

Efficacia e sicurezza terapeutica di lievito rosso, policosanoli e tè verde associati alla dieta in 170 casi di ipercolesterolemia lieve e moderata



A. Botta¹, A. Belfiore², A. Colantuoni², M. Coscione³, N. Curcio⁴, B. Guida², E. Muscariello², G. Nasti², A. Pirone¹, R. Trio²
amodiobotta@libero.it

¹A.O.R.N. San Giuseppe Moscati, Avellino; ²Dipartimento di Neuroscienze e Comportamento - Area Funzionale di Dietologia, Università di Napoli, Federico II; ³P.O.S. Maria della Pietà Camilliani, Casoria (NA); ⁴Casa di Cura Meluccio, Pomigliano d'Arco (NA)

Parole chiave: Nutraceutica, Colesterolo, Obesità, Malattie Cardiovascolari

Keywords: Nutraceutical Agents, Cholesterol, Obesity, Cardiovascular Diseases

Il Giornale di AMD, 2015;18:81-84

Riassunto

Nonostante i notevoli progressi ottenuti negli ultimi decenni sul piano terapeutico, le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di mortalità nel nostro paese, in quanto responsabili del 44% dei decessi. L'impegno economico destinato ai farmaci del sistema cardiovascolare ammonta, secondo i dati del Ministero della salute, al 23,5% della spesa farmaceutica totale. Il 50% degli eventi cardiovascolari, secondo i dati del Progetto Cuore, possono attualmente essere evitati con una corretta strategia di prevenzione primaria e secondaria. Le alterazioni del profilo lipidico rappresentano una delle principali cause responsabili di un' aumentata incidenza di eventi cardiovascolari e della correlata mortalità.

In 170 pazienti dislipidemici in prevenzione primaria a basso rischio cardiovascolare abbiamo valutato l'utilizzo di un prodotto nutraceutico a base di riso rosso fermentato con *Monascus purpureus* a basso dosaggio, tè verde e policosanoli sul profilo lipidico valutandone l'effetto, dopo sei mesi di utilizzo, su colesterolo totale (CT) colesterolo LDL (LDL), colesterolo HDL (HDL) e trigliceridi (TG). In 89 pazienti con obesità di I grado abbiamo associato un programma nutrizionale finalizzato ad un moderato calo ponderale. Abbiamo registrato un significativo decremento in entrambi i sessi del valore medio del CT (-19%), LDL (-25%), TG (-20%) con aumento della frazione HDL (+13%). Nel sottogruppo degli 89 pazienti obesi sottoposti al trattamento Ostacol® più dieta abbiamo registrato un calo ponderale a sei mesi di circa il 5% senza differenze significative rispetto al gruppo totale dei parametri lipidici rilevati. Non sono stati rilevati in entrambi i gruppi significativi eventi clinici avversi e in tale ottica Ostacol® si dimostra una valida scelta terapeutica per il trattamento a lungo termine delle alterazioni lipidiche in soggetti a basso rischio in prevenzione primaria.

Summary

Despite the significant progress achieved in recent decades, cardiovascular diseases are still the leading cause of death in

our country responsible for 44% of deaths. The financial commitment for the drugs of the cardiovascular system is, according to data from the Ministry of Health, 23.5% of the total pharmaceutical expenditure. Nevertheless 50% of cardiovascular events, according to data from the Progetto Cuore can currently be avoided with a proper strategy of primary and secondary prevention. The alterations of the lipid profile are one of the main causes responsible for an increased incidence of cardiovascular events and mortality. In 170 dyslipidaemic patients in primary prevention with low cardiovascular risk, we evaluated the use of a nutraceutical product Ostacol® based on red yeast rice with *Monascus purpureus* low dose, green tea and policosanol on the lipid profile by evaluating the effect after six months of use, on Cholesterol total (CT), LDL cholesterol (LDL), HDL cholesterol (HDL) and triglycerides (TG). In 89 patients with Obesity Grade I have associated a nutrition program aimed at moderate weight loss. We have seen a significant decrease in both sexes of the average value of CT (-19%), LDL (-25%), TG (-20%) with increased HDL fraction (13%). In the subgroup of 89 obese patients undergoing treatment Ostacol® more diet we recorded a weight loss at six months by about 5% with no significant difference compared with the total group of lipid parameters detected. Were not detected in both groups significant adverse clinical events and in this perspective Ostacol® proves a viable therapeutic option for long-term treatment of lipid abnormalities in patients at low risk in primary prevention.

Introduzione

Secondo i dati dell'Istituto Superiore di Sanità, si verificano ogni anno in Italia circa 130.000 infarti acuti del miocardio (IMA); di questi, 80.000 sono rappresentati da primi eventi^(1,2). Con il 44% degli eventi fatali le malattie cardiovascolari rappresentano globalmente la prima causa di morte⁽³⁾. La ricerca clinica e farmacologica ha reso disponibile negli ultimi decenni una serie

* Basato su una relazione tenuta in occasione del Congresso dei Gruppi di Lavoro AMD Campania "Alla ricerca di un percorso condiviso" svoltosi a Capaccio il 12 e 13 novembre 2014.

di efficaci opzioni terapeutiche per il trattamento delle patologie dismetaboliche e cardiovascolari⁽⁴⁾. Nonostante questi progressi il numero dei pazienti che subisce un primo evento cardiovascolare non è mutato negli ultimi due decenni e tale frequenza risulta stabile in tutti i paesi con stile di vita occidentale. Questi dati, solo apparentemente contrastanti, possono essere spiegati con la scarsa efficacia delle strategie finora adottate nella prevenzione primaria e nell'adozione di corretti stili di vita in generale (prevenzione pre-primaria). Si definisce "fattore di rischio" un determinante genetico o ambientale legato con un nesso causale a una specifica malattia e tale da esservi fortemente correlato. Numerosi studi epidemiologici e di intervento condotti dagli anni cinquanta ad oggi hanno dimostrato, in maniera incontrovertibile, che l'insieme di alcuni fattori di rischio (dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità addominale, errate abitudini alimentari, scarsa attività fisica) sono responsabili della maggioranza degli eventi cardiovascolari ma sono allo stesso tempo modificabili farmacologicamente e/o con l'adozione di un corretto stile di vita⁽⁵⁾. Di conseguenza, la correzione precoce di tali fattori ci consentirebbe una progressiva riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari.

Alterazioni quali-quantitative del profilo lipidico, come l'aumento dei trigliceridi ematici (TG) e della colesterolemia (CT), delle frazioni LDL colesterolo (LDL-C) e diminuzione delle frazioni HDL colesterolo (HDL-C) sono presenti oltre che nella popolazione adulta e anziana, anche in un numero elevato di soggetti giovani che presentano valori borderline o moderatamente aumentati di CT e TG.

Prioritario in questi soggetti con un basso profilo di rischio cardiovascolare è di evitare la sottovalutazione di tale rischio. Accanto alle strategie basate sulla modifica dello stile di vita ad integrazione della dieta è diventato frequente l'uso di sostanze naturali, con riconosciute proprietà benefiche su determinati parametri clinici, opportunamente purificate e stabilizzate sotto il profilo fisico-chimico⁽⁶⁾. Il Policonasolo (10 mg, 90% in octacosanoli) agisce riducendo la sintesi del 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A riduttasi (HMGCoAr), mentre la Monacolina K nel riso rosso fermentato (3% in 100mg) inibisce in modo competitivo l'attività enzimatica⁽⁷⁾. Il Tè verde (100 mg) e i policosanoli presentano inoltre spiccate attività sulla inibizione della perossidazione lipidica. L'impiego di tali prodotti detti **nutraceutici** sembrerebbe appropriato anche in quei pazienti

affetti da intolleranza ai farmaci tradizionali o che per ragioni culturali rifiutano un approccio terapeutico basato su tali farmaci.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare efficacia e sicurezza d'uso del prodotto nutraceutico. L'integratore era costituito da Lievito rosso, Policosanoli, Tè verde (Ostacol®, Agaton s.r.l.), principi di origine naturale, che posseggono attività ipocolesterolemizzante e antiossidante⁽⁸⁾.

Materiali e metodi

170 soggetti, 103 donne e 67 uomini con ipercolesterolemia lieve e moderata, (range di colesterolemia totale tra 200 e 290 mg/dL) con un basso profilo di rischio cardiovascolare (< 10% del rischio di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore a 10 anni secondo le carte del Progetto Cuore) in cui la dieta ipolipidica e l'attività fisica non riuscivano a raggiungere l'obiettivo terapeutico nell'arco di tre mesi hanno partecipato ad uno studio pollicentrico. Un gruppo di 57 donne e 32 uomini consecutivi e rispondenti ai criteri sopra esposti sono stati trattati con dieta ipolipidica, personalizzata per il fabbisogno calorico, in associazione all'Ostacol®; un altro gruppo (46 donne e 35 uomini), selezionato allo stesso modo assumeva solo Ostacol®. Quindi tutti i soggetti assumevano 1 capsula/die di Ostacol® per 24 settimane. Il profilo lipidico e i parametri biochimici relativi alla tollerabilità (GOT, GPT, CPK) era determinato al basale (T0), a 12 settimane (T1) e a 24 settimane (T2). Tutti i parametri biochimici sono stati eseguiti da unico laboratorio accreditato per accuratezza rispetto ai parametri ISO abituali.

I soggetti che hanno aderito allo studio esprimevano consenso allo studio dopo essere stati informati sul trattamento medico. Il protocollo dello studio è stato attuato in osservanza della dichiarazione di Helsinki.

I dati sono espressi come M±DS ed in %; la significatività delle differenze tra gruppi è stata determinata con il test di Student per dati appaiati per dati lineari e il χ^2 per i dati non parametrici).

Risultati

Il colesterolo totale e il colesterolo LDL si sono ridotti gradualmente nel tempo con Ostacol® + dieta e con solo Ostacol® sia nella casistica globalmente considerata (Tabella 1), che suddivisa per sesso (Tabella 2).

Tabella 1. Valori medi (+DS) dei parametri lipidici al basale e variazioni del profilo lipidico a 3 e 6 mesi dall'assunzione di Ostacol® in 170 pazienti.

	Basale	A 3 mesi		A 6 mesi		Significatività statistica
	M±DS	M±DS	Δ % vs Basale	M±DS	Δ % vs Basale	p
Colesterolo Totale (mg/dl)	261+34	227+31	-12,6	212+26	-19,3	>0.01 [^]
Colesterolo LDL (mg/dl)	177+28	148+27	-15,5	134+23	-25,9	>0.01 [^]
Colesterolo HDL (mg/dl)	50+13	53+13	6,6	54+12	13,3	n.s.
Trigliceridi (mg/dl)	172+13	137+45	-13,9	134+34	-20,1	n.s.

* vs Basale

Tabella 2. Valori medi (+DS) dei parametri lipidici al basale e variazioni del profilo lipidico a 3 e 6 mesi dall'assunzione di Ostacol® in 170 pazienti suddivisi per sesso.

	Maschi (n. 67)			Femmine (n. 103)		
	Basale M±DS	3 mesi M±DS	6 mesi M±DS	Basale M±DS	3 mesi M±DS	6 mesi M±DS
Colesterolo Totale (mg/dl)	261+34	227+31	-12,6	212+26	-19,3	>0.01 [^]
Colesterolo LDL (mg/dl)	177+28	148+27	-15,5	134+23	-25,9	>0.01 [^]
Colesterolo HDL (mg/dl)	50+13	53+13	6,6	54+12	13,3	n.s.
Trigliceridi (mg/dl)	172+13	137+45	-13,9	134+34	-20,1	n.s.

* p < 0,01 vs basale; ** p < 0,04 vs basale

Alla dodicesima settimana il Col-tot era ridotto del 12.2% negli uomini e del 12.8% nelle donne, il Col-LDL era ridotto del 14.9% negli uomini e del 16.0% nelle donne in modo statisticamente significativo vs il basale; il colesterolo HDL era aumentato del 6.1% negli uomini e 6.6% nelle donne, i trigliceridi erano ridotti del 14.7% negli uomini e 13.2% nelle donne. Alla ventiquattresima settimana il Col-tot era ridotto del 19.2% negli uomini e del 19.4% nelle donne, il Col-LDL era ridotto del 25.1% negli uomini e del 26.6% nelle donne in modo statisticamente significativo vs il basale; il colesterolo HDL era aumentato del 11.1% negli uomini e 15.2% nelle donne, i trigliceridi erano ridotti del 21.5% negli uomini e 21.5% nelle donne (Tabella 2). L'incremento delle HDL e la riduzione dei trigliceridi non risultava significativo in tutti i controlli. I parametri biochimici relativi alla tollerabilità (GOT, GPT, CPK) non subivano alcuna alterazione significativa.

Discussione

Secondo i dati dal Progetto Cuore, raccolti in Italia tra il 1998 e il 2002⁽¹⁻³⁾ il 21% degli uomini e il 23% delle donne presentano ipercolesterolemia (colesterolemia totale uguale o superiore a 240 mg/dl), oppure sono sotto trattamento specifico, mentre il 37% degli uomini e il 34% delle donne sono in una condizione definita *borderline* (colesterolemia totale compresa fra 200 e 239 mg/dl). Nella popolazione anziana (uomini e donne di età compresa fra 65 e 74 anni) la percentuale di pazienti ipercolesterolemici aumenta fino al 24% negli uomini e al 39% nelle donne, mentre i pazienti *borderline* sono rispettivamente il 36% degli uomini e il 38% delle donne.

Oltre agli anziani, le donne in post-menopausa (età media 62 anni) costituiscono una classe particolarmente a rischio di ipercolesterolemia. Infatti, il 36% delle donne in menopausa e post-menopausa ha il valore della colesterolemia totale, uguale o superiore a 240 mg/dl oppure risulta in trattamento farmacologico, mentre il 38% è nella condizione *borderline*. Ciononostante, l'81% degli uomini e l'85% delle donne, classificati come ipercolesterolemici o *borderline* dichiarano di non essere sottoposti ad alcun trattamento farmacologico. Per quanto riguarda le modifiche allo stile di vita, lo studio in questione ha indicato che ad 80% degli intervistati ipercolesterolemici è stato consigliato maggior consumo di frutta e verdura, ad 89% minor consumo di

carne e formaggi, a 77% di controllare il peso e ad 80% di svolgere regolare attività fisica.

Quando la modifica degli stili di vita non consente il raggiungimento dei target terapeutici nei soggetti *borderline* o giovani ed a basso rischio cardiovascolare può essere presa in considerazione una strategia alternativa all'intervento farmacologico classico, specie se poco accettato. In quest'ottica l'utilizzo di un nutraceutico con un buon profilo di tollerabilità e di attività sull'assetto lipidico può rilevarsi una scelta vincente sia in soggetti avversi a trattamento tradizionale sia colpiti dagli effetti collaterali di tali trattamenti, per altro poco o male accetti in prevenzione primaria. Ostacol® è un nutraceutico caratterizzato da un ottimo profilo di attività, che per il contenuto di monacolina-K dosata a 3 mg garantisce un buon effetto sui livelli di colesterolo (calo medio del TC del 16% a sei mesi e di Ldl del 20%), in assenza di effetti collaterali⁽⁷⁾. Un effetto sequenziale sulla sintesi del colesterolo è svolto anche dai policosanoli. Queste sostanze deprimono in modo concentrazione-dipendente l'espressione della HMG-CoA-riduttasi, probabilmente con meccanismi recettoriali che inibiscono la trascrizione del gene che codifica per questo enzima^(8,9). Pertanto i policosanoli non bloccano la sintesi di colesterolo inattivando la HMG-CoA-riduttasi, ma diminuendo la produzione di precursori disponibili per la sintesi di questo composto. Alcuni studi hanno permesso di osservare come i policosanoli producano anche altri effetti sul rischio cardiovascolare, in modo analogo agli effetti pleiotropici attribuiti alle statine⁽⁹⁾. Kleinveld, nel 1993⁽¹⁰⁾ e Menendez nel 1999⁽⁷⁾ hanno dimostrato che i policosanoli hanno il potere di inibire in vitro la perossidazione di lipoproteine rispettivamente isolate da pazienti ipercolesterolemici e da ratti trattati oralmente con diete ricche di colesterolo⁽⁸⁾. La capacità dei policosanoli di diminuire la sensibilità della lipoproteina LDL alle modificazioni ossidative indotte in vitro è stata confermata in esperimenti che hanno coinvolto volontari sani.

Conclusioni

Questo studio ha evidenziato l'efficacia e la sicurezza terapeutica di Ostacol®, un integratore alimentare in grado di ridurre un importante fattore di rischio cardiovascolare quale il colesterolo, in pazienti di entrambi i sessi ed in prevenzione primaria. Una dieta ipocalorica seguita in aggiunta alla terapia con Ostacol® con-

tribuisce al miglioramento del profilo lipidico, sebbene l'integratore risulti efficace in entrambi i gruppi, con e senza dieta controllata. La terapia non ha avuto effetti collaterali ed è stata ben accolta ai pazienti.

L'utilizzo di principi naturali ipocolesterolemizzanti, unitamente alla dieta, permette il controllo delle alterazioni lipidiche lievi e moderate, senza ricorrere alla terapia farmacologica tradizionale. Quest'ultima potrà essere utilizzata per il trattamento di alterazioni del profilo lipidico più rilevanti e/o in presenza di altri fattori di rischio oppure quando il controllo della dislipidemia non risulti efficace con terapie non farmacologiche.

Si ringraziano gli sperimentatori: Marialuigia Aiello, Roberta Battinelli, Angela Cassese, Angelo Di Carluccio, Concettina Festa, Annamaria Lanni, Tiziana Novellino, Gabriella Laudiero, Augusta Pacifico, Odris Picone.

Si ringraziano per l'analisi statistica: Maurizio Marra, Rosa Sammarco, Fabrizio Pasanisi.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. ISS Progetto Cuore.it Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Europ J Cardio Prev* 13: 562-570, 2006.
2. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE et al. for the CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 19:1-9, 2005.
3. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Europ J Cardio Prev* 13: 562-570, 2006.
4. Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 19:26-37, 1998.
5. Grundy SM, Cleeman SM et al. Implication of recent trials for the Third Report for the National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III) Guidelines. *Circulation*: 110; 227-229 2004Publication No. 02-5215 September 2002 <http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/resources/heart/atp3full.pdf>
6. 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* 16:150(12):830-9, W147-9, 2009.
7. Menendez R, Arruzabala ML, Mas R et al. "Cholesterol lowering effect of policosanol on rabbits with hypercholesterolaemia induced by a wheat starch-casein diet", *Br. J. Nutr* 77, 923-32, 1997.
8. Arruzabala ML, Carbajal D, Mas R et al. "Cholesterol-lowering effects of policosanol in rabbits", *Biol. Res* 27, 205-8, 1994.
9. Heber D et al. *American Journal Clin Nutr*, 69 231-236, 1999. 3. Suzuki I. et al., *ProcJpnAcad Ser B Phys Biol Sci* 9, 88(3): 88-101, 2012.
10. Kleinveld HA, Demacker FN, De Haan AF et al. "Decreased in vitro oxidability of low-density lipoproteins in hypocholesterolaemic patients treated with 3-hydroxy-2-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors", *Eur. J. Clin. Invest* 23, 289-95, 1993.

