

LE ALTERNATIVE ALLE STATINE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

La recente *review* "An update on statin alternatives and adjuncts" di MJ Sorrentino focalizza l'attenzione sulla terapia anti-dislipidica dei pazienti intolleranti alle statine che, in tali casi, deve essere sospesa o somministrata a dosaggio ridotto e/o intermittente, per migliorarne la tollerabilità (1). In tale contesto la stretta aderenza a regimi dietetici specifici, l'esercizio fisico, l'uso di agenti intestinali (ezetimibe, resine sequestranti gli acidi biliari) e di integratori alimentari di provata efficacia terapeutica rappresentano un ausilio fondamentale della terapia anti-dislipidica (1). Tuttavia, va ricordato che la **dieta ipolipidica e l'esercizio fisico regolare rappresentano il presidio terapeutico di prima istanza**, specialmente nel paziente sovrappeso od obeso, anche in corso di terapia farmacologica con le statine a dosaggio pieno e continuativo (2-3). Inoltre, gli integratori alimentari possono essere impiegati sia da soli nei pazienti che rifiutano i farmaci oppure con rischio cardiovascolare (CV) globale basso o moderato, sia in associazione ad altri farmaci nei pazienti con rischio CV elevato o molto elevato, in cui non vengono raggiunti gli obiettivi terapeutici (3-4).

Le **statine**, farmaci di prima linea nella terapia ipocolesterolemizzante, sono gravate, in una non trascurabile percentuale di casi, da effetti collaterali, quali mialgia (circa il 10%), o più raramente epatotossicità. Il monitoraggio delle transaminasi e della creatin-chinasi (CK) in corso di terapia con statine consente di identificare precocemente le manifestazioni subcliniche di tossicità epatica e muscolare. Nei pazienti con mialgia o con elevazione significativa di transaminasi e CK (> 3 e 5 volte, rispettivamente, il limite superiore di normalità), le statine vanno sospese per qualche settimana ed eventualmente riprese a dosaggio ridotto ed intermittente, utilizzando quelle a più bassa lipofilia, come la pravastatina e la rosuvastatina, in associazione eventualmente ad agenti intestinali o integratori alimentari (1).

Approccio dietetico ed esercizio fisico

Diversi regimi dietetici hanno un effetto favorevole sul profilo lipidico provato da studi clinici di efficacia (2,3). Tra questi si possono annoverare la dieta a basso contenuto di acidi grassi saturi, la dieta Portfolio e la dieta Mediterranea, mentre ad oggi non è consigliabile la dieta ipoglicidica.

La **dieta a basso contenuto di acidi grassi saturi** (< 7% dell'introito calorico giornaliero) e di **colesterolo** (< 200 mg/die) viene raccomandata da *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* e *American Heart Association*, in quanto ha mostrato di ridurre del 5-10% colesterolo totale ed LDL.

La **dieta Portfolio** (contenente cioè numerosi alimenti in grado di ridurre il colesterolo) è una dieta ipolipidica di tipo vegetariano, ad alto contenuto di steroli, proteine di soia, fibre solubili e noci o mandorle ed ha mostrato di ridurre del 10-20% colesterolo totale ed LDL.

La **dieta Mediterranea** è ricca di frutta e verdura, legumi, prodotti cerealicoli ed è caratterizzata dall'uso di olio di oliva come fonte principale di grassi, da un moderato consumo di prodotti ittici e da un basso consumo di carni animali, dolci e vino. In alcuni studi è stata in grado di ridurre del 5-15% colesterolo totale ed LDL e di aumentare del 3-15% il colesterolo HDL.

L'**esercizio fisico** regolare ha un effetto favorevole mediato da riduzione del peso corporeo, mantenimento della perdita di peso corporeo e riduzione dell'insulino-resistenza (2). Gli effetti benefici coinvolgono soprattutto il colesterolo HDL (+14%) e i trigliceridi (-12%), mentre sono trascurabili le variazioni del colesterolo totale ed LDL (2). Vengono generalmente consigliati 30 minuti al giorno di esercizio fisico aerobico moderato per almeno 5 giorni alla settimana, oppure 20 minuti al giorno di esercizio fisico intenso per 3 giorni alla settimana.

Integratori alimentari

I nutraceutici sono sostanze che possono essere presenti naturalmente o artificialmente negli alimenti o sotto forma di integratori alimentari. Gli integratori alimentari sono definiti come: "prodotti alimentari destinati a integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate" (Direttiva 2002/46/CE, attuata con il decreto legislativo 21 maggio 2004, n. 169).

Gli integratori alimentari e gli alimenti funzionali di provata efficacia clinica (3-5) e quindi raccomandabili nelle condizioni sopraindicate sono:

- a) le **fibre solubili** (5-15 g/die) contenute naturalmente in alimenti (quali frutta, verdura, legumi, cereali) oppure reperibili sotto forma di integratori alimentari sono: pectina, gomma di guar, beta-glucani e Psyllium. Sono in grado di ridurre il colesterolo LDL del 5-20%. Sembra che le fibre solubili aumentino l'eliminazione intestinale degli acidi biliari e che questo porti a un'aumentata conversione del colesterolo epatico in acidi biliari, con aumentata espressione dei recettori per le LDL, presenti sugli epatociti, e aumentata *clearance* di queste ultime;
- b) i **fito-steroli/stanoli** (1-3 g/die), presenti naturalmente negli oli vegetali, come ad esempio l'olio di semi di soia o nelle noci, oppure sotto forma di cibi arricchiti o di integratori alimentari, riducono il colesterolo LDL del 4-13 %. I fitosteroli, di cui il più diffuso è il sitosterolo, riducono l'assorbimento intestinale del colesterolo e in modo trascurabile anche quello di altre sostanze liposolubili, quali vitamina D e carotenoidi;
- c) le **proteine di soia** (25 g/die), presenti nei semi di soia o nei derivati (quali latte e farina di soia) oppure sotto forma di integratori, riducono il colesterolo LDL del 6% e possono essere utilizzate per sostituire le proteine animali contenenti grassi saturi. Sarebbe proprio la mancanza di aminoacidi essenziali, anziché il contenuto in isoflavoni della soia, il fattore responsabile dell'effetto ipocolesterolemizzante;
- d) tra gli **alimenti funzionali** sono comprese le noci, che rappresentano un'ottima fonte di acidi grassi mono- e poli-insaturi (rapporto tra acidi grassi poli-insaturi:saturi = 7:1). Esse contengono inoltre fibra, fitosteroli e polifenoli, che contribuiscono all'effetto di riduzione del colesterolo LDL, che è pari al 5-7% quando assunte nella quantità di 50-80 g/die;
- e) il **riso rosso fermentato** (1-2 g/die) è un alimento medicamentoso della medicina cinese, diffusosi anche in occidente come integratore alimentare, in grado di ridurre il colesterolo LDL del 7-25% e i trigliceridi del 7-44% e di aumentare il colesterolo HDL fino al 17%. L'effetto anti-dislipidemico del riso rosso fermentato è dovuto sia alla monacolina K, nota anche come lovastatina, prodotta dal lievito del riso rosso, che è in grado di inibire l'enzima idrossi-metil-glutaril-Coenzima A-reduttasi, e sia al contenuto in steroli e acidi grassi mono-insaturi. Sono stati riportati un contenuto variabile di monacolina K tra i vari prodotti a base di riso rosso fermentato ed effetti collaterali gastrointestinali, mialgia e aumento di CK e ALT;
- f) gli **acidi grassi mono-insaturi** (pari al 10-20% dell'introito calorico giornaliero), in particolare l'acido oleico contenuto nell'olio di oliva, svolgono un ruolo favorevole, anche se modesto, sul profilo lipidico, aumentando il colesterolo HDL e riducendo il colesterolo LDL e i trigliceridi, spiegando in parte l'effetto di riduzione della mortalità CV da parte della dieta mediterranea;
- g) gli **acidi grassi poli-insaturi** (1-2 g/die), comprendenti sia l'acido alfa-linolenico contenuto in oli di semi vegetali, sia l'acido eicosa-pentaenoico e docosa-esanoico, presenti nell'olio di pesce, oppure sotto forma di integratori alimentari, riducono la trigliceridemia del 3-9%. Il principale meccanismo d'azione è dovuto alla ridotta disponibilità di acidi grassi per l'incorporazione nei trigliceridi per l'aumento della β -ossidazione e l'inibizione degli enzimi chiave della sintesi di trigliceridi. Sono stati riportati effetti collaterali gastrointestinali, eruzione cutanea e prurito;
- h) **altri integratori** di cui è stato documentato un effetto anti-dislipidemico sono:
 - niacina (vitamina B3, 500-4000 mg/die in dosi refratte), che è gravata di frequenti effetti collaterali, quali eritema cutaneo, prurito, iperglicemia, iperuricemia, gotta, palpitazioni;
 - tè verde o l'estratto di tè verde (500-700 mg/die);
 - gamma/delta tocotrienoli (200 mg/die);
 - pantetina (900 mg/die in dosi refratte).

Non vi sono studi convincenti circa l'efficacia terapeutica di policosanoli (estratti della canna da zucchero o riso), berberina, estratti di aglio, mirra e bergamotto.

Agenti intestinali

L'**ezetimibe** inibisce selettivamente l'assorbimento intestinale di colesterolo alimentare e biliare. Viene assorbito e metabolizzato mediante glucuronazione in sede epatica, per essere di nuovo escreto principalmente con la bile, realizzando il circolo entero-epatico e con bassa immissione del farmaco nella circolazione sistemica. In monoterapia l'ezetimibe riduce il colesterolo LDL del 15-20% e può essere aggiunto alle statine o utilizzato in combinazione in forme preosate, con ulteriore riduzione del colesterolo LDL del 15-20% (5).

Le **resine sequestranti gli acidi biliari** possono ridurre il colesterolo LDL del 10-20% in monoterapia e di un ulteriore 10-20% quando vengono utilizzate in aggiunta alle statine (5). La colestiramina (l'unica resina in commercio in Italia) è gravata da importanti effetti collaterali intestinali che ne limitano l'impiego.

Altri farmaci

L'**acido nicotnico**, in preparazioni a rilascio modificato (2 g/die), è stato in grado di ridurre i trigliceridi (20-40%) e il colesterolo LDL (15-18%) e di aumentare il colesterolo HDL (15-35%). Può essere utile in associazione alle statine per ridurre il colesterolo LDL o i trigliceridi nei pazienti non a *target*, oppure in monoterapia nei pazienti intolleranti anche alle basse dosi di statine (5).

Similmente, i **fibrati**, PPAR- α agonisti, riducono i trigliceridi e possono essere utili (preferibilmente il fenofibrato) nei pazienti con dislipidemia mista non a *target* (5).

Effetto su colesterolo LDL (LDL-C), HDL (HDL-C) e trigliceridi (TG) di vari interventi terapeutici		
Tipo di Intervento	Dose giornaliera	Effetto
Dieta ipolipidica (NCEP-ATPIII)	-	↓LDL-C (5-10%)
Dieta Portfolio	-	↓LDL-C (10-20%)
Dieta Mediterranea	-	↓LDL-C (5-15%), ↑HDL-C (3-15%)
Esercizio fisico	30 min*	↑HDL-C (14%), ↓TG (12%)
Ezetimibe	10 mg	↓LDL-C (15-20%)
Colestiramina	4-24 g	↓LDL-C (10-20%)
Acido Nicotnico	1-2 g	↓LDL-C (15-18%), ↓TG (20-40%), ↑HDL-C (15-35%)
Fenofibrato	145 o 200 mg	↓LDL-C (5-20%), ↓TG (20-50%), ↑HDL-C (10-20%)
Fibre idrosolubili	5-15 g	↓LDL-C (5-20%)
Fitosteroli	1-3 g	↓LDL-C (4-13%)
Proteine di soia	30-50 g	↓LDL-C (6%)
Riso rosso fermentato	1-2 g	↓LDL-C (7-25%), ↓TG (7-44%), ↑HDL-C (0-17%)
Acidi grassi polinsaturi	1-2 g	↓TG (3-9%)

*durata giornaliera per 5 giorni alla settimana

Conclusione

Le evidenze attuali documentano un effetto ipocolesterolemizzante generalmente modesto di dieta, attività fisica, agenti intestinali e integratori alimentari rispetto alle statine, che rappresentano i farmaci più efficaci nel trattamento dell'ipercolesterolemia. Tuttavia, i pazienti con dislipidemia devono seguire dieta adeguata e attività fisica regolare. Inoltre, gli agenti intestinali e alcuni integratori alimentari possono essere impiegati, oltre che nei pazienti intolleranti alle statine, in quelli in cui non vengono raggiunti gli obiettivi terapeutici con la terapia farmacologica e nei pazienti a basso o moderato rischio CV globale.

Bibliografia

1. Sorrentino MJ. An update on statin alternatives and adjuncts. Clin Lipidology [2012, 7: 721-30](#).
2. Katcher HI, Hill AM, Lanford JLG, et al. Lifestyle approaches and dietary strategies to lower LDL-cholesterol and triglycerides and raise HDL-cholesterol. Endocrinol Metab Clin N Am [2009, 38: 45-78](#).
3. Huang J, Frohlich J, Ignaszewski AP. The impact of dietary changes and dietary supplements on lipid profile. Can J Cardiol [2011, 27: 488-505](#).
4. Houston M. The role of nutraceutical supplements in the treatment of dyslipidemia. J Clin Hypertens [2012, 14: 121-32](#).
5. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The task force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (EAC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis [2011, 217S: S1-44](#).