

ALSAL^{SA}



Volume n° 4
2016

INTERNATIONAL JOURNAL OF

EXPERIMENTAL & CLINICAL RESEARCH

**Efficacia ipolipemizzante di un
nutraceutico combinato contenente
Fitosteroli, Policosanoli, Olio di pesce,
e Tiamina: uno studio in aperto in
condizioni di “*real life*”**

*Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, Maddalena Veronesi,
Elisa Grandi, Claudio Borghi*

INTERNATIONAL JOURNAL OF

EXPERIMENTAL & CLINICAL RESEARCH

Volume n° 4 • 2016

EDIZIONE ITALIANA

Editor in Chief

Giorgio Lambertenghi Deliliers (Italy)

Editorial Board

J. Almeda (Portugal)

A. Arun (Ireland)

M. Basaronoglu (Turkey)

P. Bucher (Switzerland)

F. Cardia Salman (Brazil)

A. Ceriello (Spain)

V. De Leo (Italy)

A.F. De Rose (Italy)

J. Freire de Carvalho (Brazil)

J.C. Kasky (Uk)

M. Kubal (India)

J. Reyes Llorena (Cuba)

M. Miravittles (Spain)

R. Mendez (Puerto Rico)

D. Mona (Switzerland)

G. Popovic (Serbia)

F. Polverino (Usa)

M. Scarpellini (Italia)

T. Sapundzhieva (Bulgaria)

P. Tonino (Usa)

E. Volpi (Brazil)

Editorial Office

Alberto Salini (Production Manager)

Stefano Salini (Peer Review Manager)

Editore

Aisal SA (Ch)

Norme redazionali per gli Autori

Gli Autori dei contributi sono gli unici responsabili del loro contenuto e della

riproduzione nelle immagini allegate.

L'accettazione dei contributi è comunque subordinata alla revisione del comitato scientifico, all'esecuzione di eventuali modifiche dettate da esigenze redazionali ed al parere del direttore responsabile.

Il testo dovrà essere editato utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. Gli Autori dovranno effettuare le correzioni ed il riinvio (entro e non oltre 7 giorni dal ricevimento) della prima bozza del lavoro. Gli Autori dovranno ottenere l'autorizzazione di "Copyright" nel caso in cui nel testo sono riportate fotografie, figure, grafici, tabelle od altro materiale iconografico già pubblicato altrove. tale materiale dovrà essere corredato dalla dicitura "per concessione di ..." accompagnato dalla citazione fedele della provenienza.

Il manoscritto dovrebbe essere così composto:

Titolo

- Conciso e informativo;

- Nome, Cognome degli Autori, istituzione di appartenenza senza abbreviazioni;

- Nome, Cognome, Foto, Indirizzo,

Telefono, Fax, E-mail del 1° Autore al quale sarà indirizzata la corrispondenza.

Introduzione

- Sintetica ed esauriente per far comprendere lo scopo del manoscritto.

Parola Chiave

- È auspicabile indicare un minimo di 3 parole.

Corpo dell'articolo

- Il contenuto non può essere inferiore alle

20 cartelle dattiloscritte (2.000 battute cad.) compresa la bibliografia. L'articolo può essere corredato da iconografie in file ad alta risoluzione (formati: jpg, eps, tif). Le citazioni bibliografiche dovranno essere essenziali ma numerate con il numero arabo (1) secondo ordine di comparsa nel testo.

Bibliografia

- Si richiede di consultare e aderire alle indicazioni riportate nel sito *International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References.*

Avvertenze ai lettori

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio ed impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, ed invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

Indirizzo per la corrispondenza

Il materiale da pubblicare va indirizzato a:
IJE&CR c/o AISAL SA
Via Pian Scairolo 11
6915 Pambio Noranco
Lugano (Switzerland)

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'editore.

Efficacia ipolipemizzante di un nutraceutico combinato contenente Fitosteroli, Policosanoli, Olio di pesce, e Tiamina: uno studio in aperto in condizioni di “real life”

ARRIGO F.G. CICERO, FEDERICA FOGACCI, MADDALENA VERONESI, ELISA GRANDI, CLAUDIO BORGHI

Razionale

Esiste un interesse crescente per integratori dietetici combinati che possano agire su più punti del metabolismo con finalità preventive.^[1] L'EFSA ha elaborato un claim che sostiene la capacità del riso rosso fermentato al dosaggio di 10 mg/die di mantenere la colesterolemia LDL nei limiti di norma, dosaggio al quale è sicuramente efficace ma potenzialmente associato alla comparsa degli effetti collaterali più tipici delle statine,^[2,3] per cui poco indicato per un utilizzo non mediato dalla prescrizione medica.^[4] Fitosteroli, Policosanoli ed Acidi grassi polinsaturi della serie omega 3 possono avere una azione positiva sull'assetto lipidico non coinvolgendo meccanismi d'azione statino-simili.^[5] In particolare, i fitosteroli esercitano la loro azione tramite l'inibizione dell'assorbimento del colesterolo dietetico e biliare (interrompendo il circolo entero-biliare) a livello intestinale. La loro dose efficace minima è di 800 mg/die.^[6]

I policosanoli sembrano agire sul metabolismo del colesterolo inibendo la trascrizione dell'mRNA codificante per l'enzima 3-idrossi-3-metil-glutaril-Coenzima A reductasi,^[7] enzima chiave per la sintesi endogena del colesterolo, target dell'azione delle statine. Il minimo dosaggio efficace è 10 mg/die. Infine gli acidi grassi polinsaturi della serie omega 3 svolgono una serie di azio-

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

Corresponding Author

Arrigo F.G. Cicero, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Via Albertoni, 15 - 40138 Bologna, Italy.
Tel.: +39 0512142224; Fax: +39 051390646, E-mail:
arrigo.cicero@unibo.it

Key words: *colesterolemia, trigliceridemia, nutraceutici*

ni pleiotropiche sul metabolismo lipidico: da un lato riducono la trigliceridemia modulando i “peroxisome-proliferator activated receptor-gamma” (PPAR-gamma) mentre dall'altro aumentano la dimensione delle LDL rendendole meno aterogene. La loro efficacia è proporzionale alla dose assunta ed additiva rispetto agli omega 3 assunti con la dieta.^[8]

Sulla base dei dati di letteratura si potrebbe supporre quindi che l'associazione di queste sostanze possa avere un impatto globalmente positivo sul metabolismo lipidico (Figura 1). Il razionale di questo studio è la valutazione di tollerabilità ed effetti di un nutraceutico combinato contenente in una monodose tutte queste sostanze sull'assetto lipidico.

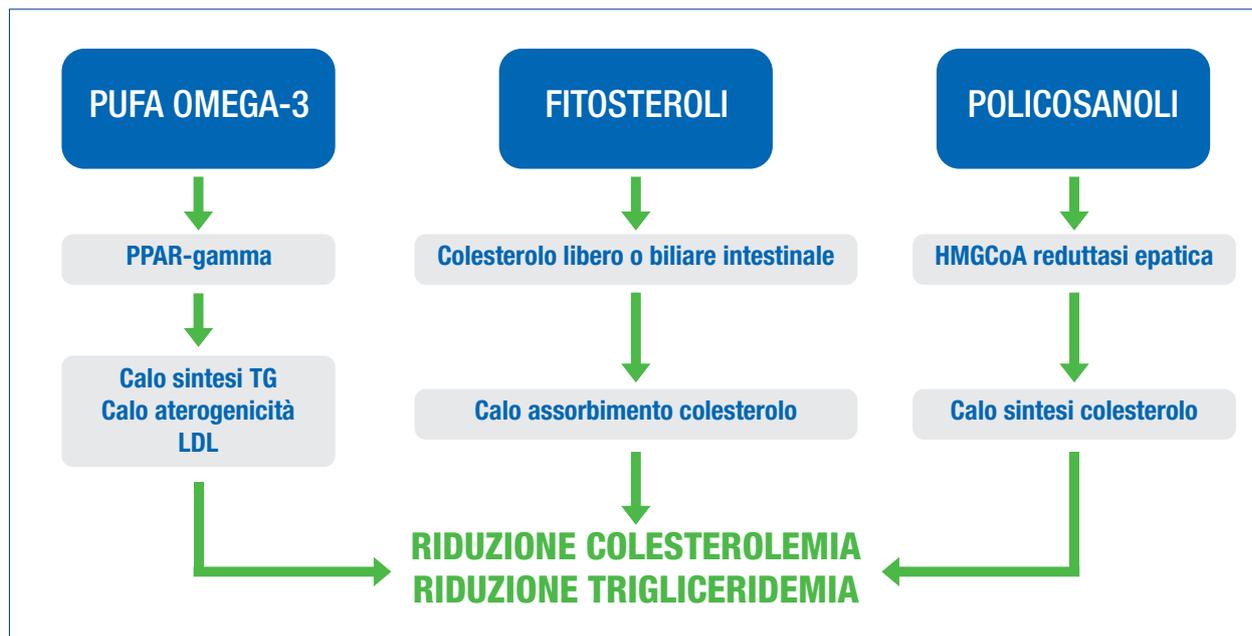


Figura 1 – Effetto previsto dal trattamento combinato con nutraceutici senza azione statino-simile

Metodi

Al fine di valutare l'efficacia e sicurezza di impiego di un nutraceutico non contenente sostanze statino-simili, è stato condotto uno studio clinico pilota, in aperto, in condizioni "real life" su 40 adulti con colesterolemia LDL subottimale in prevenzione primaria per malattie cardiovascolari arruolati presso l'Ambulatorio Dislipidemie e Aterosclerosi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna.

La condizione di "real life" è stata garantita in quanto i pazienti sono stati arruolati nel normale percorso assistenziale, mentre la prescrizione di integratori modulanti l'assetto lipidico è ormai uno standard del percorso terapeutico della nostra struttura prima di decidere se iniziare o meno terapia farmacologica.

Gli obiettivi principali dello studio sono stati la valutazione dell'impatto da parte del prodotto testato sulla colesterolemia LDL e su altre frazioni lipoproteiche (HDL, non-HDL, TG) a breve termine e la valutazione dell'eventuale impatto da parte del prodotto testato su parametri di funzionalità renale ed epatica e del CPK.

I criteri di arruolamento sono stati i seguenti:

- Pazienti in prevenzione primaria per malattie cardiovascolari.
- Età 18-70 anni.
- Livelli di colesterolemia totale e trigliceridemia subottimali: TC=200-250 mg/dL e TG=150-250 mg/dL.
- Disponibilità a seguire le regole della dieta mediterranea per tutta la durata dello studio.
- Ottenimento del consenso informato.

I criteri di esclusione sono stati invece i seguenti:

- Pazienti in prevenzione secondaria per malattie cardiovascolari o con rischio cardiovascolare stimato >20% a 10 anni.
- Obesità patologica (BMI>30 kg/m²).
- Assunzione di farmaci ipolipemizzanti o in grado di influenzare il metabolismo lipidico.
- Alterazioni della funzionalità tiroidea, epatica o renale, patologie muscolari, anche subcliniche.
- Ogni condizione medica o chirurgica che renda complessa o incostante l'adesione del paziente al protocollo dello studio.

I pazienti venivano arruolati nell'ambito della normale attività assistenziale e veniva suggerita una correzione delle abitudini alimentari per 14 giorni, per poi suggerire a tutti i pazienti di assumere un nutraceutico combinato contenente Fitosteroli 800 mg, Policosanoli 10 mg, Olio di pesce 400 mg, Tiamina 1,1 mg, alla dose di 2 cp/die (Fish Factor Col Forte[®], Avantgarde/SigmaTau, Pomezia, LT), una per pasto principale per 6 settimane.

Ad ogni visita sono stati raccolti i seguenti parametri:

- Variabili antropometriche: Peso/Altezza/Circonferenza vita.
- Pressione arteriosa sistolica misurata in orto- e clinostatismo (media di 3 misurazioni intervallate).
- Pressione arteriosa diastolica misurata in orto- e clinostatismo (media di 3 misurazioni intervallate).
- Pressione media e di polso (derivate dalle precedenti).
- Assetto lipidico (colesterolemia totale, colesterolemia LDL, colesterolemia HDL, colesterolemia non HDL, trigliceridemia, rapporti di rischio).
- Glicemia basale.
- Parametri di sicurezza: Creatininemia, Transaminasi, CPK.
- Valutazione qualitativa della dieta al basale e in corso di trattamento.
- Tollerabilità e accettabilità del prodotto testato.

I parametri ematochimici sono stati dosati con metodica standardizzata^[9] presso il laboratorio lipidologico del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna.

I dati raccolti sono stati informatizzati e codificati in un apposito database. Sono quindi state condotte le seguenti analisi statistiche con l'aiuto del software SPSS 21.0, versione per Windows:

- Analisi descrittiva completa di tutti i parametri studiati: media, moda, mediana, deviazione standard, errore standard della media, intervalli di confidenza al 95%, test di normalità
- Analisi inferenziale per campioni appaiati

Un livello di significatività di $p < 0.05$ è stato considerato accettabile per tutti i test condotti.

Risultati

Le caratteristiche clinico-laboratoristiche al basale dei soggetti arruolati nello studio sono riassunte in tabella 1. Sono stati arruolati rispettivamente 19 uomini e 21 donne, con simile distribuzione per età e livelli di colesterolemia totale e trigliceridemia ($p > 0.05$). Tutti i pazienti arruolati hanno concluso lo studio. Nella fase iniziale i pazienti arruolati hanno migliorato le loro abitudini alimentari in funzione dei suggerimenti generali forniti per poi mantenere una dieta globalmente equilibrata nel corso dello studio. La compliance media, calcolata sulla base del numero di perle saltate per 4 settimane di trattamento è stata del 92%. Durante lo studio non sono stati riscontrati eventi avversi severi.

Tabella 1 – Caratteristiche cliniche e laboratoristiche al basale dei soggetti arruolati nello studio (parametri espressi come media e deviazione standard).

| | Media | DS |
|-----------------------------|-------|-----|
| Età (anni) | 49 | 5 |
| Colesterolo totale (mg/dL) | 228 | 12 |
| Peso (kg) | 79 | 8 |
| Colesterolo LDL (mg/dL) | 145 | 11 |
| Circonferenza vita (cm) | 94 | 5 |
| Trigliceridi (mg/dL) | 209 | 16 |
| Pressione sistolica (mmHg) | 135 | 7 |
| Colesterolo HDL (mg/dL) | 41 | 3 |
| Pressione diastolica (mmHg) | 81 | 3 |
| Colesterolo Non HDL (mg/dL) | 187 | 13 |
| Pressione di polso (mmHg) | 54 | 5 |
| GOT (U/L) | 22 | 7 |
| Pressione media (mmHg) | 96 | 6 |
| GPT (U/L) | 21 | 6 |
| Frequenza cardiaca (bpm) | 70 | 6 |
| Creatinina (mg/dL) | 0.9 | 0.1 |
| Glicemia a digiuno (mg/dL) | 87 | 4 |
| CPK (U/L) | 134 | 16 |

8 pazienti hanno lamentato un leggero retrogusto di pesce, 5 pazienti difficoltà alla deglutizione delle perle.

Tuttavia il prodotto è stato globalmente giudicato come tollerabile ed accettabile con una valutazione media soggettiva di 9/10 e 8/10.

Durante lo studio non è stata osservata nessuna variazione significativa per quanto riguarda peso corporeo, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, glicemia a digiuno, livelli di

transaminasi epatiche, creatinina, funzionalità renale e CPK ($p > 0.05$). La colesterolemia totale (Figura 2), la trigliceridemia (Figura 3), la colesterolemia LDL (Figura 4) e non-HDL (Figura 5) si sono tutte ridotte in modo significativo rispetto al basale dopo trattamento con il nutraceutico testato associato ad una dieta globalmente bilanciata ($p < 0.05$). La colesterolemia HDL è aumentata mediamente di 1 mg/dL, ma in modo non statisticamente significativo.

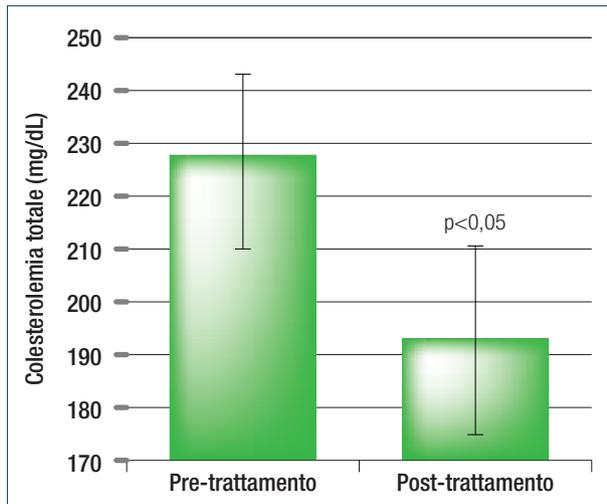


Figura 2 – Effetto del nutraceutico combinato sui livelli di colesterolemia totale

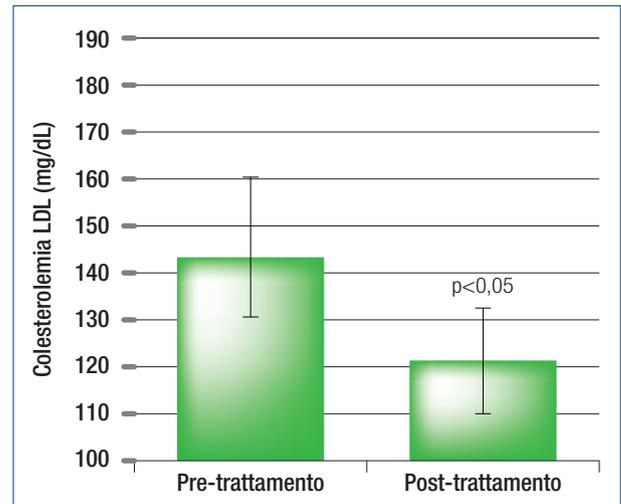


Figura 4 – Effetto del nutraceutico combinato sui livelli di colesterolemia LDL

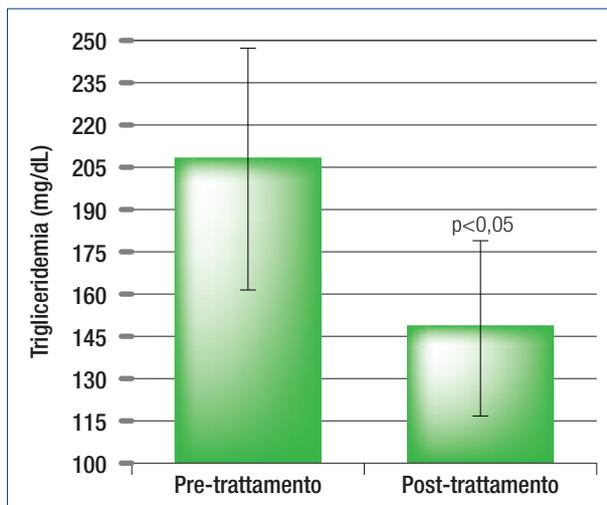


Figura 3 – Effetto del nutraceutico combinato sui livelli di trigliceridemia

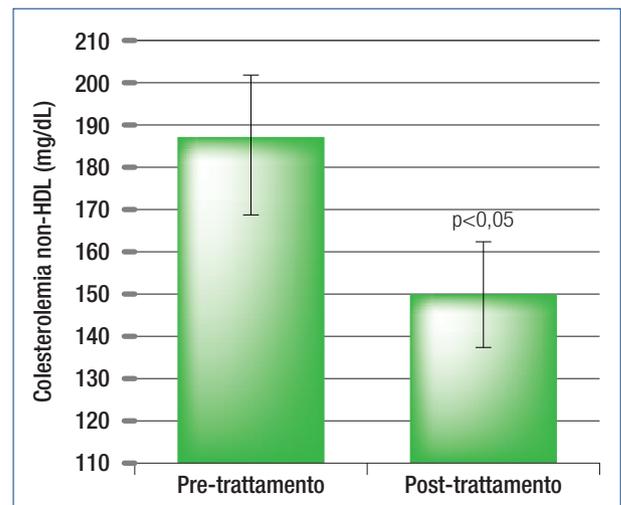


Figura 5 – Effetto del nutraceutico combinato sui livelli di colesterolemia non-HDL

Discussione

Le patologie cardiovascolari su base ateromastica rappresentano ancora la prima causa potenzialmente reversibile di morbidità, invalidità e mortalità nei paesi occidentali e, fra questi, in Italia. Il primo approccio alla prevenzione delle patologie cardiovascolari deve essere basato sulla modifica delle abitudini alimentari e più in generale dello stile di vita, mantenendo un peso forma adeguato ad età e sesso, aumentando l'attività fisica, ed evitando l'esposizione attiva e passiva al fumo di sigaretta.^[10,11] In particolare, per quanto riguarda la dieta, è necessario evitare sovraccarichi calorici, assumere carboidrati a basso indice glicemico, evitare le carni lavorate e conservate e consumare abbondanti quantità di vegetali (più verdura che frutta).^[12]

Per la gestione delle dislipidemie, le linee guida della società europea di cardiologia (ESC) e la società europea dell'aterosclerosi (EAS) suggeriscono inoltre di associare alle modificazioni terapeutiche dello stile di vita l'impiego di nutraceutici farmacologicamente attivi, come i fitosteroli e gli acidi grassi polinsaturi della serie omega 3.^[13]

Il nutraceutico composito testato, non contenente sostanze ad azione statino-simile, ha dimostrato di modulare positivamente il metabolismo lipidico, inducendo parallelamente una riduzione dei livelli plasmatici di colesterolemia totale e trigliceridemia. In particolare, si sono ridotte anche le frazioni LDL e non-HDL, agendo quindi il prodotto su di una serie di

parametri lipidici associati ad aumento del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari.^[14] Da un punto di vista quantitativo la colesterolemia totale si è ridotta del 16% così come la colesterolemia LDL. La trigliceridemia si è ridotta del 29%, mentre la colesterolemia non-HDL del 29%. Questo effetto sulla colesterolemia non-HDL potrebbe avere ripercussioni importanti (se mantenuto nel tempo), perché tale parametro è stato recentemente considerato il più affidabile per la stima del rischio cardiovascolare nei pazienti con dislipidemia mista.^[15] Inoltre il prodotto ha mostrato un'ottima tollerabilità ed un'accettabilità praticamente totale da parte dei pazienti che hanno mostrato una *compliance* al trattamento molto elevata. La tollerabilità di un trattamento ipolipemizzante, ed in ogni caso di qualunque terapia finalizzata alla riduzione del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria, è un fattore essenziale per un approccio efficace alla prevenzione perché il trattamento necessita di lunga durata, se non *life-time*.^[16] Questo studio ha ovviamente molte limitazioni, *in primis* quella di non essere un trial in doppio cieco, e di avere un *follow-up* dei pazienti relativamente breve. Tuttavia la finalità di questo studio era principalmente quella di voler essere rappresentativo di una condizione di prescrizione in "*real life*", ove usualmente la prescrizione dei nutraceutici ipolipemizzanti avviene in prima battuta associata a suggerimenti dietetici con valutazione dell'efficacia a breve termine, anche per motivare il paziente alla prosecuzione del trattamento suggerito.

Bibliografia

- 1 Cicero AF, Colletti A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine*. 2015 Dec 11. pii: S0944-7113(15)00361-X. doi: 10.1016/j.phymed.2015.11.009.
- 2 Philibert C, Bres V, Jean-Pastor MJ, Guy C, Lebrun-Vignes B, Robin P, Pinzani V, Hillaire-Buys D. Red Yeast Rice Induced Muscular Injuries: Analysis of French Pharmacovigilance Database and Literature Review. *Therapie*. 2015 Oct 16. [Epub ahead of print]
- 3 Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, Koks CH, Gerdes VE. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015 Jun;240(2):415-23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004.
- 4 Cicero AF, Ferroni A, Ertek S. Tolerability and safety of commonly used dietary supplements and nutraceuticals with lipid-lowering effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(5):753-66.
- 5 Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytomedicine*. 2015 Nov 10. pii: S0944-7113(15)00330-X. doi: 10.1016/j.phymed.2015.10.011.
- 6 Gylling H, Simonen P. Phytosterols, Phytostanols, and Lipoprotein Metabolism. *Nutrients*. 2015 Sep 17;7(9):7965-77. doi: 10.3390/nu7095374.
- 7 Varady KA, Wang Y, Jones PJ. Role of policosanols in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Nutr Rev*. 2003 Nov;61(11):376-83.
- 8 Cicero AF, Reggi A, Parini A, Borghi C. Application of polyunsaturated fatty acids in internal medicine: beyond the established cardiovascular effects. *Arch Med Sci*. 2012 Nov 9;8(5):784-93.

- 9 Cicero AF, Rosticci M, Parini A, Morbini M, Urso R, Grandi E, Borghi C. Short-term effects of a combined nutraceutical of insulin-sensitivity, lipid level and indexes of liver steatosis: a double-blind, randomized, cross-over clinical trial. *Nutr J*. 2015 Mar 28;14:30. doi: 10.1186/s12937-015-0019-y.
- 10 Hendrani AD, Adesiyun T, Quispe R, Jones SR, Stone NJ, Blumenthal RS, Martin SS. Dyslipidemia management in primary prevention of cardiovascular disease: Current guidelines and strategies. *World J Cardiol*. 2016 Feb 26;8(2):201-10. doi: 10.4330/wjc.v8.i2.201.
- 11 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 May 23. pii: ehw106. [Epub ahead of print]
- 12 Millen BE, Abrams S, Adams-Campbell L, Anderson CA, Brenna JT, Campbell WW, Clinton S, Hu F, Nelson M, Neuhouser ML, Perez-Escamilla R, Siega-Riz AM, Story M, Lichtenstein AH. The 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee Scientific Report: Development and Major Conclusions. *Adv Nutr*. 2016 May 16;7(3):438-44. doi: 10.3945/an.116.012120.
- 13 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158.
- 14 Niiranen TJ, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease: recent novel outlooks on risk factors and clinical approaches. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016 Apr 25:1-15. [Epub ahead of print]
- 15 Verbeek R, Hovingh GK, Boekholdt SM. Non-high-density lipoprotein cholesterol: current status as cardiovascular marker. *Curr Opin Lipidol*. 2015 Dec;26(6):502-10. doi: 10.1097/MOL.0000000000000237.
- 16 Leening MJ, Berry JD, Allen NB. Lifetime Perspectives on Primary Prevention of atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1449-50. doi: 10.1001/jama.2016.1654.

