

ALIMENTI FUNZIONALI E NUTRACEUTICI, LA TERZA VIA PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA E DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA

COLESTEROLEMIA ED IPERTRIGLICERIDEMIA RAPPRESENTANO IMPORTANTI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE. LA DIETA MEDITERRANEA RAPPRESENTA IL PRIMO INTERVENTO TERAPEUTICO A CUI, NEI SOGGETTI A RISCHIO CARDIOVASCOLARE MEDIO-ALTO, VA AFFIANCATA LA TERAPIA CON STATINE, FARMACI IN GRADO DI RIDURRE L'INCIDENZA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI DEL 25-30%. TALE BENEFICIO SI OTTIENE PERÒ SOLO NEL CASO IN CUI LA PROLUNGATA RIDUZIONE DEI PARAMETRI LIPIDICI SI PROTRAGGA NEL TEMPO. PERTANTO, PRIMA DI INTRAPRENDERE UNA TERAPIA FARMACOLOGICA CRONICO-CONTINUATIVA, IN QUEI PAZIENTI A RISCHIO CARDIOVASCOLARE MEDIO-BASSO, SI PUÒ RICORRERE AL TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO A BASE DI ALIMENTI FUNZIONALI O DI NUTRACEUTICI. TRA L'ALTRO, ALCUNI DI ESSI, COME IL RISO ROSSO FERMENTATO E GLI OMEGA-3, IN STUDI A LUNGO TERMINE HANNO DIMOSTRATO DI RIDURRE GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI

Al pari delle altre alterazioni metaboliche, anche per l'ipercolesterolemia (colesterolo-LDL >160 mg/dL) e l'ipertrigliceridemia (trigliceridi >200 mg/dL) un'alimentazione ipocalorica-ipolipidica (sostanzialmente, la nostra cara dieta mediterranea) rappresenta il primo, fondamentale intervento terapeutico. Quando ciò non risulti sufficiente, in quei pazienti considerati ad alto rischio cardiovascolare, in quanto in prevenzione secondaria (vale a dire in pazienti in cui si è già avuto un episodio di angina pectoris o un infarto del miocardio o un ictus cerebrale) oppure in quanto sofferenti di diabete o perché portatori di un'ipercolesterolemia e/o un'ipertrigliceridemia severa, è necessario ricorrere alla terapia farmacologica. A tal riguardo, i farmaci a nostra disposizione e, in modo particolare, le statine, sono in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari del 25-30% [1]. Tale beneficio si ottiene però solo nel caso in cui

la prolungata riduzione dei parametri lipidici si protragga nel tempo. In altri termini, come per il diabete o per l'ipertensione arteriosa, anche per le iperlipemie la terapia deve essere cronico-continuativa. Pertanto, prima di intraprendere una terapia farmacologica che duri tutta la vita, in quei pazienti che, in prevenzione primaria (cioè ancora esenti da eventi cardiovascolari) e senza altri fattori di rischio cardiovascolare, presentino valori lipidici considerati moderatamente elevati, è preferibile valutare l'opportunità di un trattamento *nutraceutico*, termine che ingloba sia gli alimenti funzionali che le vere e proprie sostanze nutraceutiche.

Alimenti funzionali e nutraceutici

Con il primo termine vengono indicati i cibi ricchi o artificialmente arricchiti di sostanze naturali (per lo più vegetali) con proprietà salutistiche e azioni farmacologiche dimostrate,

come, ad esempio, gli alimenti contenenti fibre, fitosteroli (Fig. 1), acidi grassi omega-3 (Fig. 2), proteine della soia. Con i secondi vengono indicate quelle sostanze di estrazione naturale (per lo più vegetale) con azioni farmacologiche dimostrate, come, ad esempio, il bergamotto, la berberina, le monacoline, i policosanoli e, ancora, gli omega-3 [2]. Quindi, non è corretto chiamarli integratori, perché con questo termine dobbiamo intendere sostanze come i sali minerali o le vitamine che normalmente sono già incluse nella dieta, ma la cui supplementazione può avere ruolo di integrazione di carenze o di situazioni in cui c'è bisogno di una loro maggiore quota.

Il razionale dell'impiego di tali sostanze nasce dalle loro peculiari azioni sul metabolismo lipidico. Infatti, se, ad esempio, le fibre (in modo particolare quelle viscoso e idrosolubili come glucomannani, psyllium) e i fitosteroli agiscono riducendo l'assorbimento

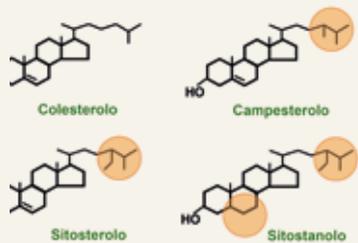


Fig. 1

I fitosteroli sono simili al colesterolo per cui, nell'intestino, venendo assorbiti al suo posto, ne riducono l'assorbimento di circa il 40%

- Acido α -linolenico (ALA) $18:3\omega-3$ (18 atomi di carbonio, 3 doppi legami, 3 atomi di carbonio compresi tra l'ultimo doppio legame e il gruppo metilico CH₃ finale)
- Acido eicosapentaenoico (EPA) $20:5\omega-3$
- Acido docosaeisenoico (DHA) $22:6\omega-3$



Fig. 2

Acidi grassi $\omega-3$

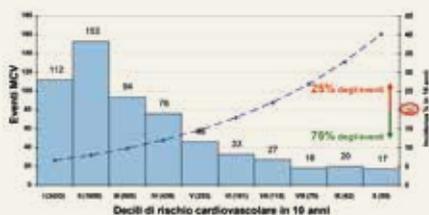


Fig. 3

Eventi cardiovascolari maggiori (barre) in relazione all'incidenza in 10 anni (curva tratteggiata) per decile di rischio malattie cardiovascolari (MCV); UOMINI 35-69 anni

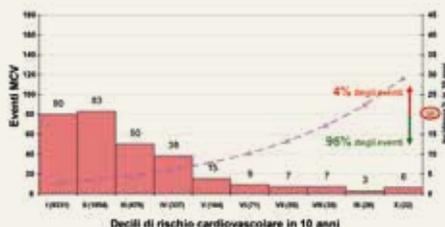


Fig. 4

Eventi cardiovascolari maggiori (barre) in relazione all'incidenza in 10 anni (curva tratteggiata) per decile di rischio malattie cardiovascolari (MCV); DONNE 35-69 anni

intestinale del colesterolo, il bergamotto, i policosanoli, le proteine della soia e, soprattutto, il riso rosso fermentato (i prodotti della fermentazione del riso operata dal *Monascus purpureus* contengono la monacolina, una statina) agiscono inibendo la sintesi epatica del colesterolo, mentre la berberina e, soprattutto, gli omega-3 agiscono inibendo la sintesi epatica dei trigliceridi. Tale approccio risulta non solo "naturale" e, quindi, di per sé generalmente ben tollerato e sicuro, ma anche efficace. In genere, l'azione ipocolesterolemizzante o ipotrigliceridemizzante degli alimenti funzionali o dei nutraceutici impiegati al giusto dosaggio, oscilla tra il 10 ed il 20%. Tra l'altro, alcuni di essi si prestano ad essere associati, per cui possono aumentare la loro efficacia [2].

La strategia che prevede l'impiego dei nutraceutici viene suggerita da autorevoli enti che si occupano di prevenzione cardiovascolare, come il NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III) o la Nutrition Foundation of Italy e dalle Linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) congiuntamente a quella Europea di Aterosclerosi (EAS) [3-5]. A tal proposito, interessanti appaiono i dati emersi dallo studio CHECK (Cholesterol and Health: Education, Control and Knowledge) condotto in Lombardia, che indicano come oltre il 50% della popolazione italiana che presenta livelli alterati di colesterolo possa rientrare nell'area del trattamento non farmacologico a base di dieta, alimenti funzionali e nutraceutici [6].

Prevenzione cardiovascolare

Tale approccio terapeutico può, quindi, rappresentare una valida strategia per ridurre il rischio cardiovascolare in quei pazienti a rischio non elevato, notoriamente non (adeguatamente) seguiti, in quanto un intervento farmacologico potrebbe apparire prematuro e/o eccessivo. Invece, i dati del "Progetto Cuore" ci suggeriscono che, se interveniamo solo sulle persone ad alto rischio, riduciamo effettivamente il rischio in questa fascia di popolazione, ma non la stragrande maggioranza degli eventi che si verifica nel resto della popolazione: gli uomini e le donne con un rischio uguale o superiore al 20% generano, rispettivamente, solo il 25% e il 4% degli eventi, mentre quelli con un rischio inferiore al 20% generano, rispettivamente il 75% e il 96% degli eventi (Fig. 3, 4) [7]. In altri ter-

mini, un basso rischio a cui è esposta tutta la popolazione produce in termini assoluti un danno maggiore di quello derivato da un rischio elevato al quale è esposto solo un piccolo gruppo di persone. Il razionale, quindi, di un intervento nutraceutico efficace è proprio quello di ridurre il livello del fattore di rischio evidenziato, con l'obiettivo finale di un sostanziale effetto preventivo sulla popolazione a rischio moderato o basso.

Limiti e precauzioni

I nutraceutici hanno un costo che è completamente a carico del paziente. Fanno eccezione gli acidi grassi omega-3 che, grazie a una serie di studi a lungo termine, primo fra tutti il GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), studio delle cardiologie italiane noto in tutto il mondo, hanno dimostrato un beneficio clinico, la riduzione degli eventi cardiovascolari (Fig. 5) [8, 9]. Ciò ha indotto il nostro Ministero della Salute a concedere, attraverso la cosiddetta Nota 13, la loro somministrazione gratuita in caso di ipertrigliceridemia familiare, iperlipemia familiare combinata, ipertrigliceridemia con insufficienza renale moderata e grave e, in prevenzione secondaria, in quei pazienti che hanno avuto un recente infarto del miocardio.

Un altro aspetto è quello riguardante le dosi che, talvolta, non corrispondono a quelle impiegate negli studi. Un esempio ci viene dai prodotti a base di omega-3 e di riso rosso fermentato, l'altro nutraceutico che, al pari degli omega-3, ha al suo attivo studi condotti a lungo termine e in cui si è ottenuta una riduzione statisticamente significativa degli eventi cardiovascolari (Fig. 6) [10]: essi si trovano in commercio a diverse concentrazioni che, purtroppo, talvolta, risultano inferiori a quelle studiate nei trial (ad esempio, il China Heart Study e il già citato GISSI) di cui riportano i risultati [8-10]. Da non sottovalutare, infine, anche l'aspetto riguardante le buone regole di fabbricazione e i controlli di qualità della materia prima proprie dei farmaci che non sempre sono garantite, ad esempio, dalle erboristerie. In conclusione, fatte ferme queste doverose precisazioni, ribadiamo che l'intervento terapeutico "naturale" può rappresentare, in pazienti selezionati e non a rischio elevato, ma pur sempre a rischio, un valido mezzo di prevenzione cardiovascolare (V. riquadro pagina successiva).

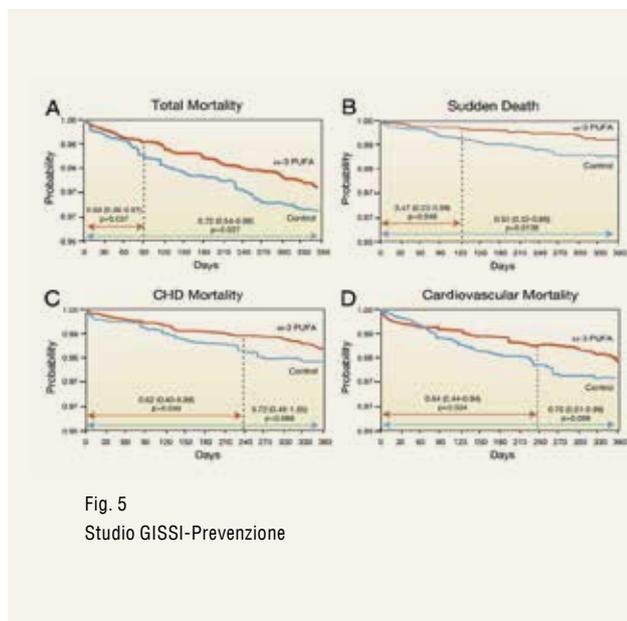


Fig. 5
Studio GISSI-Prevenzione

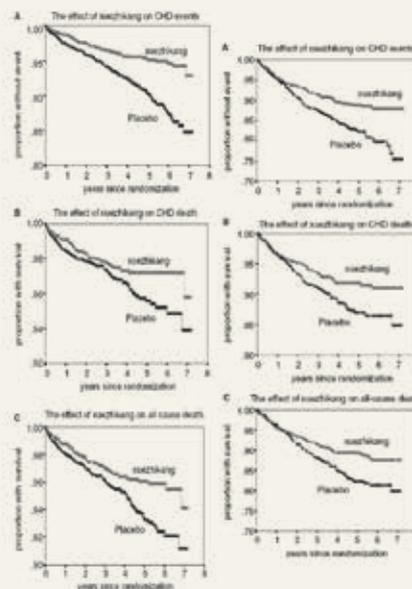


Fig. 6
China Coronary
Secondary
Prevention Study

BIBLIOGRAFIA

[1] C. Baigent *et al.*, *Lancet*, 2005, **366**, 1267.
 [2] R. Volpe, A.F.G. Cicero, Non pharmacological treatment of hypercholesterolemia, in *Recent Advances in Cardiology*, J. Milei, G. Ambrosio (Eds.), New Biomedical, New York, 2014, pp. 23-54.
 [3] National Cholesterol Expert Panel (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *Circulation*, 2002, **106**, 3143.
 [4] A. Poli *et al.*, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2008, **18**, S1.
 [5] European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (2012), The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2012, **19**(4), 585.
 [6] A. Poli *et al.*, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2010, **22**(4), 327.
 [7] S. Giampaoli, D. Vannuzzo e Gruppo di Ricerca del Progetto osservatorio Epidemiologico/Health Examination Survey, *G. It. Cardiol.*, 2014, **15**(4, Suppl. 1), 7S.
 [8] J. Delgado-Lista *et al.*, *Br. J. Nutr.*, 2012, **107**(2), S201.
 [9] F. Valagussa *et al.*, *Lancet*, 1999, **354**, 447.
 [10] Z. Lu *et al.*, *Am. J. Cardiol.*, 2008, **101**, 1689.

Possibili indicazioni del trattamento non farmacologico delle dislipidemie in prevenzione primaria

- Adulti con dislipidemia a rischio CV medio-basso
 - Bambini-ragazzi con dislipidemia a rischio per familiarità CV prematura
 - Donne con dislipidemia in età fertile (precauzioni con il riso rosso fermentato)
 - Adulti con dislipidemia intolleranti ai farmaci o che hanno timore degli effetti collaterali dei farmaci
 - Necessità di migliorare l'efficacia dei farmaci senza aumentarne dosaggio
 - Adulti che rifiutano l'idea di sentirsi malati
- Offrire una prevenzione a chi, pur non avendo un rischio elevato, è comunque a rischio*

ROBERTO VOLPE
 CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE, ROMA
 SOCIETÀ ITALIANA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE
 ROBERTO.VOLPE@CNR.IT

Functional Foods and Nutraceuticals, the Third Way for the Treatment of Hypercholesterolemia and Hypertriglyceridemia

Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia are major risk factors for the premature development of coronary heart diseases (CHD) and cardiovascular diseases (CVD). Many controlled studies undertaken with dietary or pharmacological interventions have demonstrated that reduced plasma levels of cholesterol and triglycerides result in a decreased incidence of cardiovascular (CV) events. Between the dietary and pharmacological treatment, the non-pharmacological treatment could be considered to be an important alternative for patients in primary prevention with mild-moderate hypercholesterolemia at low-moderate global risk of CVD. However, only some functional food and nutraceutical (i.e., soluble fibers, phytosterols, soy proteins, monacolines of red yeast rice, policosanols, berberine and omega-3 fatty acids) have shown be efficacious, safe and well tolerated, and some (monacolines and omega-3 fatty acids) have been largely studied in long-term randomized clinical trials showing a reduction of CV events (morbidity, mortality).