

Controllo della colesterolemia: quale spazio per i nutraceutici?

Andrea Poli

NFI – Nutrition Foundation of Italy

Possibili conflitti di interesse

Collaborazioni/Consulenze (negli ultimi 24 mesi) con:

- MSD
- SANOFI
- ERREKAPPA

Presidente di NFI, associazione non profit supportata da 18 grandi aziende alimentari

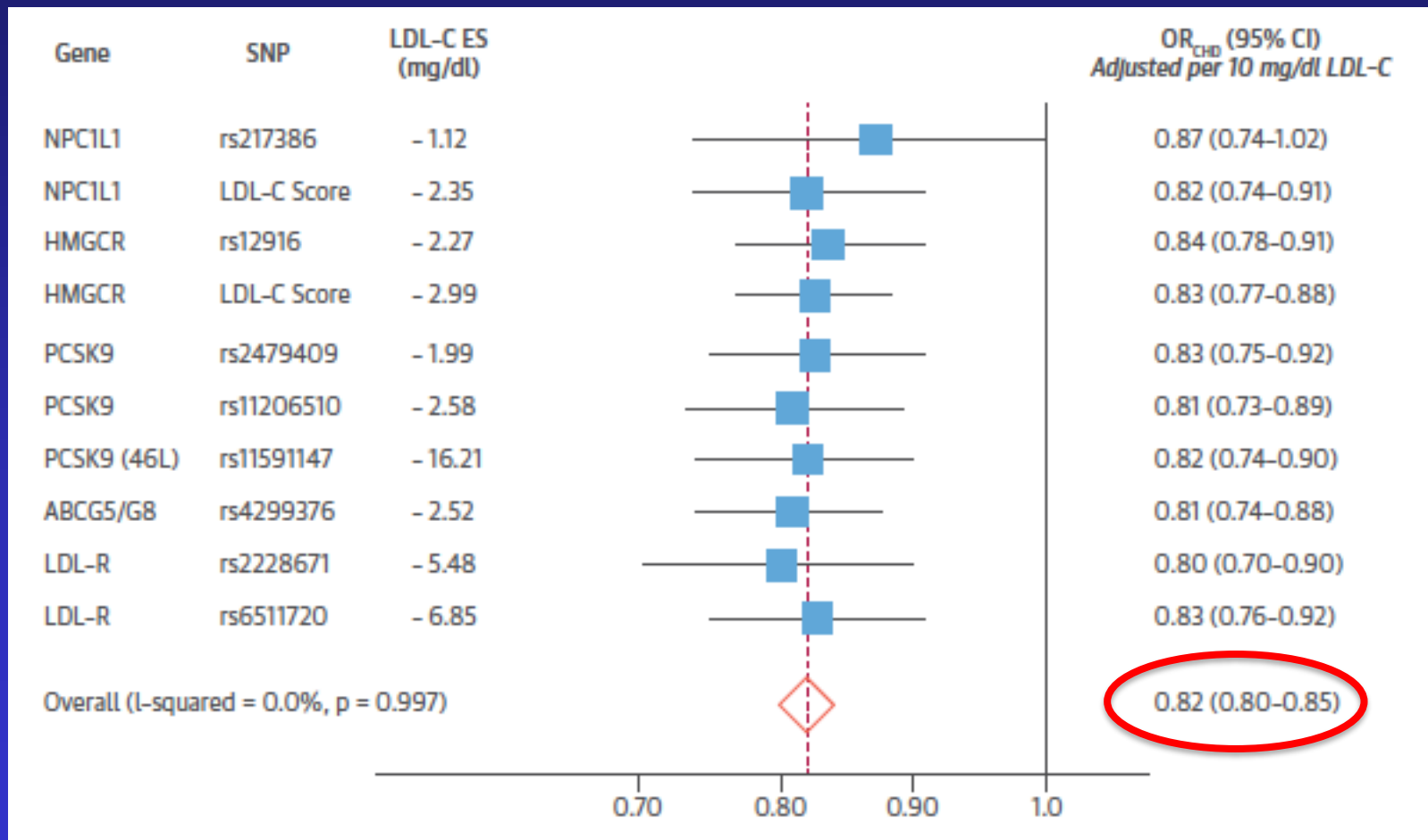
Basic question

E' sufficiente avere dati sulla riduzione della colesterolemia indotta dai differenti integratori?

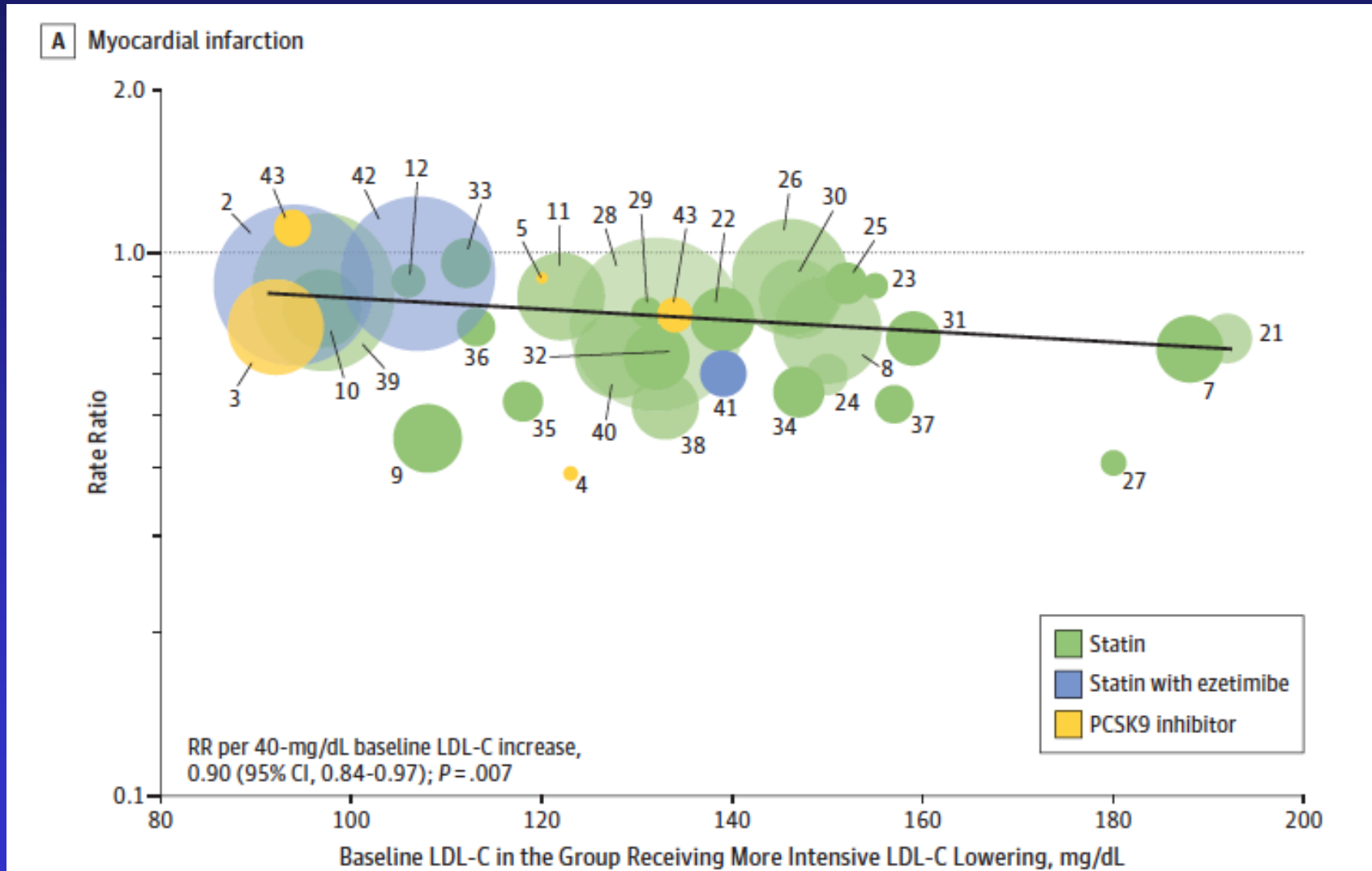
Oppure, invece

Sono necessari studi con end-point clinici?

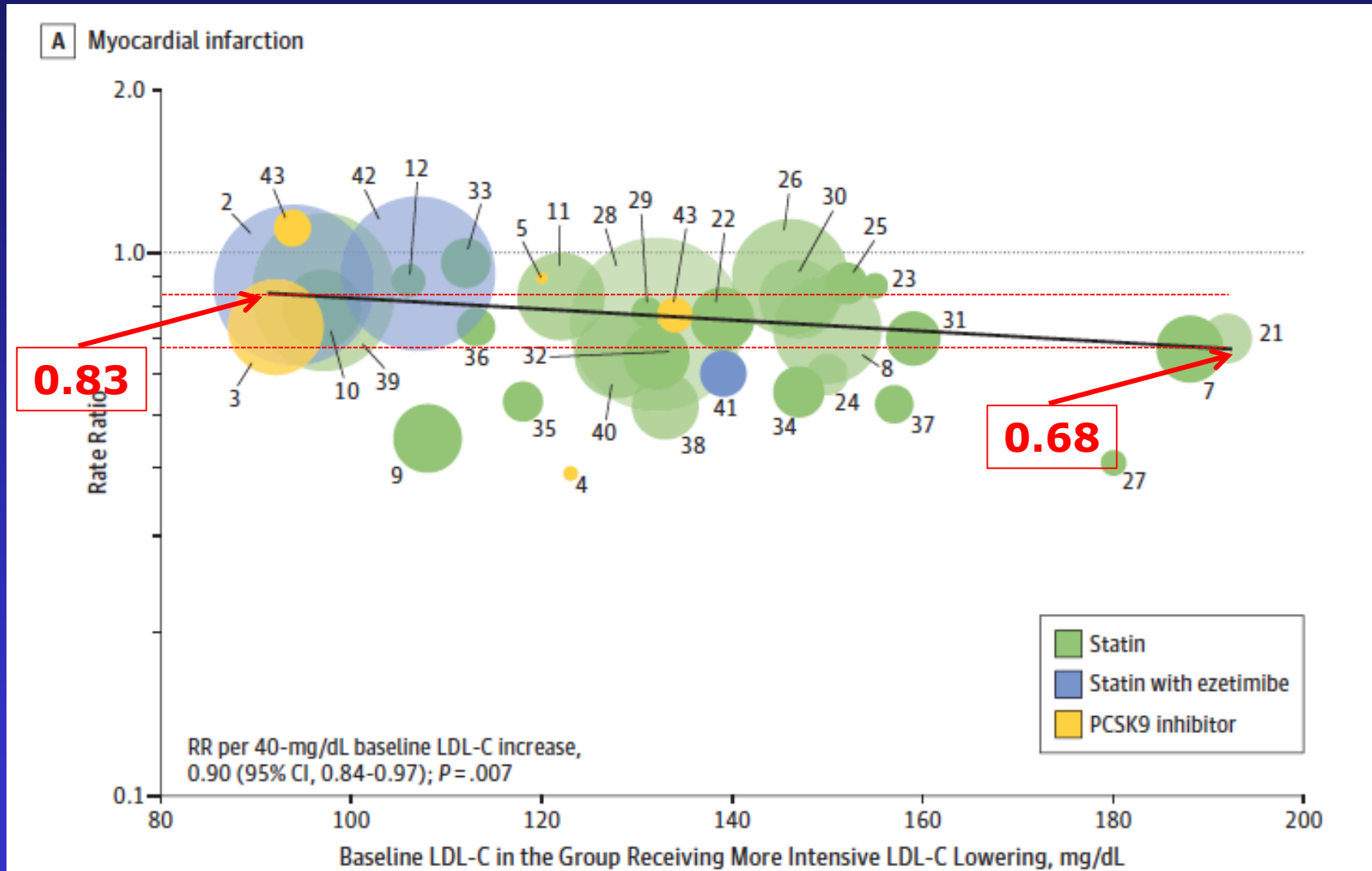
Effect of a 10 mg/dL LDL-C reduction, SNP mediated, on CHD risk



Meta-regression analysis of Myocardial Infarction and Cerebrovascular events by baseline LDL-C level in trials with hypocholesterolemic drugs



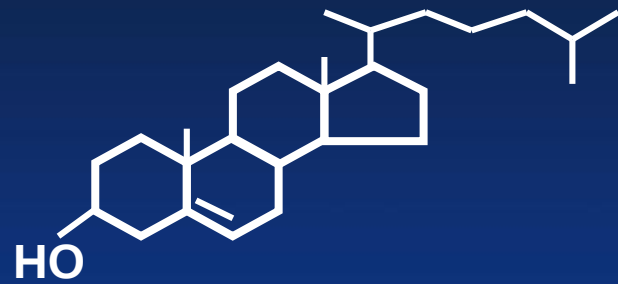
Meta-regression analysis of Myocardial Infarction and Cerebrovascular events by baseline LDL-C level in trials with hypocholesterolemic drugs



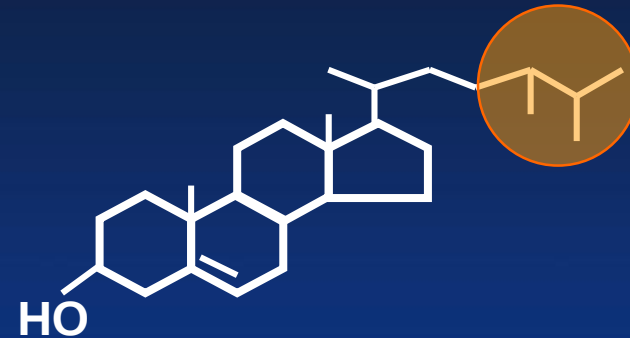
Alimenti funzionali ed integratori e colesterolo LDL

- Inibire l'assorbimento: fitosteroli
- Inibire la sintesi: riso rosso fermentato
- Inibire la PCSK9, la sintesi dei TG e l'assorbimento del glucosio: la berberina
- Le combinazioni...

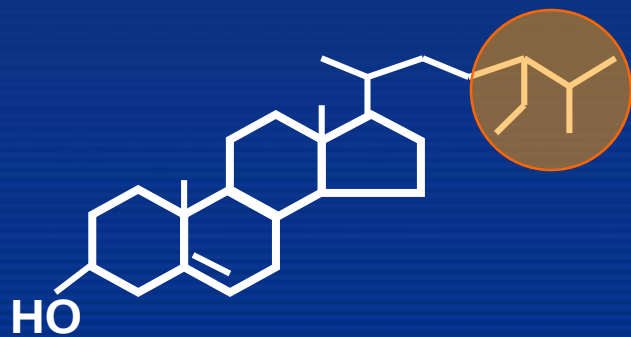
Plant sterols - naturally occurring compounds structurally similar to cholesterol



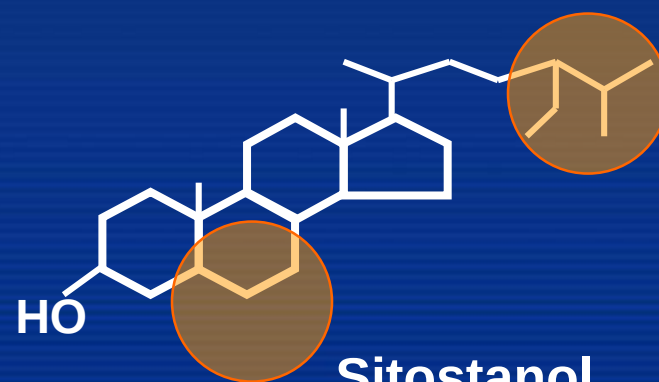
Cholesterol



Campesterol

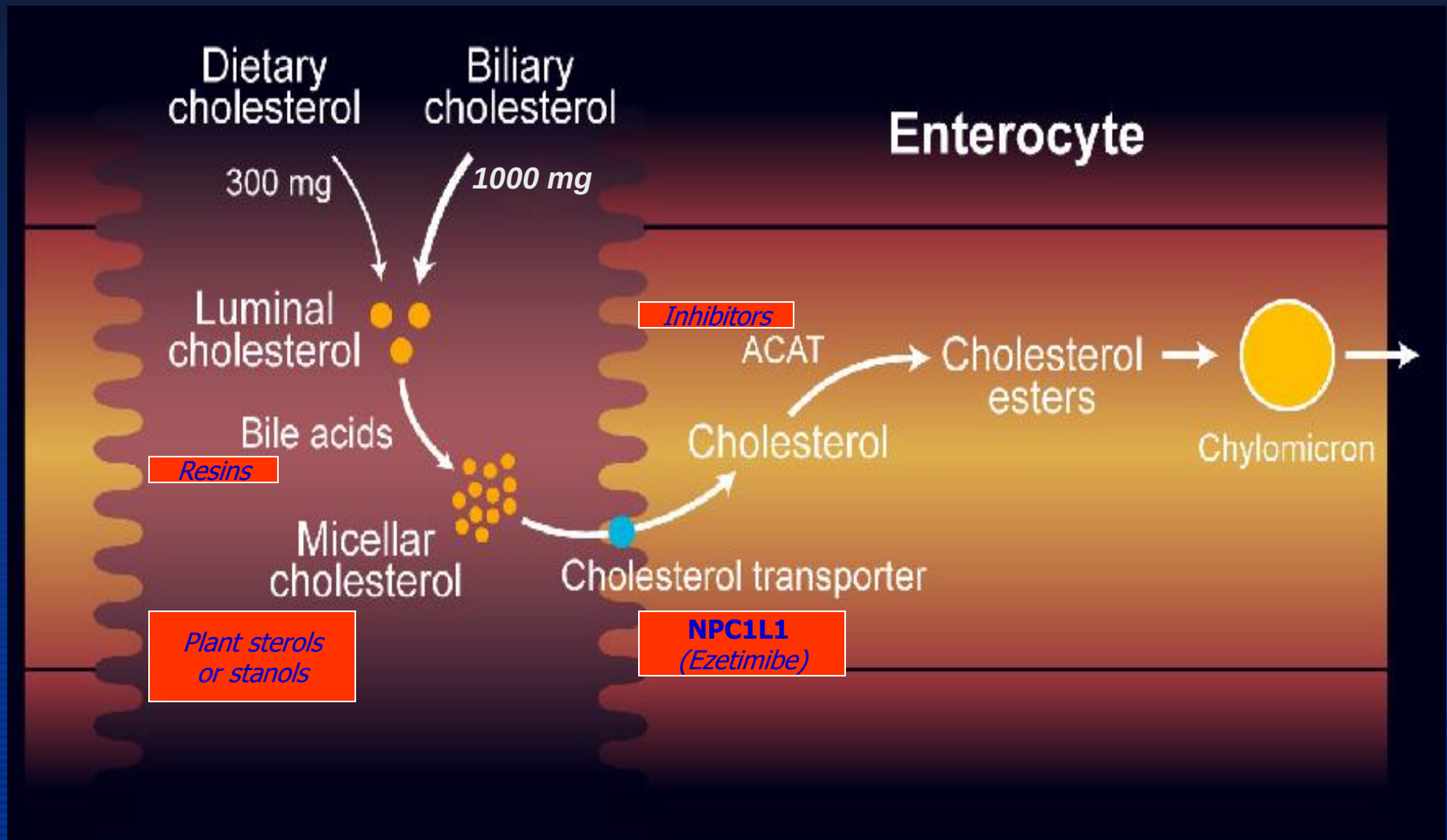


Sitosterol

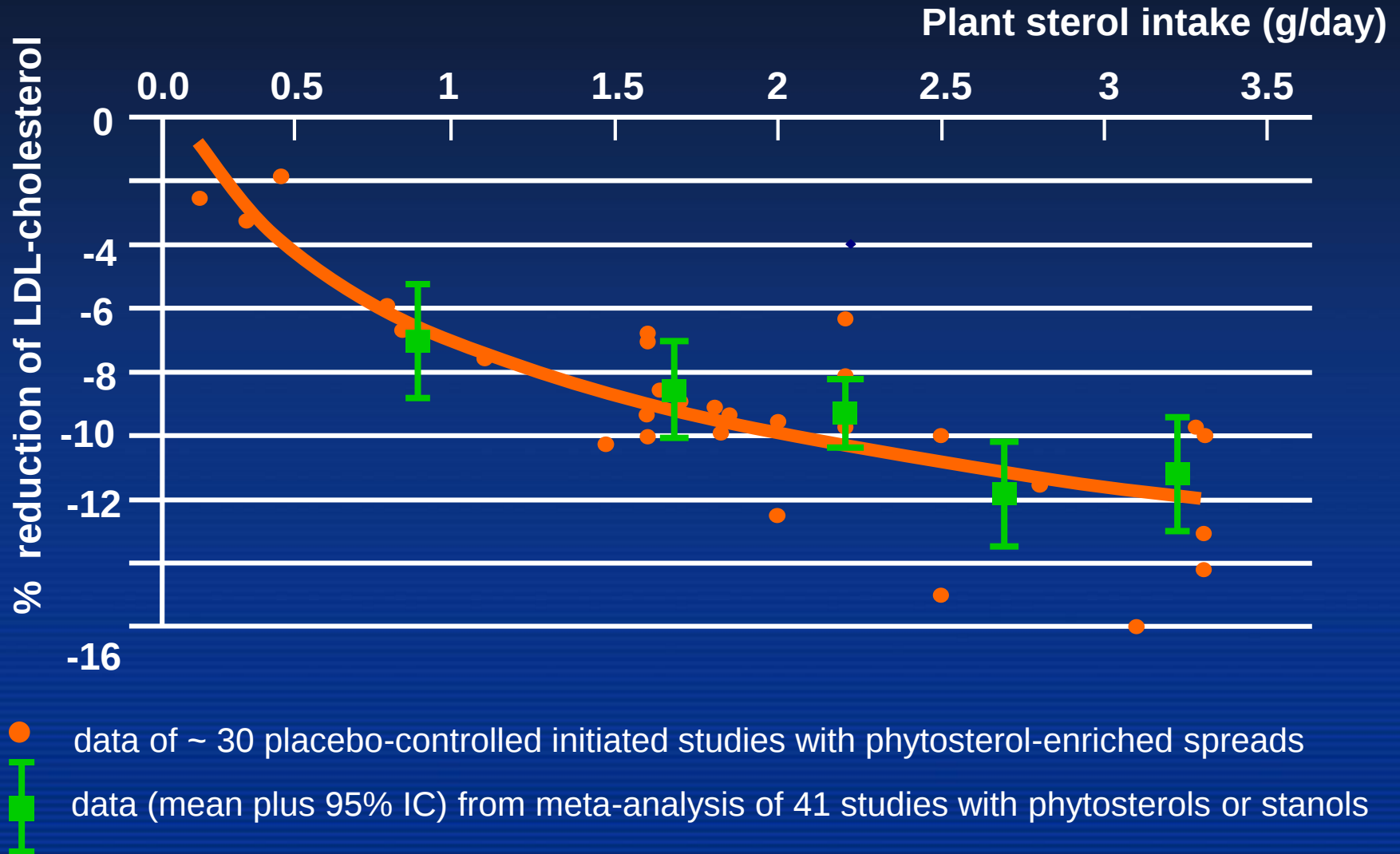


Sitostanol

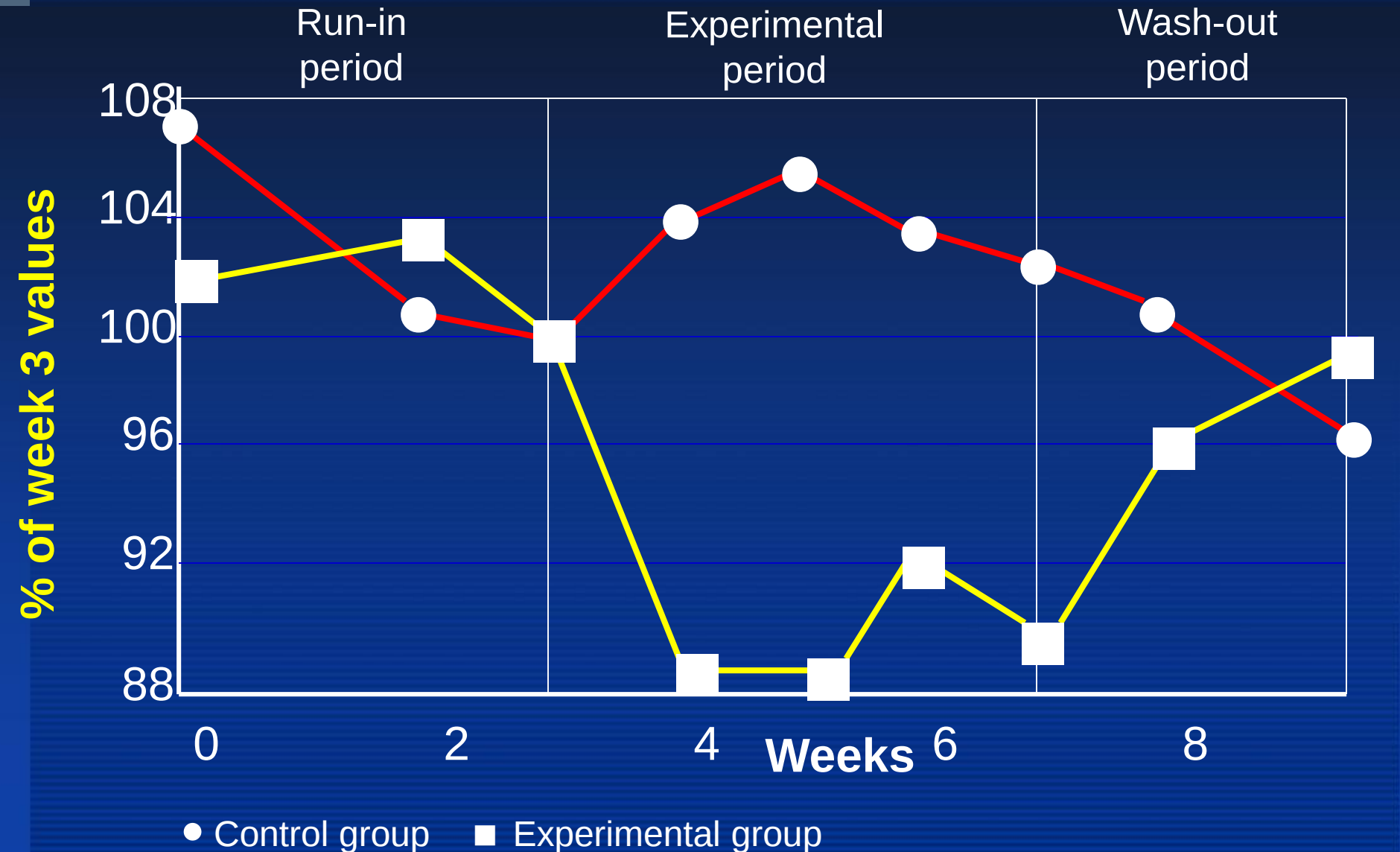
Cholesterol Absorption in the Intestine



Cholesterol lowering with plant sterols in fat-based foods: dose-response relationship



Low Fat Yogurt Enriched in Plant Stanols Effectively Lowers LDL-C



Fermented Red Rice

- Nutraceuticals containing purified RYR may be considered in people with elevated plasma cholesterol concentrations who do not qualify for treatment with statins in view of their global CV risk.

Il Riso Rosso



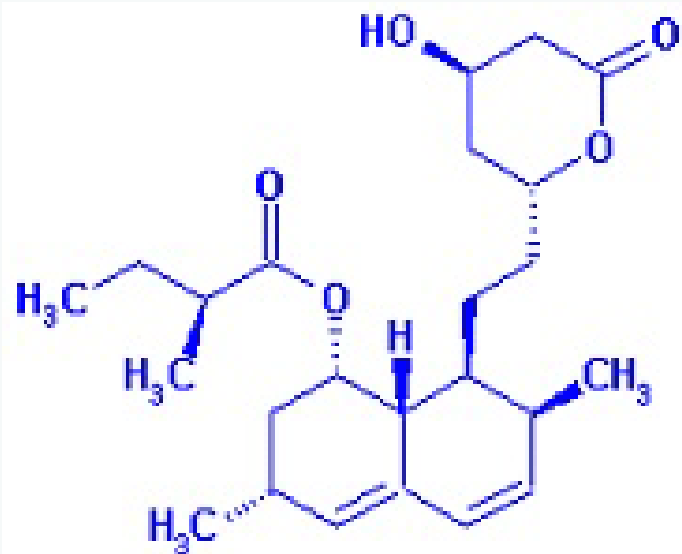
E' il prodotto della fermentazione del riso per opera del *Monascus purpureus*, un micete.

Il *M. purpureus* produce diverse molecole tra cui un pigmento rosso, sostanze batteriostatiche, steroli, acidi grassi mono- e poli-insaturi e le **monacoline (0.2%)**.

Le **monacoline** competono strutturalmente a livello della HMGCoA reduttasi con l' HMGCoA, precursore del mevalonato, inibendo la sintesi del colesterolo e riducendo la colesterolemia LDL attraverso un aumento della sintesi di recettori per le LDL.

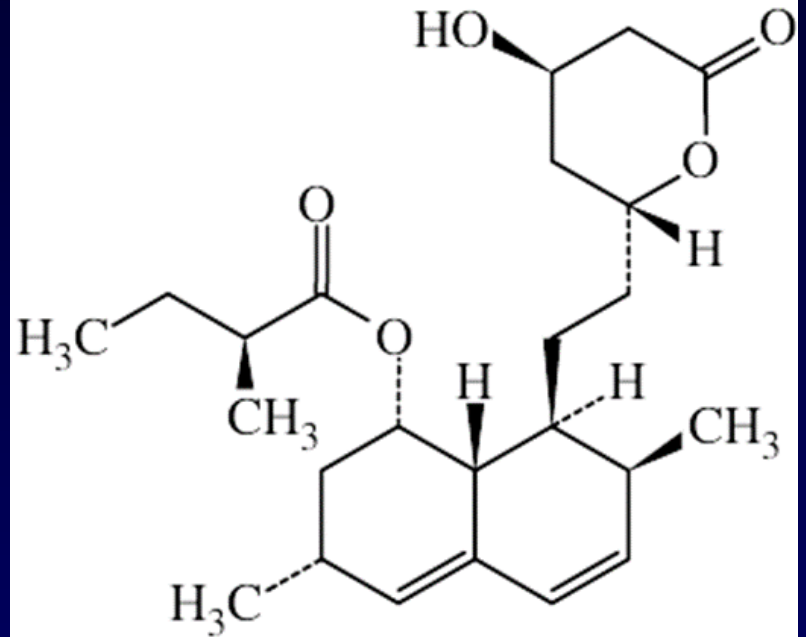
La monacolina K è chimicamente indistinguibile dalla

... Lovastatina!



Monacolina K

=



Lovastatina

Nella Monacolina Ka il lattone è aperto

Riso rosso fermentato: azione ipolipemizzante

Tipo di studio	Soggetti (Numero, Tipo)	Contenuto di monacolina K	Durata media (range)	Effetti osservati	Ref.
Metanalisi di 93 RCT	n: 9625 Dislipidemia	3-12,4 mg/die	8 settimane (4-24 settimane)	↓C-LDL: -28 mg/dl ↓TG: -36 mg/dl C-HDL: +5,8 mg/dl	(112)
Metanalisi di 13 RCT	n: 804 Dislipidemia	2-11,4 mg/die	12 settimane (4-24 settimane)	↓C-LDL: -34 mg/dl ↓TG: -20 mg/dl No effetto su C-HDL	(113)
Metanalisi di 20 RCT	n: 2811 Dislipidemia, diabete tipo 2, CHD, ipertensione	4,8-24 mg/die	23 settimane 4-168 settimane	↓C-LDL: -39 mg/dl ↓TG: -23 mg/dl C-HDL: +2,7 mg/dl	(114)
Metanalisi di 21 RCT	n: 4558 Ipertensione	(RRF 1.200-1.800 mg/die)	4-234 settimane	↓C-LDL: -24 mg/dl No effetto su TG e C-HDL	(115)

↑: aumento, ↓: riduzione, C-HDL: colesterolo HDL, C-LDL: colesterolo LDL, CHD: malattia coronarica, RRF: riso rosso fermentato, TG: trigliceridi

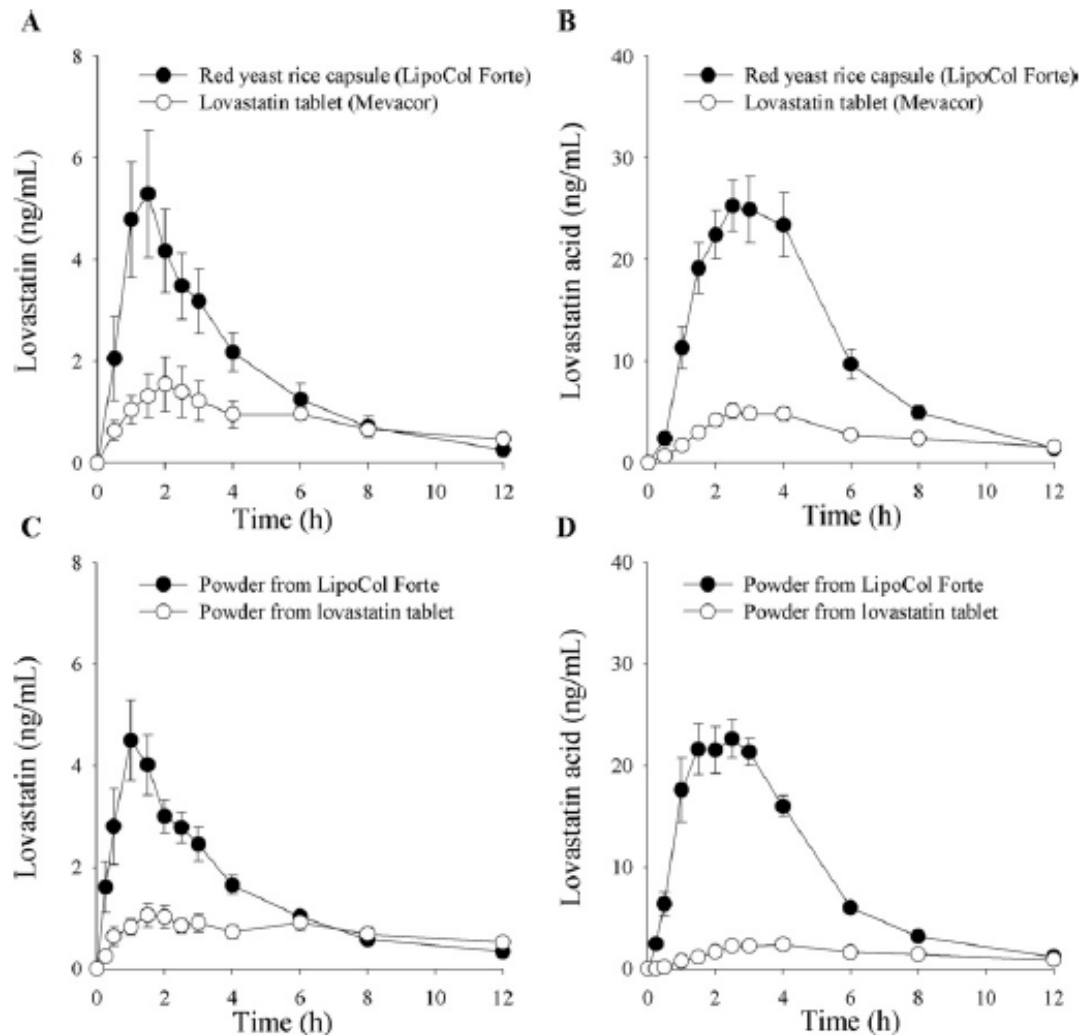
Riso rosso fermentato: azione ipolipemizzante

LDL: -15/25%

Tipo di studio	Soggetti (Numero, Tipo)	Contenuto di monacolina K	Durata media (range)	Effetti osservati	Ref.
Metanalisi di 93 RCT	n: 9625 Dislipidemia	3-12,4 mg/die	8 settimane (4-24 settimane)	↓C-LDL: -28 mg/dl ↓TG: -36 mg/dl C-HDL: +5,8 mg/dl	(112)
Metanalisi di 13 RCT	n: 804 Dislipidemia	2-11,4 mg/die	12 settimane (4-24 settimane)	↓C-LDL: -34 mg/dl ↓TG: -20 mg/dl No effetto su C-HDL	(113)
Metanalisi di 20 RCT	n: 2811 Dislipidemia, diabete tipo 2, CHD, ipertensione	4,8-24 mg/die	23 settimane 4-168 settimane	↓C-LDL: -39 mg/dl ↓TG: -23 mg/dl C-HDL: +2,7 mg/dl	(114)
Metanalisi di 21 RCT	n: 4558 Ipertensione	(RRF 1.200-1.800 mg/die)	4-234 settimane	↓C-LDL: -24 mg/dl No effetto su TG e C-HDL	(115)

↑: aumento, ↓: riduzione, C-HDL: colesterolo HDL, C-LDL: colesterolo LDL, CHD: malattia coronarica, RRF: riso rosso fermentato, TG: trigliceridi

Plasma levels of lovastatin in healthy subjects after a single dose of RYR product (20 mg) or lovastatin tablet in the fasted state

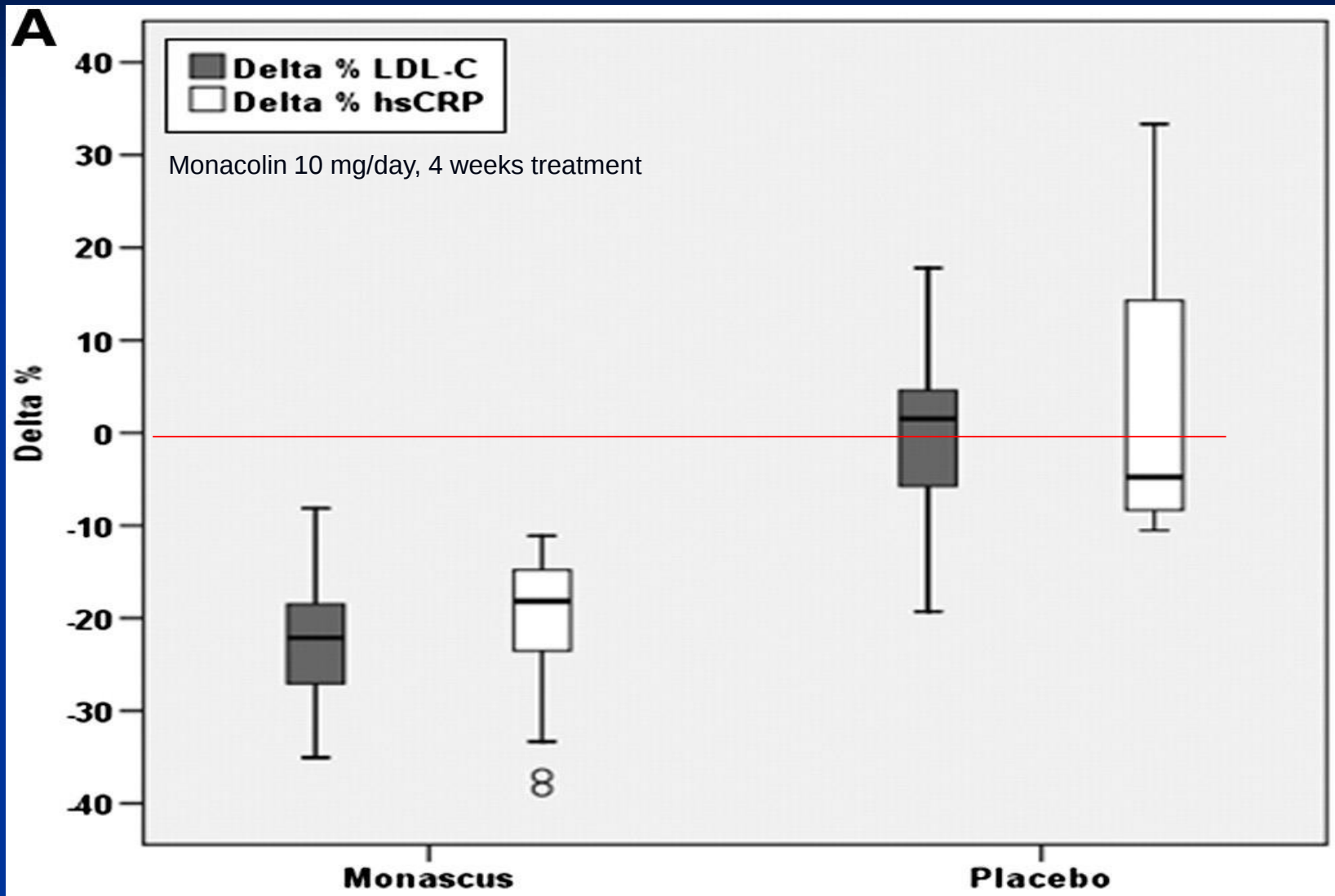


Chen CH et al, Int J Pharm 444 (2013) 18– 24

	Lovastatin		Lovastatin acid	
	LipoCol Forte capsules	Mevacor Tablet	LipoCol Forte capsules	Mevacor tablet
AUC ₀₋₁₂ (ng h/mL)	20.6 ± 14.9 ^{***}	10.1 ± 6.8	131.0 ± 43.9 ^{***}	33.7 ± 12.3
C _{max} (ng/mL)	6.64 ± 4.68 ^{***}	1.90 ± 1.90	30.50 ± 11.39 ^{***}	5.92 ± 2.77
T _{max} (h) (range)	1.68 ± 0.99 [*] (0.5–4)	3.75 ± 3.15 (0.5–12)	2.54 ± 0.80 ^{**} (1.5–4)	3.54 ± 0.97 (2–6)
Bioavailability (%)	181 ± 46	100	352 ± 85	100

* p value < 0.05 versus the Mevacor tablet group.
 ** p value < 0.01 versus the Mevacor tablet group.
 *** p value < 0.001 versus the Mevacor tablet group.

Red Yeast rice, LDL & CRP



Riso rosso fermentato? Attenzione al fornitore!

Table 2. Total Monacolin, Monacolins K and KA, and Citrinin Content per 600-mg Capsule of 12 Commercially Available Red Yeast Rice Products

Red Yeast Rice Product in 600-mg Capsules	Monacolin Level, mg/cap			Citrinin, ppm	Citrinin, µg/cap
	Total Monacolins	Monacolin K (Lovastatin)	Monacolin KA		
A	5.30	2.53	1.96	ND	0.0
B	2.16	1.02	0.61	ND	0.0
C	4.18	1.74	1.63	ND	0.0
D	1.65	1.12	0.22	24	14.3
E	6.03	3.63	1.22	ND	0.0
F	0.31	0.10	0.00	189	114.2
G	6.18	2.50	2.30	ND	0.0
H	11.15	10.09	0.52	ND	0.0
I	1.60	0.99	0.23	75.5	57.5
J	3.97	2.66	0.46	ND	0.0
K	1.36	0.97	0.19	119	70.4
L	6.13	3.12	2.07	ND	0.0
Mean (SD)	4.17 (3.00)	2.54 (2.60)	0.95 (0.84)	34.0 (62.1)	21.4 (38.2)
Median	4.08	2.12	0.57	0.00	0.00

DRUG SAFETY

Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system

Correspondence Gabriela Mazzanti, Department of Physiology and Pharmacology 'Vittorio Erspamer', Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro 5, 00185 Rome, Italy. Tel.: +39 06 4991 2903; E-mail: gabriela.mazzanti@uniroma1.it

Received 8 March 2016; **Revised** 11 October 2016; **Accepted** 23 October 2016

Gabriela Mazzanti¹, Paola Angela Moro², Emanuel Raschi³ , Roberto Da Cas⁴ and Francesca Menniti-Ippolito⁴

Effetti collaterali da RYR (Monascus) in Italia

- 52 reports (su 55 AR) relativi al RYR raccolti tra aprile 2002 e settembre 2015
- 13 ospedalizzazioni; tutti risolti positivamente
- Una Rabdomiolisi, 10 casi di danno epatico, 19 casi di mialgia e/o aumento CK

STATINS: MODE of ACTION

Partial reversible Inhibition of HMG-CoA Reductase



Decreased *de novo* Synthesis of Cholesterol by Hepatocytes



Compensatory Increase in Hepatic LDL Receptors
and in PCSK9 activity & Intestinal Cholesterol Absorption



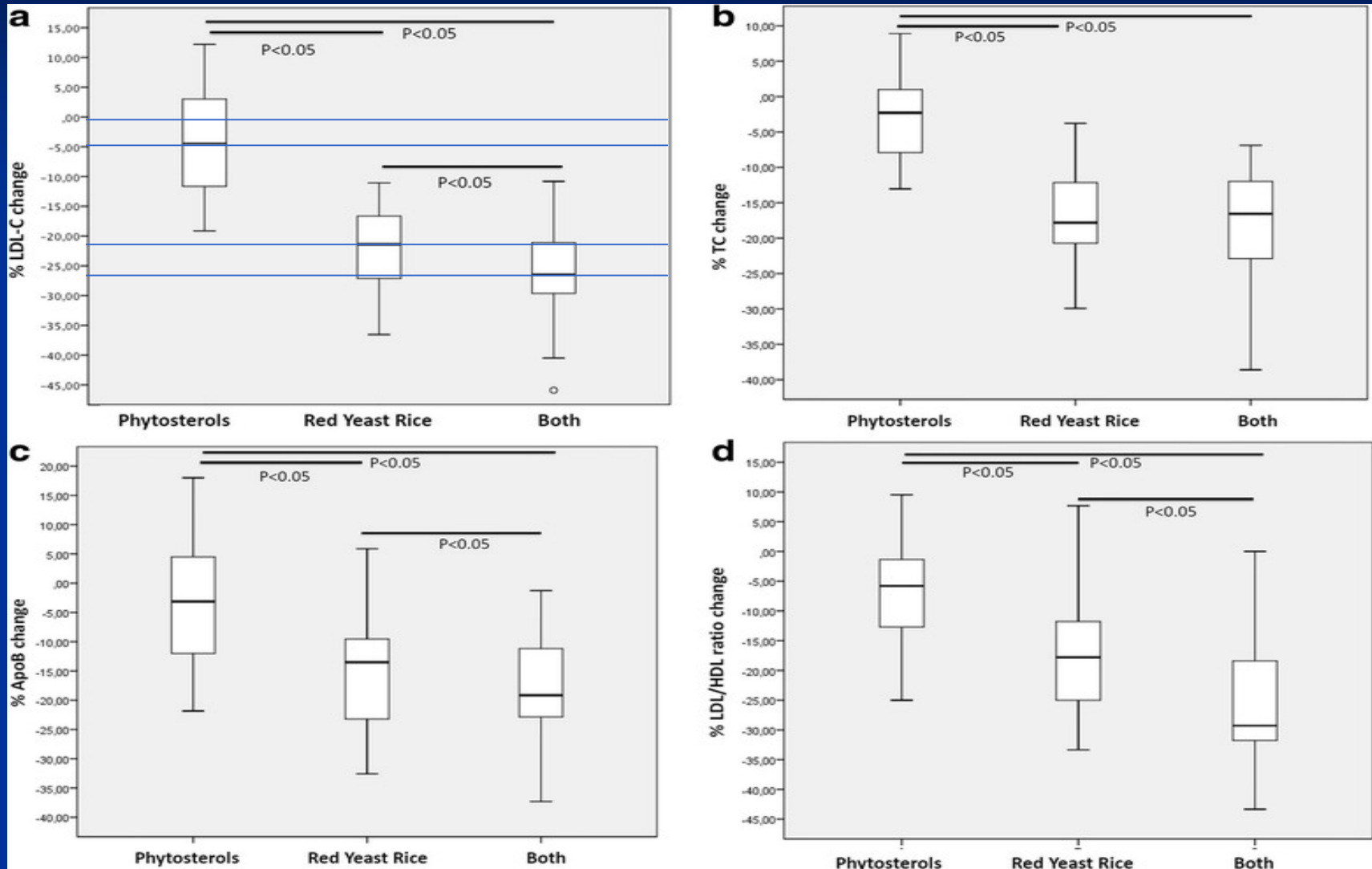
Enhanced Receptor mediated LDL Catabolism



Reduced Plasma LDL Cholesterol

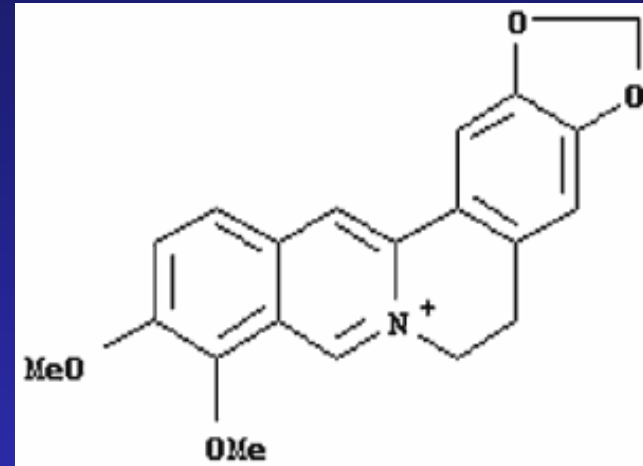
Red Yeast rice & phytosterols

Monacolin 5 mg, Phytosterols 800 mg, 8 weeks treatment



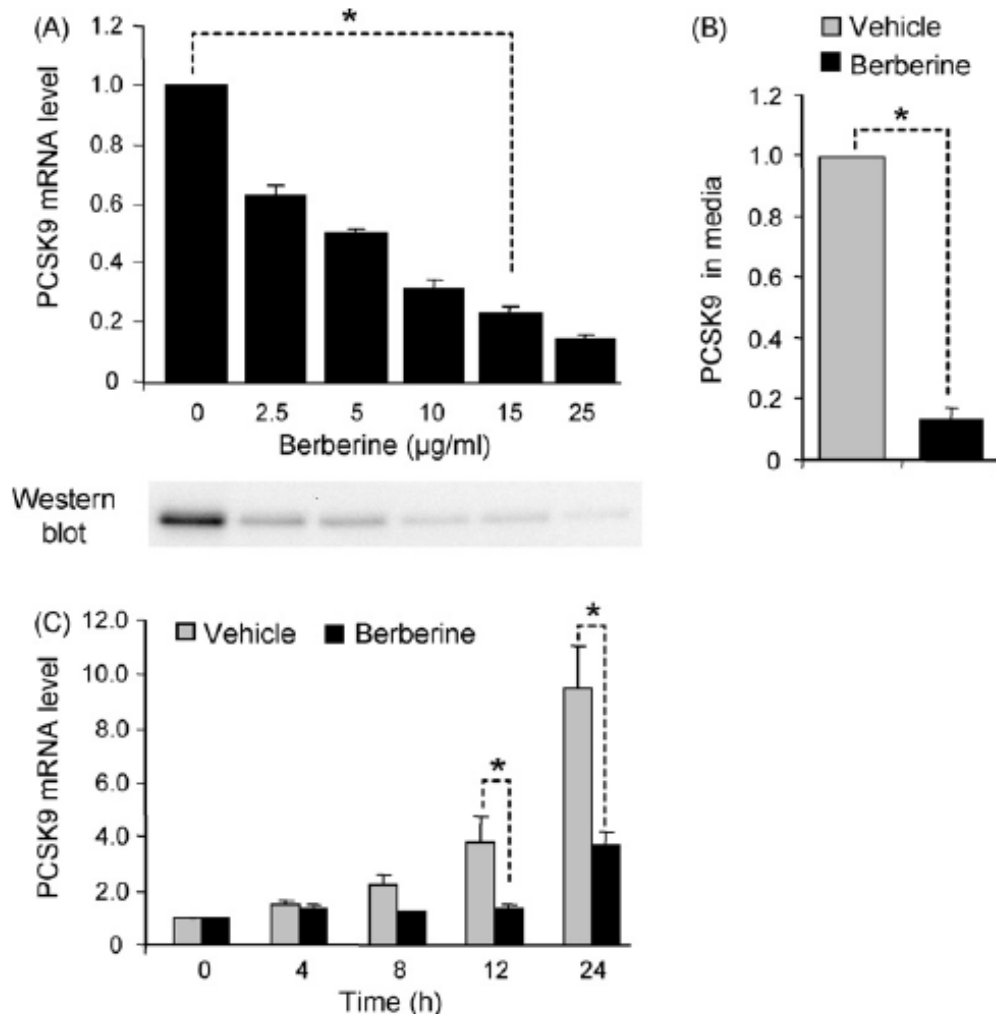
Berberine

- **Alcaloid substance available in different plants** (*Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Berberis aquifolium*, *Berberis vulgaris*, *Berberis aristata*)
- **Traditional uses: intestinal disinfectant (active vs. *E. coli*, *V. cholera*, *G. lamblia*, *E. histolytica*, *T. vaginalis*, *L. donovani*)**
- **It has a broad metabolic effect (genetic modulation?)**
- **It significantly reduces both LDL-C (20-30%) and TG (20-30%)**
- **It has a high tolerability profile for dosages <1000 mg/day**

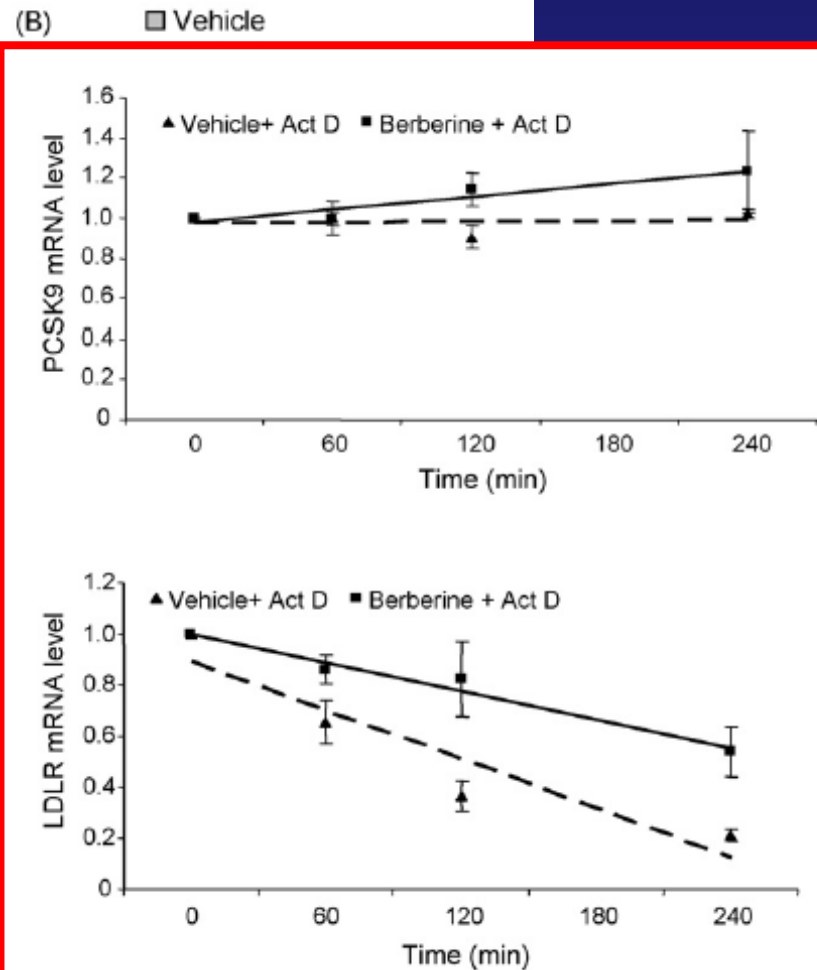
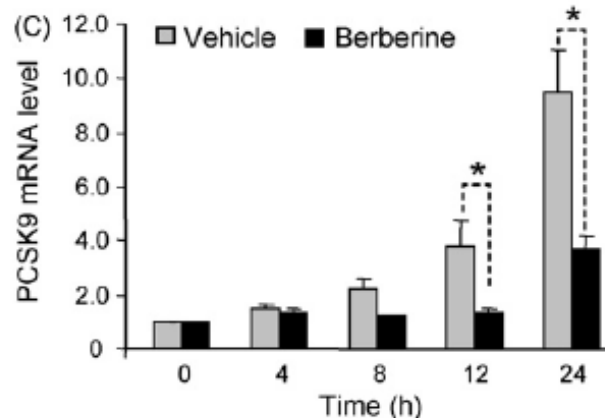
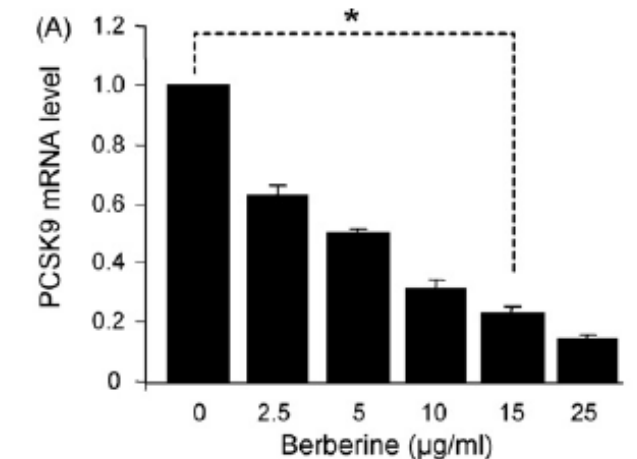


*Kong W et al.
Nature Med 2004;
10(12): 1344-1351.*

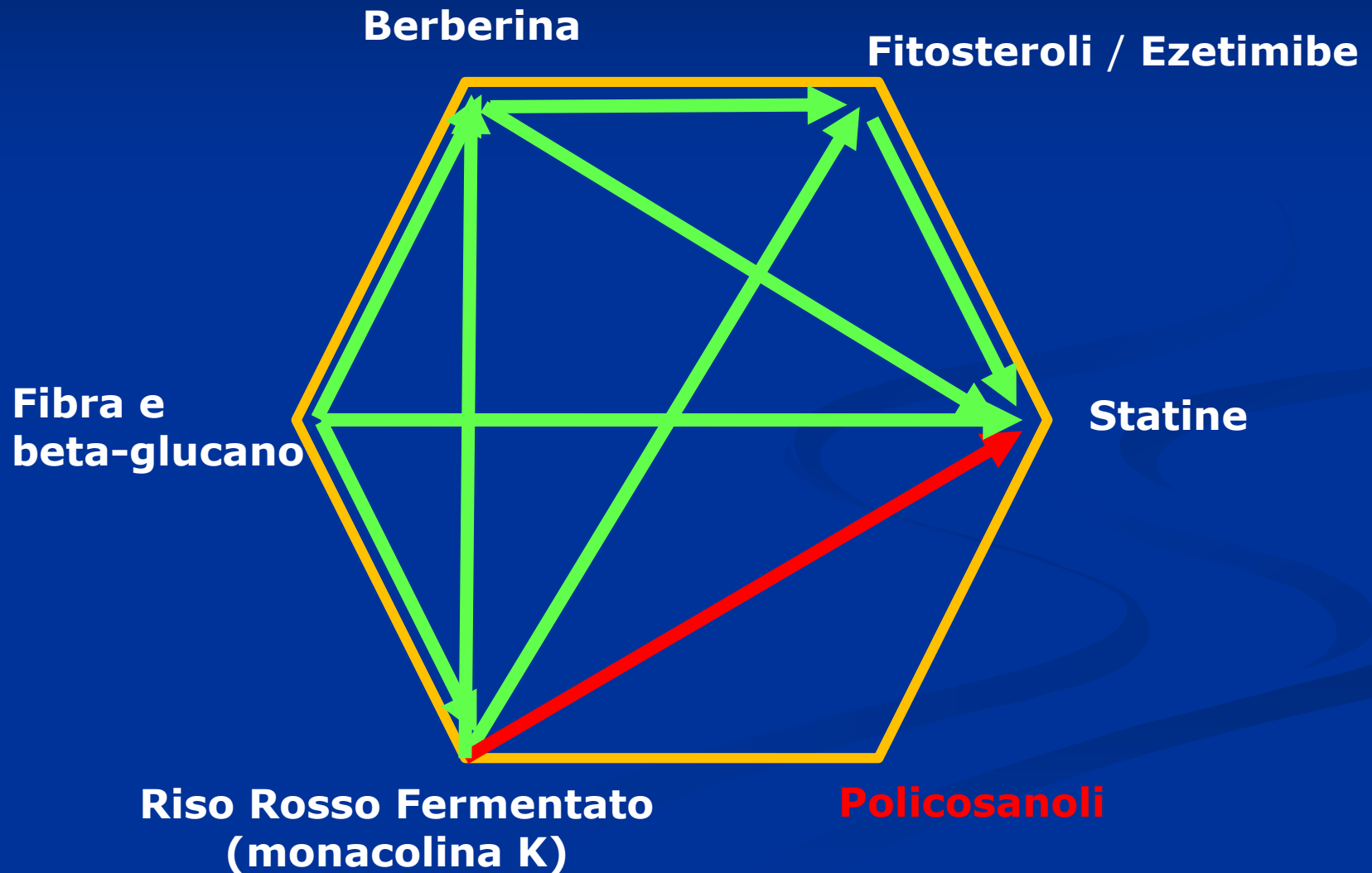
Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells



Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells



Possibili sinergie tra i differenti principi ipocolesterolemizzanti



Integratori e controllo della colesterolemia:

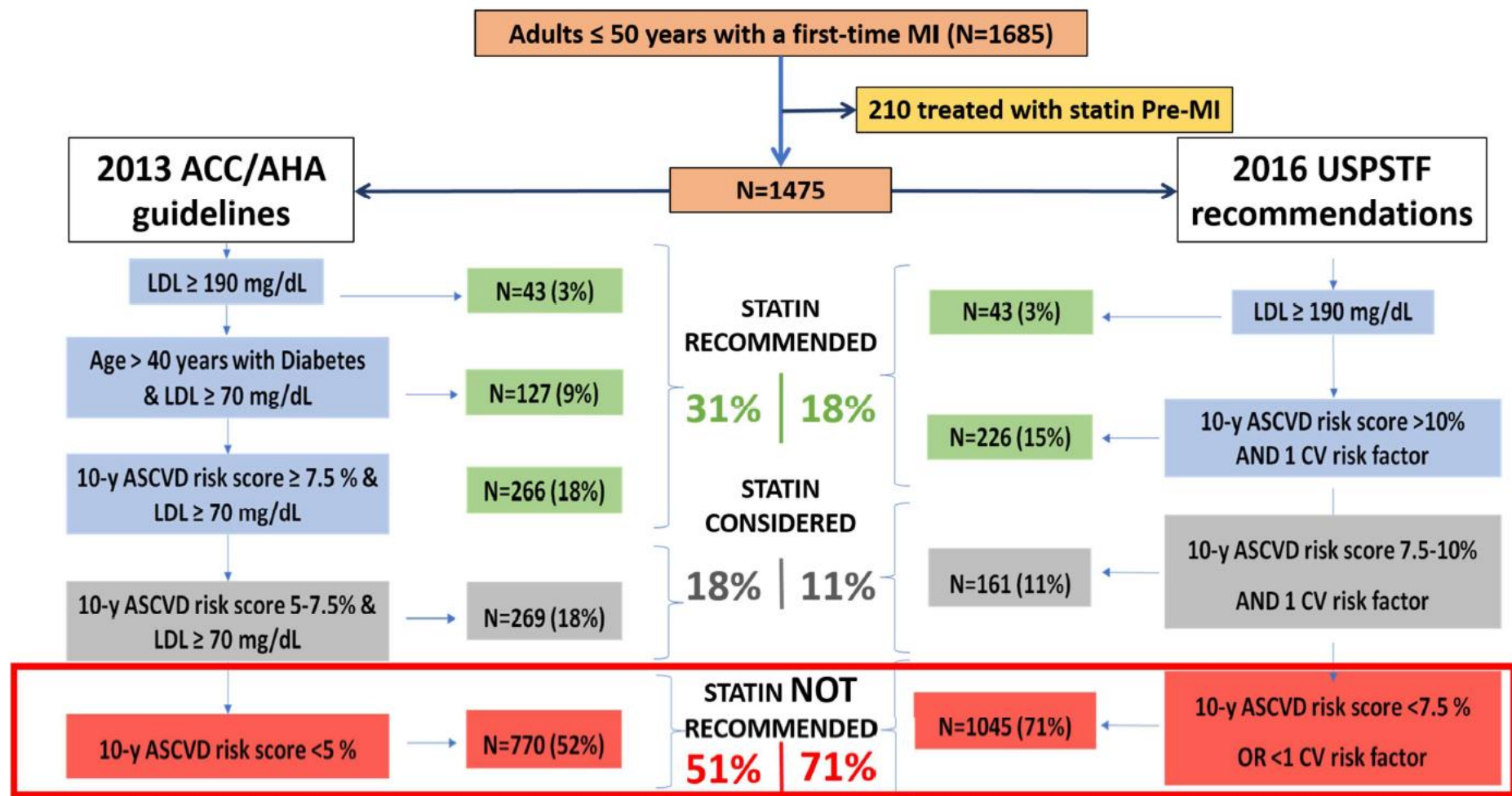
- Perché
- Quando e come

Il messaggio base: lo stesso valore di LDL-colesterolo può richiedere interventi differenti

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 to <10, or high-risk	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle intervention, consider drug ^c	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

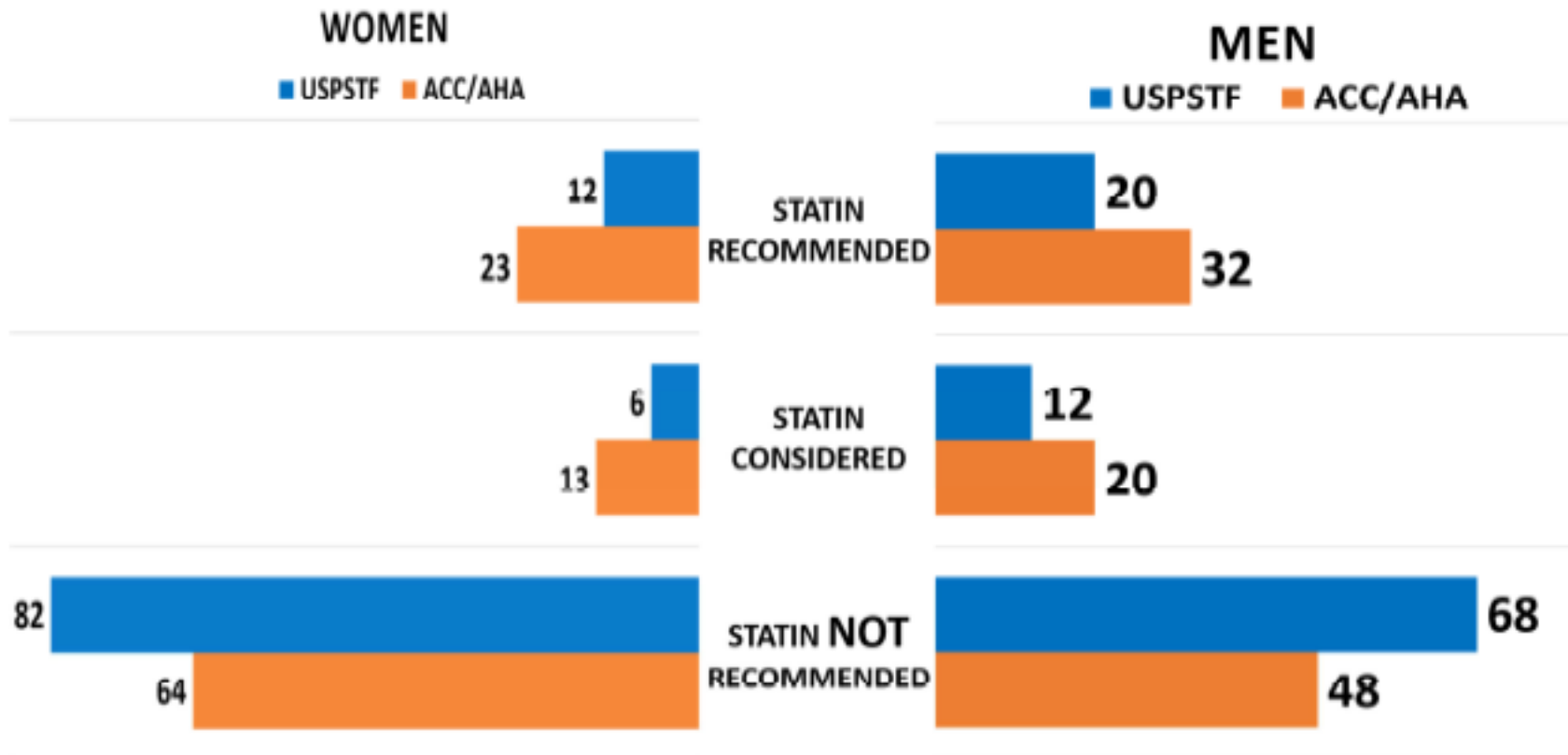
How many adults would meet the criteria for statin prescription before their MI?

The Young MI Register data.



How many adults would meet the criteria for statin prescription before their MI? The Young MI Register data.

SEX DIFFERENCES IN STATIN ELIGIBILITY



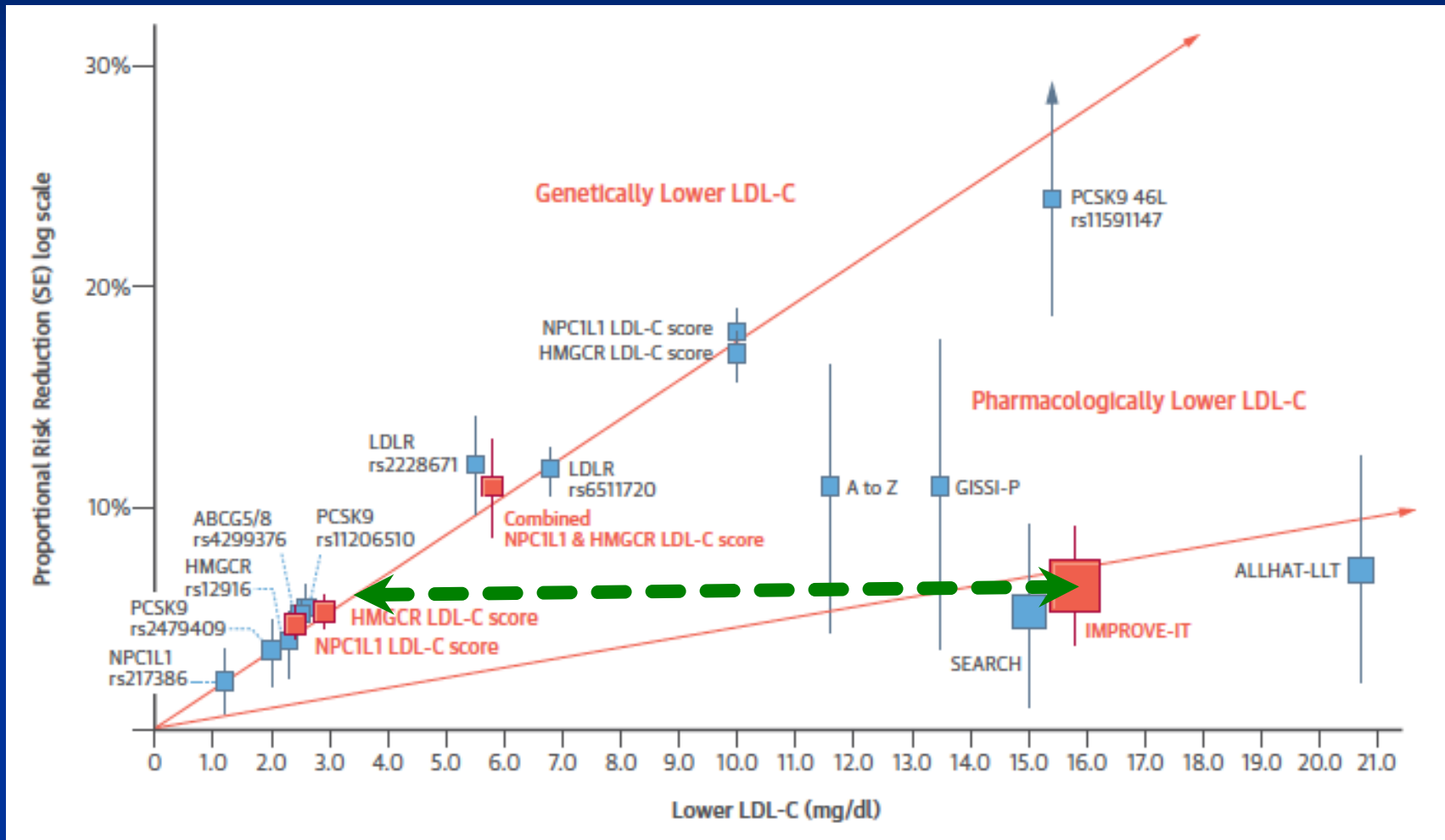
Seconda basic question

E' legittimo, in questo contesto, non fare nulla per ridurre la colesterolemia quando le linee guida dicono di non fare nulla?

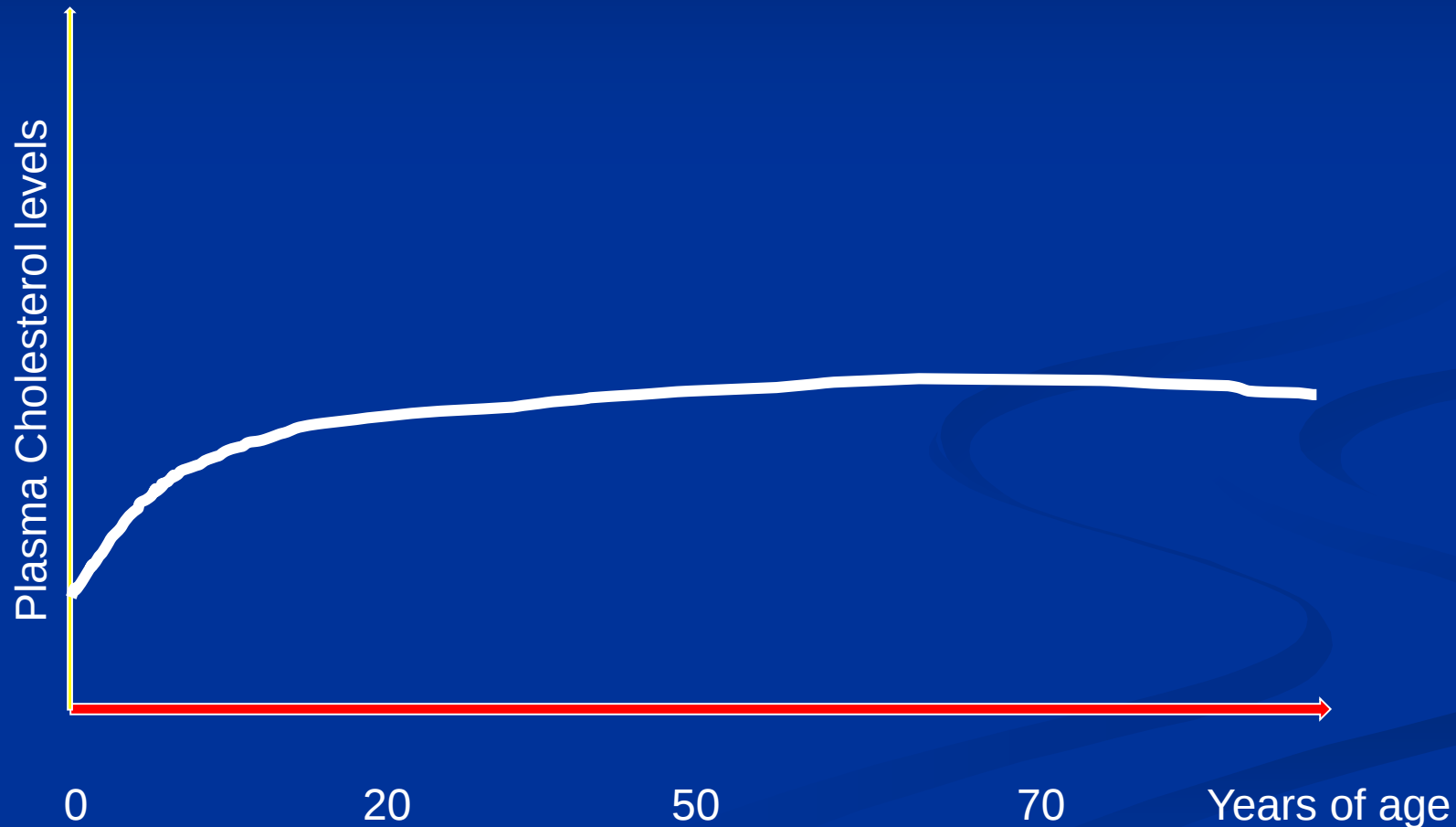
Oppure, invece

Deve tornare a prevalere la valutazione clinica del rischio globale, nel singolo paziente, ed il tema può essere affrontato (in «concordance») con lui/lei?

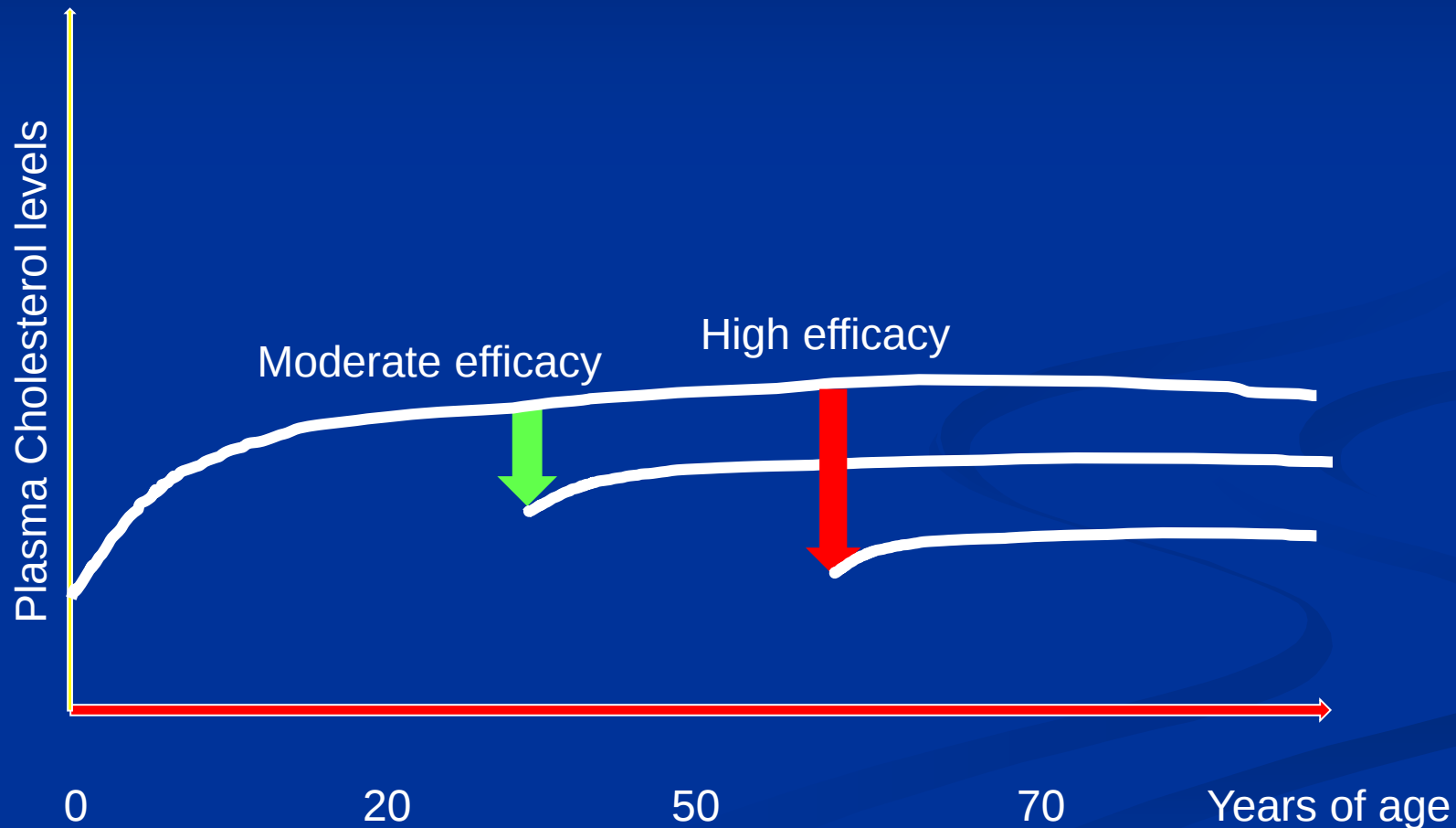
Effect of a genetically or pharmacologically mediated LDL-C reduction on CHD risk



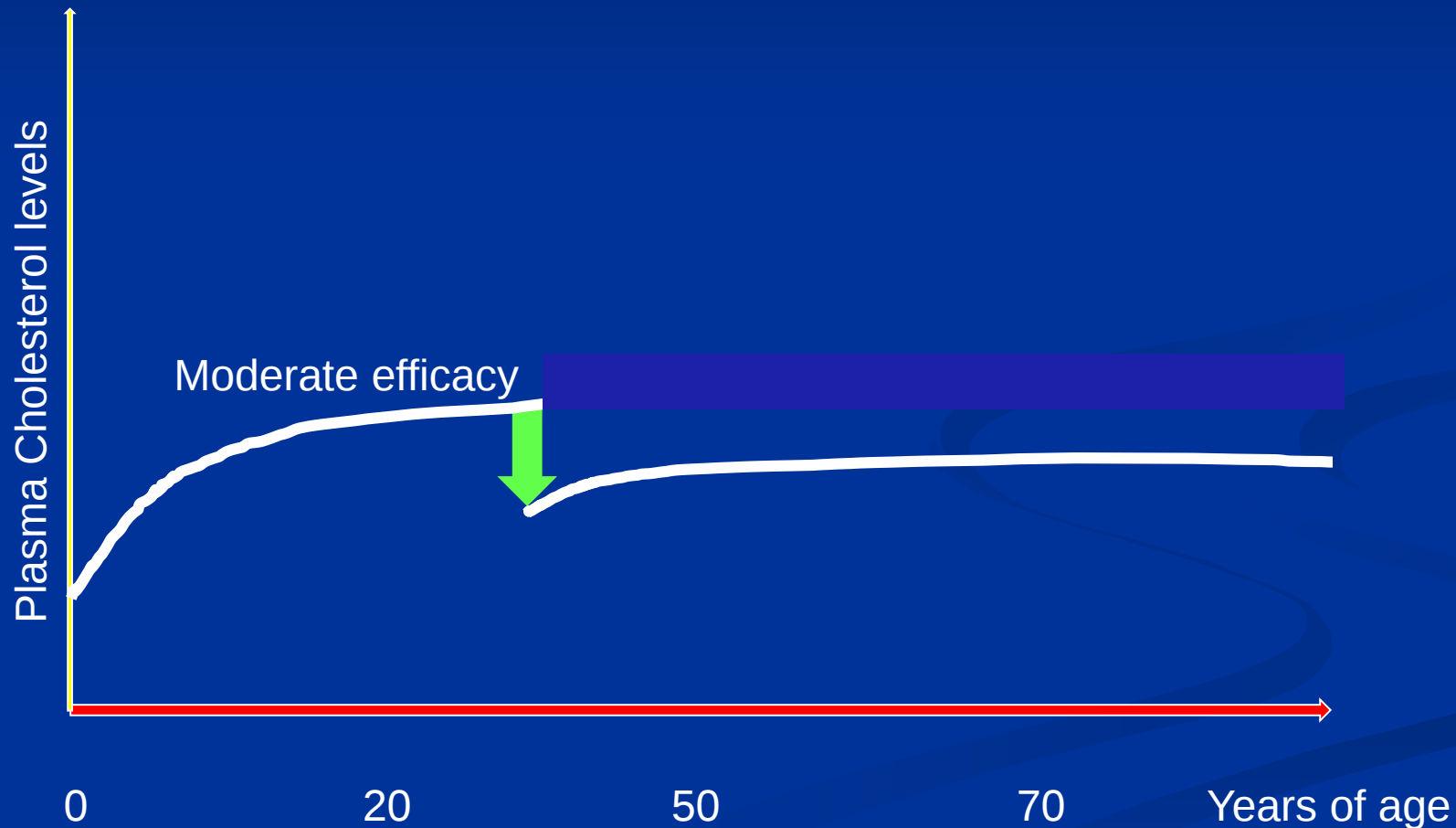
Plasma cholesterol, clinical intervention, AUC



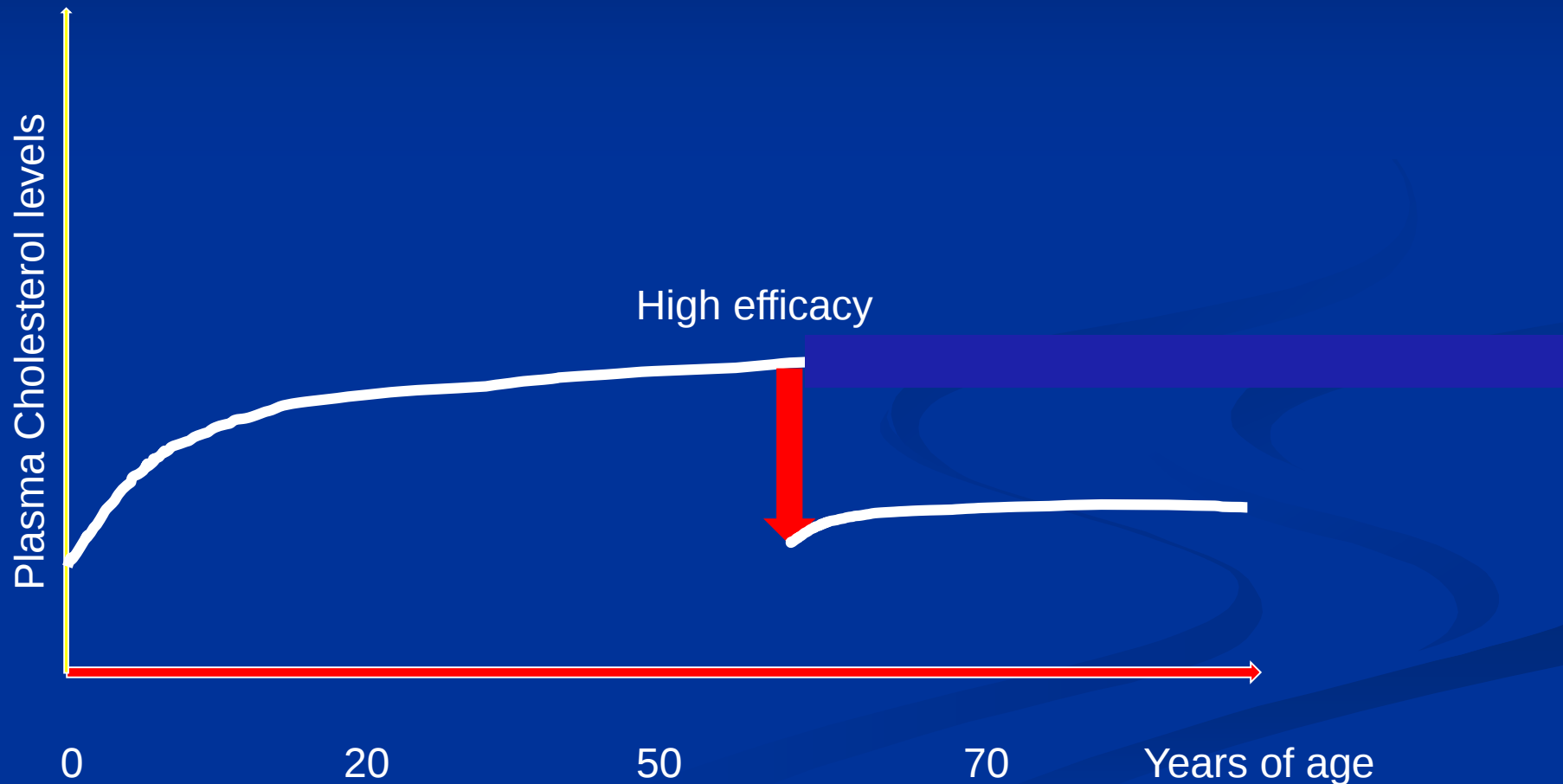
Plasma cholesterol, clinical intervention, AUC



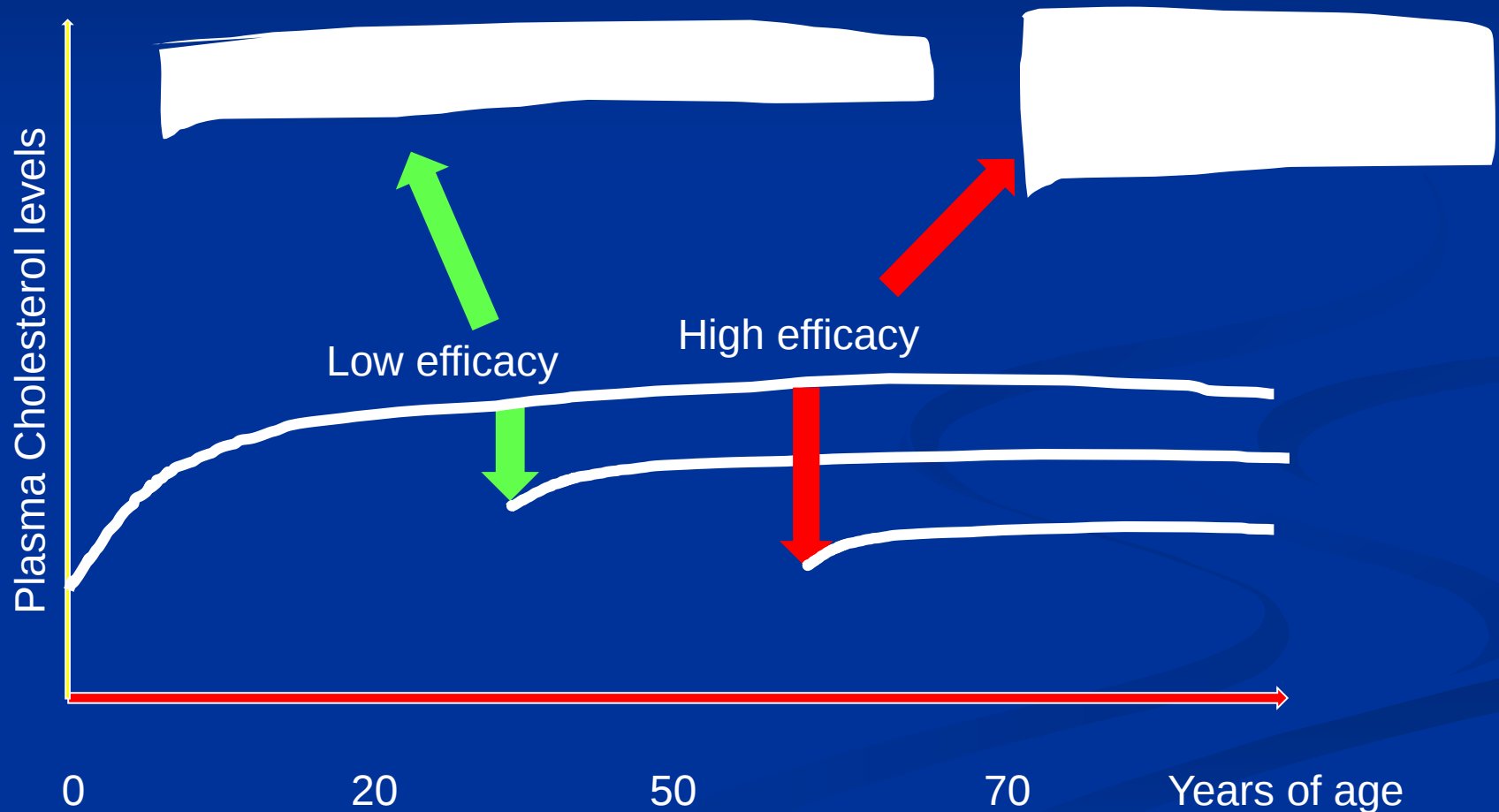
Plasma cholesterol, clinical intervention, AUC



Plasma cholesterol, clinical intervention, AUC



Plasma cholesterol, clinical intervention, AUC



Effetto delle modificazioni dietetiche sul profilo lipidico

Nutriente	Effetto su HDL/LDL	Effetto atteso sul colesterolo LDL	Note
Acidi grassi insaturi trans	LDL ↑ HDL ↓	-1/1,5% per ogni calo di 1% dell'intake	L'apporto alimentare in Italia è in media basso; l'effetto atteso è modesto.
Acidi grassi saturi	LDL ↑ HDL ↑	-1/1,5% per ogni calo di 1% dell'intake	La restrizione del loro apporto non ridurrebbe il rischio CV nonostante il miglioramento della lipidemia
Acidi grassi PUFA omega-6	LDL ↓	-0,5/1% per ogni aumento di 1% dell'intake	L'apporto alimentare in Italia, in media, non è elevato; l'effetto atteso è di potenziale interesse.
Colesterolo alimentare	LDL ↑	-1/1,5% per ogni riduzione di 200 mg/die dell'intake	
Fibra solubile	LDL ↓	-1,5/2,5% per ogni aumento di 5 g/die dell'intake	L'apporto alimentare in Italia, in media, non è elevato; l'effetto atteso è di potenziale interesse.
Effetto complessivo	LDL ↓	-1,5/5%	L'adesione nel tempo dei pazienti è variabile, ma in genere bassa

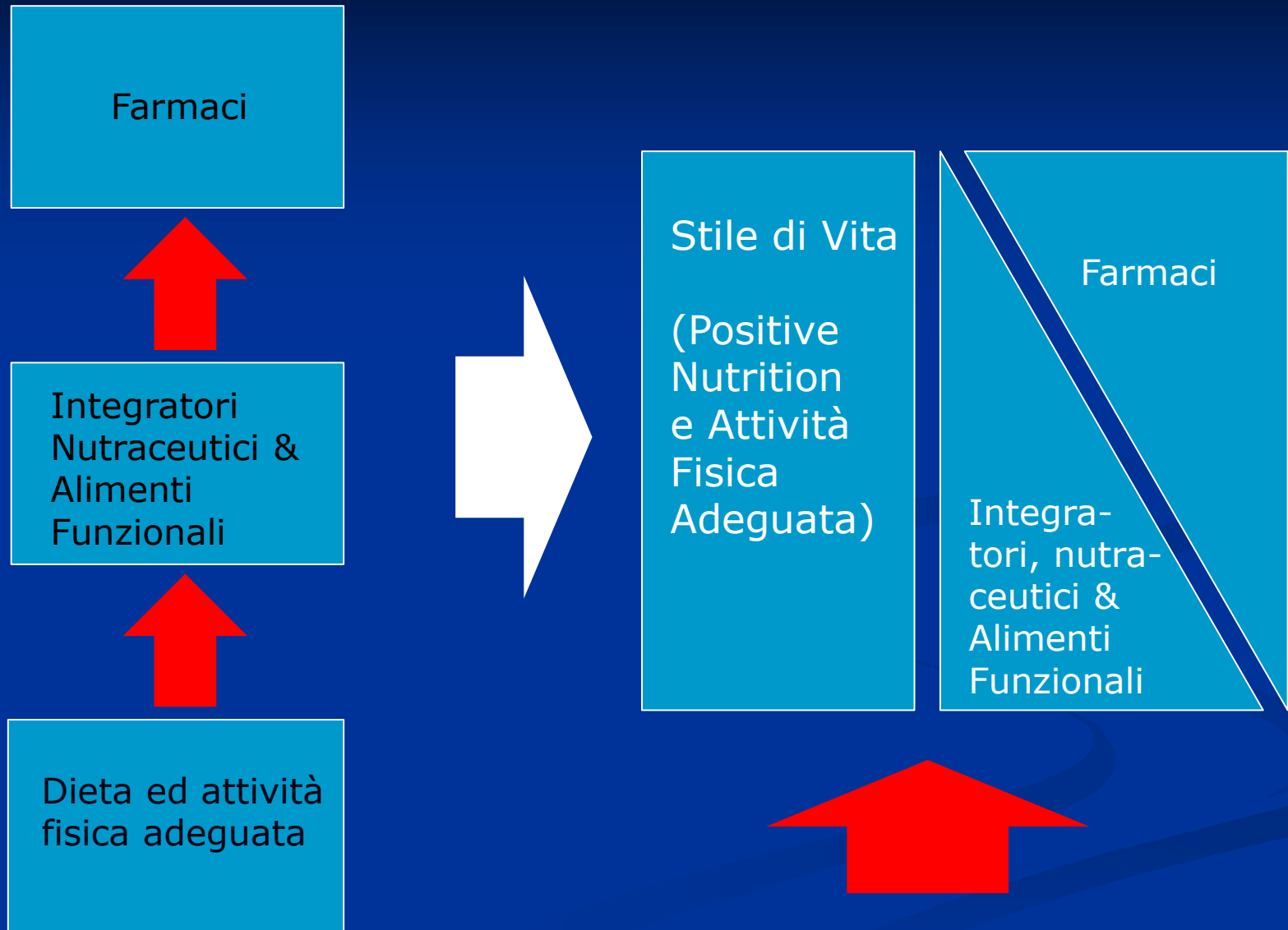
Cochrane, 2003

Poli A et al, in preparation, 2018

Strategie di prevenzione CV



Strategie di prevenzione CV



Possibili candidati al trattamento (1)

- soggetti di età fino a 40 anni (no SCORE), in assenza di specifica indicazione all'uso di un farmaco ipocolesterolemizzante (ad es: per dislipidemia genetica, CVD, diabete), *nei quali il medico ravveda l'opportunità, per motivi clinici*, di ridurre la colesterolemia e quindi il rischio CV globale.
- Soggetti > 40 anni con rischio SCORE $\leq 1\%$ a 10 anni *nei quali il medico ravveda l'opportunità, per motivi clinici*, di ridurre la colesterolemia e quindi il rischio CV globale.

Possibili candidati al trattamento (2)

- soggetti *con sindrome metabolica, ma con basso rischio assoluto di eventi CV* e quindi senza indicazione all'uso di farmaci, ma che possano beneficiare dell'uso di specifici nutraceutici o delle rispettive combinazioni per ridurre il rischio CV globale
- soggetti con esigenza di un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante *che non intendano, per scelta personale,* assumere farmaci etici.

Possibili candidati al trattamento (3)

- Soggetti in trattamento con statine *con risposta insufficiente*
 - Aggiunta di un integratore senza monacolina
- Soggetti che *non tollerano una statina*:
 - Sostituzione con un integratore senza monacolina

In conclusione:

- Integratori mirati possono ridurre il colesterolo LDL nei soggetti a rischio intermedio con elevata efficacia
- Il medico dovrebbe riprendere il controllo della decisione di uso e del monitoraggio degli effetti di questi principi attivi
- Il ruolo degli integratori finalizzati al controllo della colesterolemia, è da definire con attenzione, e potrebbe essere affiancato (e non seguire) l'approccio di stile di vita nella prevenzione cardiovascolare in una società che vive sempre più a lungo