

CONSENSUS EDITORIALE

Gestione integrata del paziente con colesterolemia subottimale: i nutraceutici evoluti

A cura del Board Scientifico Nazionale

Marcello Acquaviva¹, Fabio L. Albini², Arrigo F.G. Cicero³, Egidio Imbalzano⁴, Luigi Marino⁵, Alberto Mazza⁶, Andrea Sala⁷, Giuliano Tocci⁸, Salvatore Tummineri⁹

¹ Medico di medicina generale, Andria (BT)

² Responsabile Ambulatorio Ipertensione e Protezione Cardiovascolare Milano Nord accreditato SIIA. Specialista in Cardiologia e Medicina interna

³ Professore Associato di Scienze Dietetiche applicate, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Presidente Società Italiana di Nutraceutica

⁴ Professore Associato di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

⁵ Cardiocirurgo, Direttore di "Cardiopoint", Pozzuoli (NA)

⁶ Direttore UOC Medicina Interna, Centro Ipertensione di Eccellenza Europea ESH, Azienda ULSS 5 Polesana - Ospedale di Adria (RO)

⁷ Medico Specialista in Cardiologia, Torino

⁸ Professore Associato in Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

⁹ Medico Specialista in Cardiologia, Siracusa

L'efficace gestione dell'ipercolesterolemia riveste un ruolo cruciale nella prevenzione cardiovascolare. Alla luce delle potenziali problematiche di intolleranza legate alle terapie convenzionali, si è progressivamente sviluppato un approccio innovativo basato sull'impiego di nutraceutici. Questo studio si propone di valutare l'impatto e l'efficacia dell'integratore "Colenorm Plus Colesterolo" su 238 pazienti affetti da ipercolesterolemia, monitorati attentamente per un periodo di 8 settimane.

Abstract

L'ipercolesterolemia è una delle principali cause della manifestazione di malattie cardiovascolari, e la diminuzione dei livelli di colesterolo LDL è correlata alla diminuzione della loro insorgenza. Le terapie farmacologiche attualmente prescritte possono causare intolleranza e rifiuto da parte dei pazienti di proseguire la terapia. Molecole di origine alimentare, come la monacolina K, il coenzima Q10, e i tocoferoli/tocotrienoli, sono in grado di ridurre il livello di colesterolo LDL, e sono ben tollerate. Dalla combinazione tra queste molecole nasce "Colenorm Plus

Colesterolo", prodotto nutraceutico la cui formulazione rende facilmente assorbibili dall'organismo questi tre principi attivi. Lo studio presentato ha valutato l'effetto di "Colenorm Plus Colesterolo" nella riduzione del colesterolo LDL in 238 soggetti con ipercolesterolemia, per un periodo di 8 settimane. I risultati hanno evidenziato la significativa diminuzione del livello di colesterolo LDL e colesterolo totale nei soggetti trattati, confrontando i dati raccolti all'inizio e alla fine del trattamento.

Parole chiave: LDL-C; monacolina K; coenzima Q10; tocoferoli; tocotrienoli; ipercolesterolemia.

Introduzione

L'ipercolesterolemia e, in particolare, un alto livello di colesterolo LDL-C, sono tra i principali fattori di rischio associati all'insorgenza di malattie cardiovascolari. È stato stimato che 2,6 milioni di decessi all'anno nel mondo siano causati esclusivamente dall'ipercolesterolemia e, inoltre, la disabilità causata dalle malattie cardiovascolari comporta un pesante onere per i sistemi sanitari (1,2). Le linee guida raccomandano di mantenere uno stile di vita sano (evitare fumo di tabacco, praticare regolarmente esercizio fisico, seguire una dieta equilibrata), livelli ottimali di colesterolo totale <200 mg/dL, di pressione sanguigna <120/80 mm Hg, di livelli di glucosio <100 mg/dL, e un indice di massa corporea (BMI) <25 kg/m² (3). Tuttavia, meno del 5% della popolazione mantiene tutti i parametri a questi livelli in età adulta (4).

Il raggiungimento del livello ottimale di LDL-C è un importante obiettivo per ridurre il rischio cardiovascolare. Dati in letteratura hanno dimostrato che ogni riduzione di 1 mmol/L del livello di LDL-C riduce il rischio di mortalità cardiovascolare del 15% (5). La terapia farmacologica prevede la somministrazione delle statine, che, però, causa l'insorgere di intolleranza nel 10% dei pazienti trattati (1), provocando reticenza nella prosecuzione del trattamento. Di conseguenza, grande attenzione è posta sui singoli componenti dietetici o composti naturali in grado di diminuire il livello di LDL-C. Tra le molecole attive che hanno mostrato evidenze nella riduzione dei livelli di colesterolo si annoverano: la monacolina K, il coenzima Q10 (CoQ10), e i tocoferoli/tocotrienoli.

La monacolina K, derivante dall'estratto di riso rosso fermentato, è in grado di diminuire il livello di LDL-C del 15-25% in 6-8 settimane (6). La molecola agisce inibendo l'enzima 3-idrossi-3 metil-glutaril-CoA reduttasi, enzima chiave nella sintesi del colesterolo, lo stesso target delle statine. La monacolina K ha una struttura chimica identica alla lovastatina, ma la sua biodisponibilità orale ed efficacia risultano significativamente maggiori (7). Tale similitudine, però, abbassa il dosaggio della monacolina K ad un massimo di 3 mg/die (8).

Il CoQ10 è un cofattore presente nelle membrane mitocondriali. Svolge un ruolo essenziale nella sintesi di energia sottoforma di ATP e, per questo motivo, si trova in concentrazioni più elevate nei tessuti ad alta attività metabolica, come cuore, reni, fegato e muscoli (9). Il CoQ10 può essere ricavato dalla dieta; in particolare, i pesci grassi (salmone, sardine e tonno),

L'integratore "Colenorm Plus Colesterolo" ha dimostrato la sua efficacia nel ridurre i livelli di LDL-C di circa il 17% in un trial clinico controllato randomizzato che ha coinvolto 40 pazienti con ipercolesterolemia (13).

la soia, gli spinaci e le noci contengono alti livelli di questo cofattore. Dati in letteratura hanno evidenziato come la sua integrazione per via esogena possa diminuire il livello di LDL-C, e sia coadiuvante nel trattamento delle malattie cardiovascolari, e dei fattori di rischio ad esse associate (10).

I tocoferoli e i tocotrienoli, appartenenti al gruppo delle vitamine E, sono molecole contenute nella frazione oleosa di noci e semi oleosi (11). Hanno proprietà antiossidanti e sono anch'essi capaci di ridurre i livelli di LDL-C (12).

L'integratore "Colenorm Plus Colesterolo" deriva dall'unione di queste tre molecole, e può essere utilizzato per la cura dell'ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, e delle malattie cardiovascolari. La biodisponibilità di questi principi attivi è aumentata grazie alla loro combinazione con sostanze emulsionanti che ne aumentano l'assorbimento nel tratto gastrointestinale. In precedenza, era stata dimostrata l'efficacia di "Colenorm Plus Colesterolo" nel diminuire i livelli di LDL-C di circa il 17% su un campione rappresentativo di 40 pazienti ipercolesterolemici, rispetto al gruppo di controllo non sottoposto al trattamento (13). Il presente studio ha l'obiettivo di confermare l'efficacia e la tollerabilità a breve termine di "Colenorm Plus Colesterolo". A tal fine, l'integratore è stato testato su 238 soggetti con colesterolemia subottimale, un campione più ampio del precedente, in associazione a consigli dietetici standard per un'alimentazione equilibrata.

Materiali e Metodi

Disegno dello studio e criteri di inclusione

Per lo svolgimento dello studio sono stati arruolati 238 individui con colesterolemia subottimale. Il protocollo di studio ha previsto l'assunzione di "Colenorm Plus Colesterolo" in combinazione a consigli dietetici, ed è stato applicato per un periodo di 56 giorni. Sono stati raccolti i valori relativi a età, peso, altezza, e circonferenza vita, la pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) degli individui coinvolti nella valutazione all'inizio dello studio. Durante il trattamento sono stati valutati i seguenti para-

metri: colesterolo totale, colesterolo HDL, e trigliceridi; livelli di LDL-C e non HDL-C; glicemia a digiuno; livelli di transaminasi glutammico ossalacetica (GOT) e glutammico piruvica (GPT), e creatininfosfochinasi (CPK). Infine, sono stati considerati i risultati della Scala Analogica VAS (Visual Analogic Scale) per l'accettabilità e la tollerabilità del trattamento da parte dei soggetti arruolati. Le misurazioni dei parametri fisiologici sono state effettuate all'inizio dello studio (T0) e alla sua conclusione dopo 56 giorni (T2). La valutazione statistica dei risultati è stata tramite t-test a due code utilizzando il programma GraphPad Prism.

I criteri di inclusione nello studio sono stati i seguenti: aver ricevuto indicazione del nutraceutico per la pratica clinica, da utilizzare nella prevenzione primaria della malattia cardiovascolare; un rischio SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) <10%; non indicazione e reticenza all'uso di statine; terapia farmacologica in atto stabilmente da almeno 3 mesi; eutiroidismo diagnosticato; livello di LDL-C tra 115 e 160 mg/dL, e di trigliceridi <400 mg/dL; BMI <35 kg/m².

Risultati

Per ciascuno dei 238 soggetti con ipercolesterolemia coinvolti nello studio sono state riportate età, altezza, peso, circonferenza della vita, e BMI all'inizio del trattamento. L'età media era di 53 anni (53,79±11,39), con valori medi di PAS e PAD di 132,0±13,81 mmHg e 78,08±9,29 mmHg, rispettivamente. Inoltre, gli individui arruolati erano mediamente in sovrappeso, con un BMI medio di 26,47±3,75 kg/m² (Tabella 1).

Per la valutazione dell'effetto di "Colenorm Plus Colesterolo" durante il periodo di trattamento di 56 giorni, sono stati analizzati i seguenti parametri di laboratorio: colesterolo totale, livello di colesterolo HDL, non HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, e glicemia a digiuno. In aggiunta, si sono misurati i livelli di GPT, GOT, e CPK. All'inizio del trattamento (T0) i pazienti mostravano un livello medio di colesterolo totale pari a 222±21,10 mg/dL, oltre il livello indicato dalle linee guida come ottimale. Dopo 56 giorni di trattamento con "Colenorm Plus Colesterolo" è stata rilevata una diminuzione statisticamente significativa del livello di colesterolo totale del 16% (T0: 222±21,10 mg/dL vs T2: 186,7±24,05 mg/dL, p<0,0001), e del 18,36% per il colesterolo LDL-C (T0: 143,3±16,6 mg/dL vs T2: 117±20,1, mg/dL, p<0,0001). Inoltre, alla conclusione dello studio è stata osservata una signifi-

Caratteristiche fisiche e fisiologiche dei soggetti arruolati nello studio all'inizio (T0) e alla conclusione (T2 = 56 gg)

	T0	T2
Peso	76,51 ± 12,47	75,48 ± 12,04
Età	53,79 ± 11,39	
Circonferenza vita (cm)	92,71 ± 13,45	91,79 ± 13,26
BMI (kg/m ²)	26,47 ± 3,750	26,13 ± 3,705
PAD (mmHg)	78,08 ± 9,290	76,02 ± 8,584
PAS (mmHg)	132,0 ± 13,81	127,9 ± 11,94

nd: non disponibile; BMI: body mass index; PAD: pressione arteriosa diastolica; PAS: pressione arteriosa sistolica.

Tabella 1

Variazione dei parametri selezionati nello studio durante il periodo di trattamento

	T0	T2
Colesterolo totale (mg/dL)	222±21,10	186,7±24,05*
HDL-C (mg/dL)	52,57±15,59	47,64±12,27
Trigliceridi (mg/dL)	135,9±51,98	123±48,21*
LDL-C (mg/dL)	143,3±16,6	117±20,1*
Non HDL-C (mg/dL)	170,2±18,19	140,1±20,85*
Glicemia (U/L)	93,21±14,93	91,7±10,9
GOT (U/L)	24,44±9,96	24,53±9,18
GPT (U/L)	25,42±12,32	25,42±11,27
CPK (U/L)	100,7±59,73	104,1±51,05
VAS accettabilità	7,097±3,090	6,902±3,147
VAS tollerabilità (T2)	nd	6,984±3,175

* p<0,0001.

GOT: glutammico ossalacetico transaminasi; GPT: glutammico piruvato transaminasi; CPK: creatininfosfochinasi; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

Tabella 2

tiva riduzione del colesterolo non HDL pari al 17,7% (T0: 170,2±18,19 mg/dL vs T2: 140,1±20,85 mg/dL, p<0,0001) (Tabella 2 e Figura 1). Durante i 56 giorni di studio non sono state rilevate variazioni nei livelli dei parametri epatici di GOT, GPT e CPK (Tabella 2).

**Principali parametri fisiologici valutati nello studio:
la variazione dopo trattamento è statisticamente significativa**

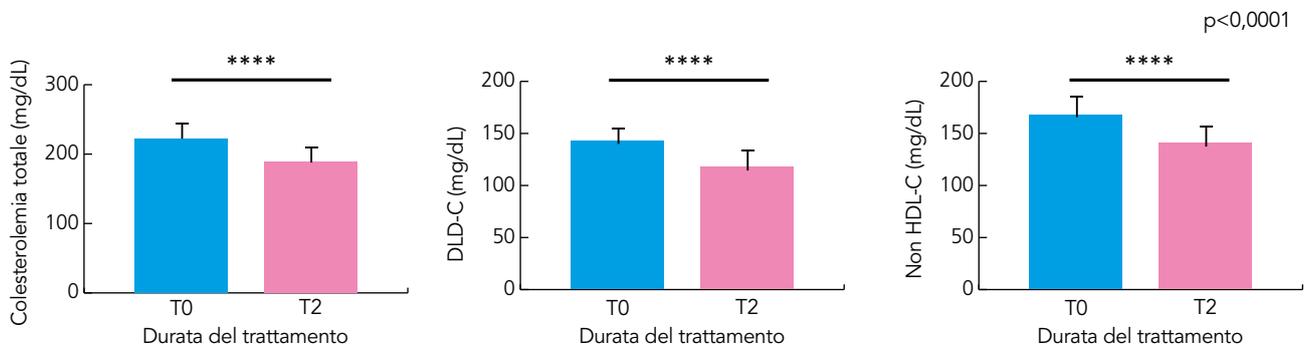


Figura 1

Discussione

Il presente studio ha valutato l'effetto della somministrazione dell'integratore "Colenorm Plus Colesterolo" sulla diminuzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL-C, in particolare. I principi attivi che compongono il prodotto oggetto dello studio sono la monacolina K, il CoQ10, i tocoferoli e tocotrienoli, il cui impiego si è già dimostrato efficace nella gestione dell'ipercolesterolemia, una delle principali cause dell'insorgenza delle malattie cardiovascolari. Lo studio, della durata di 56 giorni, è stato effettuato su un campione di 238 soggetti con livelli subottimali di LDL-C (compreso tra 115 e 160 mg/dL), e di colesterolo totale (> 200 mg/dL) ad inizio trattamento.

I risultati raccolti evidenziano come la somministrazione di "Colenorm Plus Colesterolo" sia stata significativamente efficace nel ridurre del 18% il livello di LDL-C, con una diminuzione importante sia del livello di colesterolo totale, che del livello di colesterolo non HDL (16% e 17%, rispettivamente). Inoltre, il trattamento è stato mediamente ben tollerato dai soggetti sottoposti al trattamento (VAS = 6,984±3,175).

Poiché gli individui coinvolti avevano seguito i medesimi consigli per una dieta equilibrata durante lo studio, e presentavano gli stessi parametri fisici e fisiologici definiti dai criteri di inclusione, è logico ricondurre l'effetto osservato sulla diminuzione del colesterolo all'assunzione di "Colenorm Plus Colesterolo". Tuttavia, lo studio manca di un gruppo di controllo e

della distinzione tra maschio e femmina nei soggetti arruolati nello studio.

Lo studio presentato ha confermato l'efficacia significativa di "Colenorm Plus Colesterolo" nella gestione dell'ipercolesterolemia. Ulteriori studi saranno necessari per valutare i limiti sopra riportati, estendendo il periodo di osservazione, e osservando l'esito del trattamento anche su individui sottoposti a regime dietetico indipendente.

Bibliografia

1. Osadnik T, Gołowski M, Lewandowski P, Morze J, Osadnik K, Pawlas N, et al. A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid profile in adults. *Pharmacol Res.* settembre 2022;183:106402.
2. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs.* 1 agosto 2016;76(12):1175-90.
3. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Clemons AM, Jacobs DR, Allen NB, et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol.* dicembre 2021;6(12):1406-13.
4. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 26 gennaio 2012;366(4):321-9.
5. Khan SU, Michos ED. Cardiovascular mortality after intensive LDL-Cholesterol lowering: Does baseline LDL-Cholesterol really matter? *Am J Prev Cardiol.* marzo 2020;1:100013.
6. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15(3):192-9.

7. Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm.* 28 febbraio 2013;444(1-2):18-24.
8. EUR-Lex - 32022R0860 - EN - EUR-Lex [Internet]. [citato 7 novembre 2023]. Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/860/oj>
9. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19(2):574-94.
10. Testai L, Martelli A, Flori L, Cicero AFG, Colletti A. Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. *Nutrients.* 17 maggio 2021;13(5):1697.
11. Szewczyk K, Chojnacka A, Górnicka M. Tocopherols and Tocotrienols-Bioactive Dietary Compounds; What Is Certain, What Is Doubt? *Int J Mol Sci.* 9 giugno 2021;22(12):6222.
12. Shahidi F, de Camargo AC. Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. *Int J Mol Sci.* 20 ottobre 2016;17(10):1745.
13. Fogacci F, Fratter A, Giovannini M, Grandi E, Cicero AFG. Effect of 8-week supplementation with the new "Colenorm Plus Colesterolo" formulation in mildly healthy hypercholesterolemic subjects vs. untreated control subjects. *Pharmanutrition and Functional Foods.* Numero 4 - Dicembre 2022 [Internet]. [citato 8 novembre 2023]. Disponibile su: <https://www.pharmanutritionandfunctionalfoods.com/recipes/numero-4-dicembre-2022/>