetici tipo 2 ha un LDL a target (<100 mg/dL), il 22% ha un LDL >130 mg/dL, mentre il rimanente 30% presenta un valore di LDL compreso nella "fascia grigia" tra 100 e 130 mg/dL<sup>71</sup>.

L'uso di alimenti funzionali o nutraceutici con effetto ipocolesterolemizzante, nel diabetico, potrà quindi essere considerato, in armonia con quanto previsto per la popolazione generale, nei pazienti con ipercolesterolemia lieve e rischio cardiovascolare non elevato, in assenza di indicazione farmacologica. Va anche ricordato che questi pazienti sono in genere dei sintetizzatori (con indicazione relativa quindi all'impiego di un integratore con monacolina)<sup>72</sup> e che l'uso di alcuni nutraceutici, tra cui la fibra, la berberina e il gelso bianco, si associano ad effetti favorevoli anche sulla trigliceridemia e sul metabolismo glucidico.

Nella donna in premenopausa o in iniziale fase post-menopausale, il rischio cardiovascolare globale è in genere basso o molto basso secondo l'algoritmo SCORE, o secondo altri algoritmi; la capacità di questi strumenti di identificare in modo accurato le donne che andranno incontro ad un evento cardiovascolare precoce sembra tuttavia ulteriormente inferiore a quella, già bassa, rilevata nella popolazione generale (15 vs 30% circa, secondo un recente studio)<sup>70</sup>. Nelle donne in questa fase della vita, l'uso di nutraceutici o alimenti funzionali con effetto ipocolesterolemizzante potrà essere considerato, in assenza di una chiara indicazione farmacologica, sulla base di una valutazione clinica personalizzata (che rilevi, per esempio, una propensione familiare al rischio cardiovascolare). Il controllo della colesterolemia con obiettivi di prevenzione cardiovascolare, nell'anziano di ambo i sessi, è caratterizzato da alcune specificità che vanno attentamente considerate. Negli studi osservazionali, la correlazione tra mortalità per tutte le cause e colesterolemia mostra infatti in queste persone un andamento ad "U" particolarmente accentuato; l'anziano "fragile" è inoltre spesso ipocolesterolemico, e l'associazione di bassa pressione arteriosa, basso indice di massa corporea e bassa colesterolemia configura una sorta di "sindrome metabolica inversa", a prognosi non favorevole, del tutto tipica di questa fascia di età<sup>73</sup>. Le evidenze relative ai

possibili vantaggi del controllo della colesterolemia, nei trial con statine condotti nella popolazione anziana, inoltre, sono sostanzialmente limitate alla prevenzione secondaria<sup>74</sup>. Gli interventi preventivi si traducono d'altra parte, (per l'elevato rischio assoluto tipico dei soggetti di questa età) in una riduzione degli eventi numericamente importante (e con NNT quindi bassi). L'uso di alimenti funzionali o nutraceutici, sempre in assenza di una chiara indicazione farmacologica, andrà quindi considerato quando il medico o il geriatra ravvedano l'opportunità, sulla base di una valutazione essenzialmente clinica, di una riduzione della colesterolemia in un'ottica di riduzione del rischio cardiovascolare. L'attenzione alle interazioni farmacologiche, in questa popolazione spesso politrattata, dovrà essere particolarmente alta.

## Riassumendo

L'uso di alimenti funzionali o nutraceutici con effetto ipocolesterolemizzante potrà essere considerato dal medico, sulla base di valutazioni personalizzate del rischio cardiovascolare, nelle seguenti popolazioni specifiche:

- ✓ Nel paziente diabetico a rischio non elevato, considerando l'impiego di principi attivi con azione sulla trigliceridemia e sulla glicemia.
- ✓ Nella donna in pre-menopausa o in fase menopausale.
- ✓ Nell'anziano, prestando particolare attenzione alla situazione generale del paziente ed al rischio di interazioni farmacologiche.

## Il governo del processo di uso dei nutraceutici per il controllo della colesterolemia: il ruolo del medico

La gestione del paziente con ipercolesterolemia non può prescindere, come più volte ricordato anche in questo documento, dalla stima del rischio cardiovascolare globale, che per i soggetti in prevenzione primaria deve essere effettuata partendo dall'utilizzo degli algoritmi di rischio. La stima del rischio così ottenuta deve poi essere integrata (anche per le criticità prima ricordate) con un approccio individualizzato, che preveda la verifica dell'eventuale presenza di fattori di rischio aggiuntivi, quali ad esempio la familiarità per malattie cardiovascolari precoci, o la presenza di obesità addominale, o l'eventuale presenza di danno d'organo asintomatico (presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, di microalbuminuria o riduzione del filtrato glomerulare, di placche ateromasiche in vasi campione). La presenza di queste e di altre condizioni stratifica il rischio ad un livello superiore a quello indicato dalle carte o algoritmi di rischio, con la necessità di definire obiettivi di trattamento in genere più bassi.

Nell'ambito di questo inquadramento anamnestico/clinico generale deve essere inserita anche la valutazione dell'ipercolesterolemia e la sua gestione clinica, che non può che essere quindi effettuata dal medico, e preferibilmente dal medico del territorio responsabile "in toto" della gestione del paziente. La scelta dell'indicazione di un alimento funzionale o di un integratore/nutraceutico rientra infatti a pieno titolo nella gestione e nella governance del processo di cura (compito esclusivo del medico), e non dovrebbe essere quindi lasciata alla libera iniziativa del paziente o delegata a consigli di altri operatori non medici. Le criticità recentemente sollevate da EFSA a proposito della sicurezza d'uso come integratore della monacolina da riso rosso fermentato<sup>41</sup> sono per esempio una conferma indiretta dell'importanza del ruolo del medico nell'uso di questi principi, anche per minimizzare i rischi connessi al loro impiego.

Nello specifico, il medico è infatti chiamato a decidere, basandosi su conoscenze aggiornate, quale sostanza prescrivere e a quale dosaggio, quali controlli richiedere e con quale frequenza per monitorare l'efficacia e la sicurezza del trattamento. Deve inoltre fornire un adeguato *counselling* mirato a rendere consapevole il paziente dell'importanza e della funzione della sostanza da assumere e a raggiungere un'adeguata aderenza e continuità del trattamento.

Una sintesi dei compiti del medico nella gestione di un paziente per il quale si ritiene utile l'assunzione di un nutraceutico è riportata nel **box** a pagina 37.

**IL RUOLO DEL MEDICO NEL GOVERNO DEL TRATTAMENTO  
CON NUTRACEUTICI, INTEGRATORI E ALIMENTI FUNZIONALI**

Processi e decisioni cliniche	Messaggi da proporre al paziente
Stratificazione del rischio cardiovascolare e monitoraggio longitudinale delle sue variazioni	Informazione sul rischio cardiovascolare e sull'importanza della sua riduzione
Individuazione dell'opportunità di impiego di un alimento funzionale o di un nutraceutico in aggiunta alla adozione di adeguati stili di vita o, eventualmente, in aggiunta alla terapia farmacologica.	Gli alimenti funzionali ed i nutraceutici hanno una collocazione prescrittiva diversa da quella dei farmaci, e più basata sulle caratteristiche del paziente. Differiscono tra loro per meccanismo d'azione e per qualità e quantità di principi attivi contenuti. Hanno in genere un'efficacia dimostrata ed un buon profilo di tollerabilità e di sicurezza, ma non dovrebbero essere assunti senza controllo medico periodico. Non portano benefici se assunti per un periodo limitato di tempo o in modo discontinuo.
Individuazione del tipo di sostanza da prescrivere, in relazione all'obiettivo terapeutico ed alle caratteristiche del paziente	Informazione sulla scelta prescrittiva, sui controlli specifici da eseguire e sugli obiettivi del trattamento
Integrazione con altre figure sanitarie	Condivisione di messaggi e informazioni di salute alla popolazione.
Monitoraggio clinico globale del paziente	

## Caratterizzazione dei prodotti, documentazione di efficacia e prospettive di ricerca futura

Le attività di caratterizzazione, di dimostrazione di efficacia e di ricerca scientifica sugli alimenti funzionali e sugli integratori finalizzati al controllo della colesterolemia devono tenere conto sia delle criticità emerse dall'impiego di questi prodotti e sia della loro specifica situazione di mercato. Sulla base delle evidenze disponibili, che documentano, come si ricordava, la causalità della relazione tra livelli delle LDL e rischio cardiovascolare non si ritiene necessario (e comunque praticamente fattibile) che venga richiesta la documentazione di una riduzione degli eventi clinici di natura cardiovascolare conseguente all'impiego di questi prodotti, essendo di fatto sufficiente la dimostrazione dell'effetto sulla colesterolemia LDL. Andrà invece resa disponibile, per ogni prodotto, la seguente documentazione:

- ✓ Caratterizzazione dei prodotti. Le differenze nella purezza e nell'origine dei prodotti rendono necessario che ogni produttore valuti o faccia valutare, con regolarità, le matrici biologiche impiegate, utilizzando appropriati marcatori per la titolazione di efficacia, specie per i prodotti di origine botanica e ricercando eventuali contaminanti (ad es.: citrinina nei prodotti a base di riso rosso fermentato).
- ✓ Dimostrazione di efficacia. Gli effetti del prodotto sul profilo lipidico, alle dosi effettivamente impiegate nella preparazione commercializzata, devono essere stati valutati per ogni singolo prodotto (brand) in studi in doppio cieco di adeguata durata, condotti contro placebo, in popolazioni di soggetti di sufficiente numerosità, con o senza alterazioni della lipidemia di base. Gli effetti delle combinazioni di principi dovranno essere valutati impiegando, in studi con le caratteristiche ricordate, le formulazioni finali commercializzate, e non "sommando" gli effetti dei principi utilizzati valutati singolarmente. Nel caso di associazioni mirate al controllo di più fattori di rischio, tali dimostrazioni di efficacia dovranno essere estese a tutti i parametri clinici (fattori di rischio o loro marcatori) considerati.

Le attività di ricerca clinica e sperimentale potranno concentrarsi, oltre che sulla dimostrazione di efficacia, sulla documentazione dei meccanismi di azione dei principi, *in vitro*, nell'animale da esperimento o nell'uomo (ove possibile, per esempio *ex-vivo*) e sugli eventuali effetti sugli *end-point* intermedi (funzione endoteliale

e micro-infiammazione sistemica, ad esempio).

Potrà essere opportuno oggetto di studio anche l'eventuale differente efficacia ipolipidemizzante in soggetti con specifici *pattern* genetici, o la valutazione delle loro interazioni con il microbiota intestinale (sia come effetto "prebiotico", selezionando quindi specifici ceppi e sia per la possibilità che il microbiota produca, a partire dall'integratore, metaboliti secondari attivi).

## Conclusioni e raccomandazioni condivise dal panel

- ✓ Sono attualmente disponibili integratori ed alimenti funzionali in grado di ridurre efficacemente la colesterolemia LDL, da soli o in combinazione tra loro, in un intervallo approssimativamente compreso tra il 5 ed il 25%.
- ✓ Nonostante la normativa attuale classifichi questi presidi come di libera vendita il loro uso dovrebbe fare seguito ad una decisione condivisa tra medico e paziente (“concordance”).  
È necessario che il medico, in questa fase, accerti in particolare la comprensione, da parte del paziente, dei presupposti di impiego di questi principi, delle loro caratteristiche e dei loro effetti, e che il paziente stesso valuti in modo corretto la sostenibilità personale del loro costo terapeutico, considerando anche la durata (presumibilmente molto prolungata, e teoricamente a vita) del trattamento istituito.
- ✓ I candidati all’assunzione di questi presidi sono essenzialmente persone a basso rischio cardiovascolare assoluto per l’età giovanile o secondo gli algoritmi classici (SCORE), nei quali il medico, in accordo con il paziente, ravveda, in anticipo rispetto alla comparsa di un livello di rischio che configuri l’indicazione all’uso di farmaci etici, l’opportunità di ridurre la colesterolemia LDL e quindi il rischio cardiovascolare stesso.
- ✓ L’impiego di combinazioni predefinite di molecole con effetti su altri fattori di rischio rappresenta, nel medesimo ambito clinico, un’opportunità che il medico potrà considerare con attenzione, anche con obiettivi di miglioramento della compliance.



- ✓ Il medico dovrà governare nel tempo l'uso di questi integratori, controllandone con attenzione sia la continuità di impiego, sia gli effetti sul profilo lipidico, e sia ancora l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati di qualunque natura.
  
- ✓ In presenza di una variazione significativa del livello di rischio cardiovascolare del paziente, il medico dovrà riconsiderare l'uso di questi presidi, e valutare l'opportunità del passaggio a un farmaco etico.
  
- ✓ La scelta del prodotto, da parte del medico, dovrà tenere opportunamente conto della documentazione a supporto fornita dall'azienda produttrice o licenziataria, che, nel caso delle combinazioni di principi attivi, dovrà essere stata realizzata impiegando, negli studi di efficacia, la formulazione finale effettivamente commercializzata.
  
- ✓ Una periodica valutazione delle evidenze di efficacia e di sicurezza di questi prodotti, da parte di Società Scientifiche o da gruppi di esperti, appare opportuna, anche alla luce della difficoltà di accesso diretto, da parte del medico che svolge prevalentemente attività clinica, alla letteratura di riferimento.

## Bibliografia


1. **Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058l.
2. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, et al.** Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9976):1397-1405.
3. **Ference BA.** Mendelian randomization studies: Using naturally randomized genetic data to fill evidence gaps. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(6):566-571.
4. **Masana L, Girona J, Ibarretxe D, et al.** Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels – The zero-LDL hypothesis. *J Clin Lipidol*. 2018;12(2):292-299.e3.
5. **Rahman F, McEvoy JW.** The J-shaped Curve for Blood Pressure and Cardiovascular Disease Risk: Historical Context and Recent Updates. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(8).
6. **Ko DT, Alter DA, Guo H, et al.** High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(19):2073-2083.
7. **Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al.** Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering a systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(15):1566-1579.
8. **Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB.** Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: A meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1146-1155.
9. **Weggemans RM, Zock PL, Katan MB.** Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(5):885-891.
10. **Li SS, Mejia SB, Lytvyn L, et al.** Effect of plant protein on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12). pii: e006659.
11. **Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM.** Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):30-42.
12. **Rees K, Dyakova M, Wilson N, Ward K, Thorogood M, Brunner E.** Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD002128.
13. **Brunner EJ, Rees K, Ward K, Burke M, Thorogood M.** Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;(4):CD002128.
14. **Thompson RL, Summerbell CD, Hooper L, et al.** Dietary advice given by a dietitian versus other health professional or self-help resource to reduce blood cholesterol. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(3):CD001366.
15. **Souza de, J R, Mente A, et al.** Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*.

- 2015;351:h3978.
16. **Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.** *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.* Eur Heart J. 2016;37(29):2315-2381.
  17. **Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, et al.** *Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns - Does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I.* Am Heart J. 2012;164(1):117-124.
  18. **Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C.** *Exercise for overweight or obesity.* Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD003817.
  19. **Johnston TP, Korolenko TA, Pirro M, Sahebkar A.** *Preventing cardiovascular heart disease: Promising nutraceutical and non-nutraceutical treatments for cholesterol management.* Pharmacol Res. 2017;120:219-225.
  20. **Cortese F, Gesualdo M, Cortese A, et al.** *Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect.* Pharmacol Res. 2016;107:1-18.
  21. **Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA.** *Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA).* Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27(1):2-17.
  22. **Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al.** *Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: Position paper from an International Lipid Expert Panel.* Nutr Rev. 2017;75(9):731-767.
  23. **Marangoni F, Poli A.** *Phytosterols and cardiovascular health.* Pharmacol Res. 2010;61(3):193-199.
  24. **Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R.** *Efficacy and Safety of Plant Stanols and Sterols in the Management of Blood Cholesterol Levels.* Mayo Clin Proc. 2003;78(8):965-978.
  25. **Gylling H, Plat J, Turley S, et al.** *Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease.* Atherosclerosis. 2014;232(2):346-360.
  26. **Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA.** *LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies.* Br J Nutr. 2014;112(2):214-219.
  27. **Rocha VZ, Ras RT, Gagliardi AC, Mangili LC, Trautwein EA, Santos RD.** *Effects of phytosterols on markers of inflammation: A systematic review and meta-analysis.* Atherosclerosis. 2016;248:76-83.
  28. **Kurano M, Hasegawa K, Kunimi M, et al.** *Sitosterol prevents obesity-related chronic inflammation.* Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids. 2018;1863(2):191-198.
  29. **Doornbos AME, Meynen EM, Duchateau GSMJE, van der Knaap HCM, Trautwein EA.** *Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolaemic subjects.* Eur J Clin Nutr. 2006;60(3):325-333.
  30. **Nannoni G, Ali A, Di Pierro F.** *Development of a new highly standardized and granulated extract from Monascus purpureus with a high content of monacolin K and KA and free of inactive secondary monacolins and citrinin.*

- Nutrafoods. 2015;14(4):197-205.
31. **Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ.** *Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: Buyer beware!* Arch Intern Med. 2010;170(19):1722-1727.
  32. **Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ.** *Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products.* Int J Pharm. 2013;444(1-2):18-24.
  33. **Li Y, Jiang L, Jia Z, et al.** *A Meta-Analysis of Red Yeast Rice: An Effective and Relatively Safe Alternative Approach for Dyslipidemia.* PLoS One. 2014;9(6):e98611.
  34. **Ye P, Lu Z-L, Du B, et al.** *Effect of Xuezhikang on Cardiovascular Events and Mortality in Elderly Patients with a History of Myocardial Infarction: A Subgroup Analysis of Elderly Subjects from the China Coronary Secondary Prevention Study.* J Am Geriatr Soc. 2007;55(7):1015-1022.
  35. **Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ.** *Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: A randomized trial.* Ann Intern Med. 2009;150(12):830-839.
  36. **Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al.** *Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management.* Eur Heart J. 2015;36(17):1012-1022.
  37. **Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al.** *Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase.* Lancet. 2017;389(10088):2473-2481.
  38. **Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F.** *New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins.* Pharmacol Ther. 1999;84(3):413-428.
  39. **Summary of product characteristics for Lovastatin Mylan tablets.** 2012:1-12.
  40. **Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, Da Cas R, Menniti-Ippolito F.** *Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system.* Br J Clin Pharmacol. 2017;83(4):894-908.
  41. **EFSA ANS Panel.** *Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice.* EFSA Journal 2018; 16(8): 5368.
  42. **Zhu X, Sun X, Wang M, et al.** *Quantitative assessment of the effects of beta-glucan consumption on serum lipid profile and glucose level in hypercholesterolemic subjects.* Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015;25(8):714-723.
  43. **Cloetens L, Ulmius M, Johansson-Persson A, Åkesson B, Önnings G.** *Role of dietary beta-glucans in the prevention of the metabolic syndrome.* Nutr Rev. 2012;70(8):444-458.
  44. **Ho HVT, Sievenpiper JL, Zurbau A, et al.** *The effect of oat  $\beta$ -glucan on LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol and apoB for CVD risk reduction: A systematic review and meta-analysis of randomised-controlled trials.* Br J Nutr. 2016;116(8):1369-1382.
  45. **Dong H, Zhao Y, Zhao L, Lu F.** *The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Planta Med.


- 2013;79:437-446.
46. Kong W, Wei J, Abidi P, et al. *Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins*. *Nat Med*. 2004;10(12):1344-1351.
  47. Pirillo A, Catapano AL. *Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies*. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):449-461.
  48. Momtazi AA, Banach M, Pirro M, Katsiki N, Sahebkar A. *Regulation of PCSK9 by nutraceuticals*. *Pharmacol Res*. 2017;120:157-169.
  49. Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA, Leren TP, Berge KE. *Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells*. *Atherosclerosis*. 2008;201(2):266-273.
  50. Liu C, Wang Z, Song Y, et al. *Effects of berberine on amelioration of hyperglycemia and oxidative stress in high glucose and high fat diet-induced diabetic hamsters in vivo*. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
  51. Caliceti C, Franco P, Spinozzi S, Roda A, Cicero AFG. *Berberine: New insights from pharmacological aspects to clinical evidences in the management of metabolic disorders*. *Curr Med Chem*. 2016;23(14):1460-1476.
  52. Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, Gaziano JM, Djoussé L. *Soya products and serum lipids: A meta-Analysis of randomised controlled trials*. *Br J Nutr*. 2015;114(6):831-843.
  53. Bähr M, Fechner A, Krämer J, Kiehntopf M, Jahreis G. *Lupin protein positively affects plasma LDL cholesterol and LDL:HDL cholesterol ratio in hypercholesterolemic adults after four weeks of supplementation: A randomized, controlled crossover study*. *Nutr J*. 2013;12(1):1-10.
  54. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. *Meta-Analysis of the Effects of Soy Protein Intake on Serum Lipids*. *N Engl J Med*. 1995;333(5):276-282.
  55. Sahebkar A. *Effects of quercetin supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(4):666-676.
  56. Tenore GC, Campiglia P, Ritieni A, Novellino E. *In vitro bioaccessibility, bioavailability and plasma protein interaction of polyphenols from Annurca apple (*M. pumila* Miller cv Annurca)*. *Food Chem*. 2013;141(4):3519-3524.
  57. Giglio RV, Patti AM, Nikolic D, et al. *The effect of bergamot on dyslipidemia*. *Phytomedicine*. 2016;23(11):1175-1181.
  58. Menezes R, Rodriguez-Mateos A, Kaltsatou A, et al. *Impact of flavonols on cardiometabolic biomarkers: A meta-analysis of randomized controlled human trials to explore the role of inter-individual variability*. *Nutrients*. 2017; 9(2). pii: E117.
  59. Yang L, Ling W, Du Z, et al. *Effects of anthocyanins on cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Adv Nutr*. 2017;8(5).
  60. Gong J, Qin X, Yuan F, et al. *Efficacy and safety of sugarcane policosanol on dyslipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(1):1-13.
  61. Cavalcanti Neto MP, Aquino J de S, Romão da Silva L de F, et al. *Gut microbiota and probiotics intervention: A potential therapeutic target for management of cardiometabolic disorders*

- and chronic kidney disease? *Pharmacol Res.* 2018;130:152-163.
62. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, Tamura HO, Mochizuki M. *Meta-Analysis: Effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals.* *PLoS One.* 2015;10(10):1-16.
63. Nozue T. *Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration.* *J Atheroscler Thromb.* 2017; 24(9):895-907.
64. Miettinen TA, Gylling H. *Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment.* *Eur J Clin Invest.* 2003;33(11):976-982.
65. Trimarco V, Battistoni A, Tocci G, et al. *Single blind, multicentre, randomized, controlled trial testing the effects of a novel nutraceutical compound on plasma lipid and cardiovascular risk factors: Results of the interim analysis.* *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(10):850-857.
66. Napolitano F, Napolitano P, Angelillo IF. *Medication adherence among patients with chronic conditions in Italy.* *Eur J Public Health.* 2016;26(1):48-52.
67. Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, Seeff LB, Serrano J, Hoofnagle JH. *Liver injury from herbal and dietary supplements.* *Hepatology.* 2017;65(1):363-373.
68. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. *Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors.* *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):2979-2991.
69. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. *Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both: A 2 × 2 factorial mendelian randomization study.* *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(15):1552-1561.
70. Singh A, Collins BL, Gupta A, et al. *Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an Myocardial Infarction: Partners YOUNG-MI Registry.* *J Am Coll Cardiol.* 2017; 71(3):292-302.
71. Fondazione ADI. *Analisi prospettica degli indicatori di qualità dell'assistenza del diabete in Italia (2004-2011).* *Annali AMD* 2012.
72. Ooi EMM, Ng TWK, Chan DC, Watts GF. *Plasma markers of cholesterol homeostasis in metabolic syndrome subjects with or without type-2 diabetes.* *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;85(3):310-316.
73. Vischer UM, Safar ME, Safar H, et al. *Cardiometabolic determinants of mortality in a geriatric population: Is there a "reverse metabolic syndrome"?* *Diabetes Metab.* 2009;35(2):108-114.
74. Deedwania P, Stone PH, Merz CNB, et al. *Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE).* *Circulation.* 2007;115(6):700-707.



Finito di stampare nel mese di settembre 2018

La riproduzione dei testi, anche parziale, deve essere comunicata a NFI  
(e-mail: [info@nutrition-foundation.it](mailto:info@nutrition-foundation.it)) ed è subordinata alla citazione della Fonte





NUTRITION FOUNDATION  
OF ITALY

Viale Tunisia, 38 - 20124 Milano  
[www.nutrition-foundation.it](http://www.nutrition-foundation.it)