

# P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

N. 2 Anno XVI - Giugno 2024  
ISSN 2039-8360

[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)

Farmaco o uomo:  
chi comanda la aderenza terapeutica?

La semplificazione della terapia con l'associazione  
fissa rosuvastatina+acido acetilsalilico:  
razionale e caso clinico

Approcci nutraceutici focalizzati sulla combinazione  
di Monacolina K, CoQ10 e Tocoferoli/Tocotrienoli per  
la gestione dell'ipercolesterolemia: innovazioni e prospettive

CONSENSUS EDITORIALE  
Prediabete, dall'epidemiologia al trattamento:  
il ruolo della nutraceutica

Fibrillazione atriale asintomatica:  
perché ha un senso ricercarla?



Farmaco o uomo: chi comanda la aderenza terapeutica? <i>Claudio Borghi</i>	5
La semplificazione della terapia con l'associazione fissa rosuvastatina+acido acetilsalicylico: razionale e caso clinico <i>Claudio Ferri</i>	7
Approcci nutraceutici focalizzati sulla combinazione di Monacolina K, CoQ10 e Tocoferoli/Tocotrienoli per la gestione dell'ipercolesterolemia: innovazioni e prospettive <i>Maria Donatella Semeraro, Fabio Lucio Albini</i>	15
CONSENSUS EDITORIALE	21
Prediabete, dall'epidemiologia al trattamento: il ruolo della nutraceutica <i>Nino Cristiano Chilelli, Mariagiovanna Filippella, Giorgio Severgnini, Gianluca Sanna, Arrigo F.G. Cicero</i>	
Fibrillazione atriale asintomatica: perché ha un senso ricercarla? <i>Federica Moscucci, Giorgia Cecchini, Giovambattista Desideri</i>	30

**Editore**

MEDIABOUT S.r.l.  
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano  
Tel. 02 83547230  
E-mail: info@mediabout.it  
www.mediabout.it

**Direttore responsabile** Mauro Rissa

**Direttore scientifico** Claudio Borghi

**Comitato scientifico**  
Ettore Ambrosioni  
Vittorio Costa  
Ada Dormi  
Claudio Ferri  
Guido Grassi  
Giuseppe Mancina  
Dario Manfellotto  
Enzo Manzato  
Simone Mininni  
Maria Grazia Modena  
Maria Lorenza Muesan  
Roberto Pontremoli  
Giuseppe Rosano  
Enrico Strocchi  
Stefano Taddei  
Bruno Trimarco  
Paolo Verdecchia  
Augusto Zaninelli

**Redazione scientifica** MEDIABOUT S.r.l.

**Segreteria di redazione** MEDIABOUT S.r.l.

**Impaginazione** MEDIABOUT S.r.l.

**Stampa** Galli Thierry Stampa S.r.l.  
Via Cavaglia, 3 - 20139 Milano

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2024 MEDIABOUT S.r.l.  
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.



# Farmaco o uomo: chi comanda la aderenza terapeutica?

Claudio Borghi

*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna*

La terapia farmacologica delle malattie cardiovascolari si basa su due aspetti fondamentali. Da un lato la disponibilità di farmaci efficaci in grado di incidere in maniera risolutiva nei confronti delle patologie per le quali sono stati prescritti e dall'altro la capacità dei pazienti di assumere in maniera regolare e adeguata i farmaci prescritti. Il primo punto dipende sostanzialmente dalla qualità della ricerca clinica e dai risultati degli studi che sono in grado di identificare l'ambito di efficacia della terapia. A questi si aggiungono le informazioni relative agli studi di popolazione che spesso sono in grado di fornire informazioni aggiuntive rispetto a quelle forzatamente limitate che derivano dagli studi clinici e dai loro limiti in termini di selezione della popolazione oggetto di studio. Tuttavia, questa quantità di evidenze cliniche più o meno rilevanti risulta pressoché totalmente "inefficace" se non associate alla propensione dei pazienti ad assumere i farmaci nelle modalità nelle quali hanno mostrato una innegabile efficacia. La scarsa aderenza alla terapia è un fenomeno assai diffuso che affligge soprattutto quelle condizioni che richiedono un trattamento giornaliero, talora con un numero elevato di compresse. Il paradigma della scarsa aderenza terapeutica sono sicuramente la ipertensione e le dislipidemie che vanno incontro ad un trattamento adeguato in meno del 50% della popolazione con una perdita di popolazione superiore ad un terzo entro i primi tre mesi dopo la prescrizione dei farmaci. La perdita di aderenza affligge in maniera differenziata gli uomini e le donne, i pazienti anziani rispetto a quelli più giovani, ma il fattore di maggiore rilevanza in questo ambito è certamente il numero di compresse materialmente assunte dai pazienti che risulta numericamente proporzionale alla perdita di aderenza per la assunzione corretta di farmaci. In particolare, la scarsa aderenza terapeutica è un fenomeno di tipo dinamico, con pazienti che modificano il proprio atteggiamento in merito, in maniera dipendente da fattori contingenti, tra i quali vanno annoverati la percezione di efficacia e di necessità del trattamento e la tollerabilità della terapia con una ovvia riduzione della aderenza sulla base della prevalenza di effetti indesiderati. Probabilmente

non solo la comparsa di effetti indesiderati gioca un ruolo cruciale, ma anche la percezione della probabilità di comparsa degli stessi, ed ancora una volta gli esempi più chiari in ambito cardiovascolare vengono dalla aderenza nei confronti di due classi cruciali di farmaci come gli ACE-inibitori e le statine. In particolare, gli aspetti di tipo divulgativo circa la frequenza di tosse (ACE-inibitori) o mialgia (statine) reperibili su improbabili canali di divulgazione para-scientifici, tendono ad incrementare la probabilità a priori dello sviluppo di effetti indesiderati come evidenziato da una intelligente sotto-analisi dello studio ASCOT-LLA che rivela come la incidenza di miopatie da statine sia più che raddoppiata dopo la apertura del cieco e la somministrazione in aperto ai pazienti della stessa dose di atorvastatina con la quale erano stati in terapia nei mesi precedenti.

Quanto ai metodi per ridurre il flagello della scarsa aderenza al trattamento, quelli che si sono rivelati di maggiore impatto sono la più stretta interazione tra medico e paziente che determina un aumento del livello di comprensione sulla importanza della terapia e il ricorso ad una riduzione drastica del numero di compresse somministrate giornalmente attraverso una costante rivalutazione della opportunità della terapia e l'impiego di combinazioni fisse di farmaci somministrati sotto forma di una singola pillola che contiene più componenti attivi. A questo approccio si associano oggi gli strumenti tecnologici come app dedicate o algoritmi di gestione intelligente della aderenza dispensati attraverso strumenti portatili (smartphone o dispositivi da polso) che mantengano un contatto del paziente con le sue prescrizioni e rammentino in modo sistematico la necessità ed il momento previsto per la assunzione di farmaci. In termini pratici, il ricorso a singole pillole multipotenti (*single pill combination*= SPC o polipillole) ha mostrato tutta la sua efficacia soprattutto attraverso le evidenze degli studi di *real life* che hanno mostrato come il passaggio dalla somministrazione separata di determinate classi di farmaci (i.e. antiipertensivi e/o statine) alla singola compressa contenente analoghi farmaci e dosi determini un miglioramento della aderenza al trattamento cui consegue

un più efficace controllo pressorio e del profilo lipidico, una riduzione significativa della incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e, soprattutto, una riduzione della quantità di denaro necessaria per fronteggiare le strategie di prevenzione attraverso una riduzione dei costi conseguente alle minori esigenze di ricovero e gestione delle complicanze. Tuttavia anche questo approccio che rappresenta certamente quello più avanzato in termini terapeutici in quanto permette di ottenere in un singolo istante la somministrazione di più principi attivi, potrebbe avere una ulteriore evoluzione in grado di attenuare in maniera significativa il problema della scarsa aderenza. Una delle possibili soluzioni potrebbe essere l'impiego di farmaci "multitarget" come gli inibitori di SGLT2 o

gli agonisti di GLP1 oggi largamente impiegati nella pratica clinica in diverse condizioni cliniche a base cardiovascolare ed in grado di esprimere la loro efficacia nei confronti di meccanismi d'azione multipli con conseguente riduzione del ricorso alla terapia concomitante. La seconda possibilità potrebbe invece essere rappresentata dai nuovi farmaci biologici di derivazione genetica, tra i quali gli anticorpi monoclonali (Ab), gli oligonucleotidi antisense (ASO) e soprattutto le piccole molecole che somministrabili sottocute che agiscono come silenziatori di mRNA (siRNA) che sono in grado di esercitare la loro efficacia nei confronti di bersagli proteici per periodi di mesi 6-12 cancellando pressoché totalmente il concetto di somministrazione giornaliera della terapia.



Farmaci con queste caratteristiche ne esistono soprattutto in ambito lipidico e diretti contro la proteina PCSK9, ma molti altri sono in fase avanzata di sviluppo ed indirizzati verso altri bersagli terapeutici (APO-CIII, ANGPTL-3, ecc) ed in grado di produrre risultati straordinari nei confronti dei livelli di lipoproteine ricche di colesterolo e trigliceridi. Tuttavia, il mondo dei farmaci a bersaglio genetico si sta avvicinando anche al più importante fattore di rischio e cioè la ipertensione arteriosa attraverso lo sviluppo di strategie indirizzate alla inibizione della sintesi epatica di angiotensinogeno in grado di determinare un blocco persistente della attività del sistema RAA circolante senza interferire in maniera significativa con la attività tissutale dello stesso, più coinvolta nel controllo pressorio renale in condizioni di emergenza come la ipovolemia.

Tutto ciò ci proietta in un mondo del presente che apre la strada ad ogni possibile soluzione terapeutica, somministrabile in forma diversa da quella orale, con una durata di efficacia multi mensile e forse annuale e che potrebbe essere la vera e definitiva soluzione del problema della aderenza, viste

le evidenze che dimostrano la persistenza di un solido effetto residuo di questi farmaci anche in condizioni di non pieno rispetto degli intervalli di somministrazione, ma soprattutto considerando che l'intervallo di somministrazione corretto di questi farmaci non sono le 24 ore correnti, ma probabilmente l'ambito di 7 giorni prima o dopo la data ideale di somministrazione il che permette ampi margini di recupero per tutte quelle situazioni in cui il rispetto delle tempistiche non è possibile è perduto per scarsa concentrazione.

Quindi è il farmaco che vince sulla volontà dell'uomo e risolve il problema della aderenza? In linea teorica sì, nella pratica i costi di queste nuove molecole e le limitazioni imposte al loro impiego dai sistemi regolatori non cancelleranno le difficoltà attuali a mantenere una assunzione adeguata della terapia da parte della maggior parte dei pazienti, ma almeno incominceranno a proporre una nuova visione della terapia nella quale sia il farmaco a rendersi disponibile ad adeguarsi alle necessità dell'uomo che sono quelle di vivere sano, curarsi in maniera efficace e non immaginare il gesto di curarsi come un momento di odiosa interferenza con la propria qualità di vita.

# La semplificazione della terapia con l'associazione fissa rosuvastatina+acido acetilsalicilico: razionale e caso clinico

Claudio Ferri

Università dell'Aquila – Dipartimento MeSVA

Il controllo della colesterolemia riveste fondamentale importanza nella gestione dell'aterosclerosi e della prevenzione cardiovascolare. L'adozione di terapie specifiche come le statine ad alta intensità, in particolare la rosuvastatina permette di raggiungere l'obiettivo terapeutico di riduzione degli eventi cardiovascolari (CV) nella maggior parte dei casi, come dimostrato da studi e meta-analisi. Tuttavia, una gestione globale del rischio CV deve necessariamente includere non solo la terapia farmacologica, ma anche la valutazione individuale, lo stile di vita, la prevenzione e il controllo delle comorbidità. Un focus particolare è dedicato alla terapia antiaggregante, come l'uso dell'acido acetilsalicilico, e alla necessità di una preselezione accurata dei pazienti a rischio elevato per ottenere i massimi benefici. La combinazione fissa di rosuvastatina e acido acetilsalicilico nel caso clinico presentato, è proposta come soluzione per migliorare l'aderenza e la persistenza alla terapia, riducendo così il rischio CV.

L'aterosclerosi è determinata direttamente dal colesterolo LDL (C-LDL) (1). Per questo, C-LDL oppure il "colesterolo non-HDL" (2) sono comunemente inclusi nel calcolo del rischio cardiovascolare individuale, in posizione sempre preminente (Figura 1) (2).

In questo ambito, tutte le Linee Guida (1,2,3,4) raccomandano l'uso esclusivo di statine ad elevata intensità: rosuvastatina oppure atorvastatina.

In particolare, la rosuvastatina è la statina più potente tra tutte quelle in commercio, come ben evidenziato da una revisione sistematica con meta-analisi *network* (5), da cui emerge come la rosuvastatina sia in grado di raggiungere l'obiettivo terapeutico nel 93,1% dei casi, l'atorvastatina nel 76,7% e la simvastatina, una statina ad intensità moderata, nel 48,4% dei casi.

La più nota dimostrazione clinica dell'efficacia di rosuvastatina nei confronti degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari deriva dallo studio JUPITER (6), in cui rosuvastatina o placebo sono stati somministrati a 17.802 individui in prevenzione primaria, tutti con C-LDL < 130 mg/dL e proteina C reattiva ≥2,0 mg/dL (Figura 2).

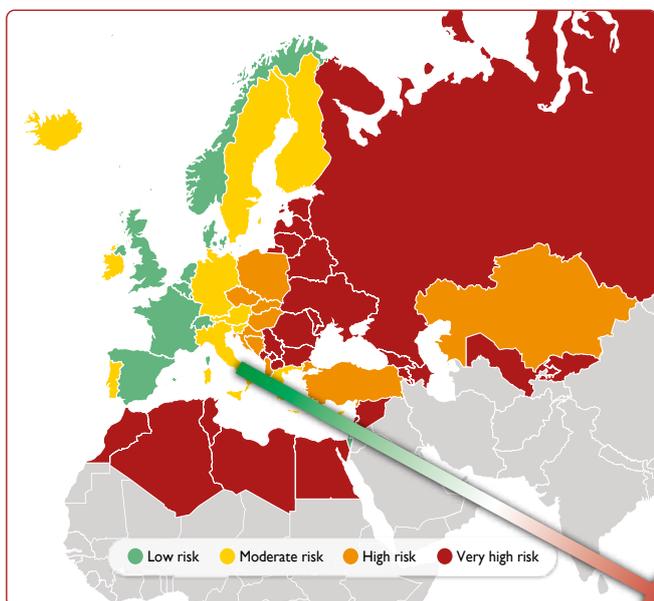
Ovviamente, tanto in prevenzione primaria quanto in prevenzione secondaria, la prescrizione di statine non può rimanere isolata. Al contrario, la prevenzione cardiovascolare più cor-

retta è globalmente fondata su:

- **accurata valutazione del singolo individuo e della sua storia familiare**
- **adozione di uno stile di vita corretto**, particolarmente in termini di dieta, attività fisica ed evitamento di situazioni ansiogene e/o stressanti
- **prevenzione della comparsa di anomalie nei livelli dei fattori di rischio cardiovascolare maggiori e minori**, ovvero loro normalizzazione se alterati
- **prevenzione, miglioramento e cura delle condizioni mediche e non mediche influenzanti il rischio cardiovascolare** (inerenti quindi tanto la eventuale presenza di comorbidità, quanto la sussistenza di un contesto socioeconomico e/o familiare sfavorevole)
- **terapia antiaggregante**

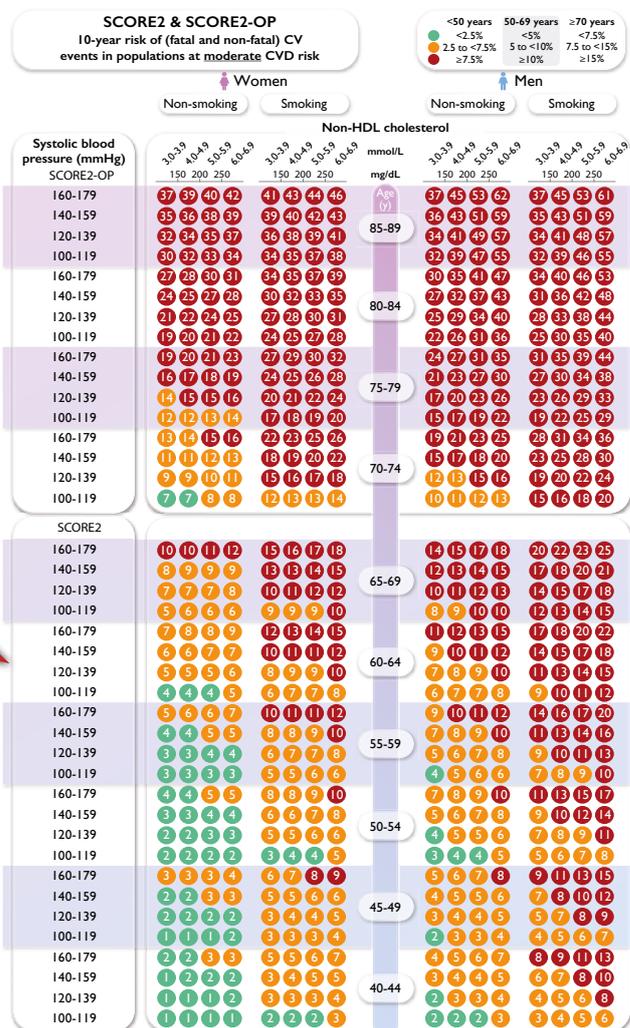
In merito all'ultimo, cruciale punto, in prevenzione primaria l'uso di acido acetilsalicilico a basso dosaggio è consentito nel diabetico di tipo 1 e 2 che abbia un rischio elevato oppure molto elevato, ma non nella popolazione generale (2). A questo proposito, tuttavia, va rilevato che mancano studi condotti somministrando acido acetilsalicilico a basso dosaggio in pazienti che siano in prevenzione primaria, ma abbiano un rischio cardiovascolare elevato oppure molto elevato. In accordo con ciò, nello studio *Hypertension Opti-*

### Calcolo del rischio cardiovascolare



LDL-C	Non-HDL-C	Apolipoprotein B
2,6mmol/L(100mg/dL)	3,4mmol/L(131mg/dL)	100mg/dL
1,8mmol/L(70mg/dL)	2,6mmol/L(100mg/dL)	80mg/dL
1,4mmol/L(55mg/dL)	2,2mmol/L(85mg/dL)	65mg/dL

Secondo le Linee Guida Europee del 2021, il calcolo del rischio cardiovascolare va effettuato per uomo e donna e per una età <70 anni (SCORE-2) oppure >70 anni (SCORE-2-OP) usando per il rischio colesterolo-correlato il colesterolo non-HDL. Il calcolo va adattato in base al rischio della Nazione (Italia = rischio moderato, giallo).



Modificato da ref. (2)

FIGURA 1

mal Treatment (HOT) (7) è stata dimostrata, in 9.399 pazienti randomizzati ad acido acetilsalicilico e 9.391 randomizzati a placebo, una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori indotta dalla terapia antiaggregante pari al 22% nei pazienti a rischio elevato oppure molto elevato (acido acetilsalicilico, n.4699 pazienti versus placebo, n.4691 pazienti; rischio relativo 0,78, intervallo di confidenza al 95% 0,65-0,94). In particolare, il maggior beneficio si osservava in quelli in cui il rischio cardiovascolare era elevato a causa di una creatinemia >1,3 mg/dL (acido acetilsalicilico, n.681 pazienti versus placebo, n.686 pazienti; rischio relativo 0,55, intervallo di confidenza al 95% 0,37-0,81) (Figura 3) (7). Un beneficio clinico netto positivo era anche rilevabile nei pazienti con rischio cardiovascolare elevato a causa di una pressione arteriosa che risultava particolarmente mal controllata in condi-

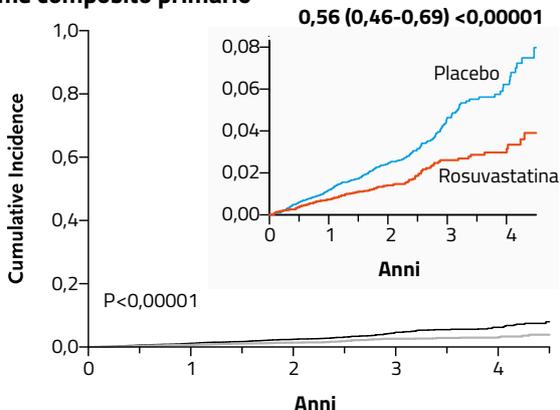
zioni di base (sistolica >180 mmHg/diastolica >107 mmHg). Pertanto, la terapia antiaggregante – che in prevenzione primaria ha per protagonista sostanziale l’acido acetilsalicilico – prevede la preselezione del paziente tra quelli a rischio elevato oppure molto elevato per poter esercitare il suo beneficio.

Per quanto attiene la prevenzione secondaria, è da tutti accettato come la terapia antiaggregante sia combinata a riduzione delle recidive e, più in generale, degli eventi cardiovascolari (2). Giova, tuttavia, ricordare che una valutazione meta-analitica (8) ha evidenziato la assoluta parità tra acido acetilsalicilico a basso dosaggio e clopidogrel per quanto attiene la mortalità per tutte le cause. Allo stesso modo, va rimarcato come altri dati indichino che la gastrolesività è analoga per clopidogrel ed acido acetilsalicilico a basso do-

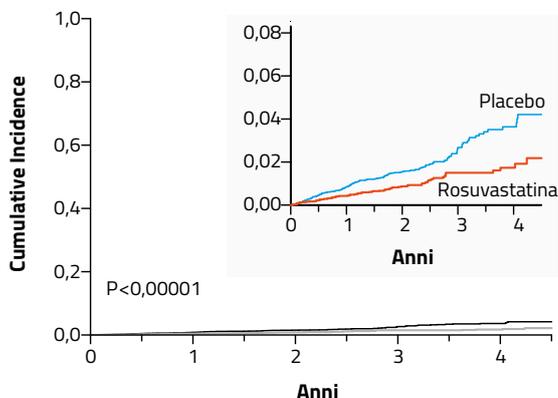
**La rosuvastatina induce un netto miglioramento prognostico, con riduzione sia dell'infarto miocardico che dell'ictus cerebri (Studio Jupiter)**

Follow-up mediano 1,9 anni

**Outcome composito primario**



**Infarto miocardico, ictus o morte per cause cardiovascolari**



**n. a rischio**

Rosuvastatina	8901	8631	8412	6540	3893	1958	1353	983	538	157
Placebo	8901	8621	8353	6508	3872	1963	1333	955	531	174

**n. a rischio**

Rosuvastatina	8901	8643	8437	6571	3921	1979	1370	998	545	159
Placebo	8901	8633	8381	6542	3918	1992	1365	979	547	181

**Riduzione infarto miocardio indotta da rosuvastatina = -54%**

**Riduzione ictus indotta da rosuvastatina = -48%**

**NNT a 4 anni = 31 pazienti**

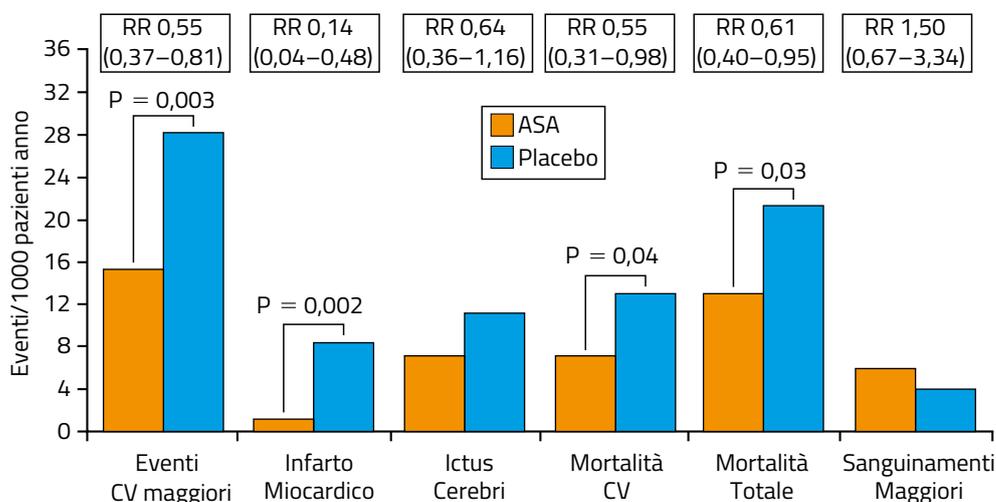
**LDL (mediana) iniziale = 108 mg/dL, finale = 55 mg/dL (-49,1%)**

NNT, numero necessario da trattare per ottenere un esito.

Modificato da ref. (6)

FIGURA 2

**Nello studio HOT il beneficio clinico netto in prevenzione primaria era chiaramente a favore dell'uso di acido acetilsalicilico (ASA) a basso dosaggio nei pazienti il cui rischio era elevato dalla presenza di una creatininemia >1,3 mg/dl ed in quelli con pressione arteriosa mal controllata in condizione di base (sistolica >180 mmHg/diastolica >107 mmHg)**



Modificato da ref. (7)

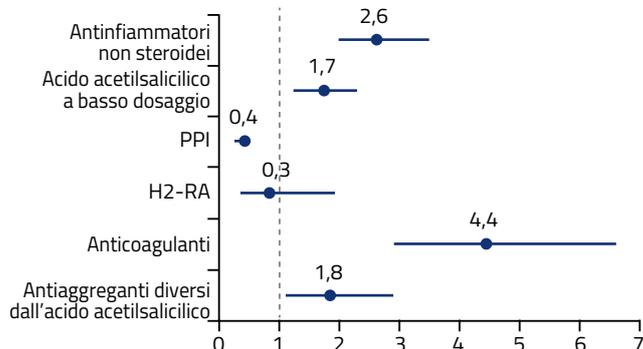
FIGURA 3

saggio (Figura 4) (9). Come corollario, è importante sottolineare che per beneficio esercitato dall'acido acetilsalicilico a basso dosaggio in prevenzione secondaria si intende ogni localizzazione di malattia, anche quella periferica. In accordo con ciò, la terapia antiaggregante è risultata efficace in una meta-analisi ad ombrello (10), in cui è stato anche evidenziato come il beneficio sia limitato, ma comunque maggiore nel paziente sintomatico, con incremento del rischio emorragico sostanzialmente non divergente tra paziente sintomatico e non sintomatico.

### Rosuvastatina + Acido Acetilsalicilico in combinazione fissa precostituita

L'uso di combinazioni fisse precostituite è indispensabile al fine di migliorare aderenza e persistenza in terapia. Una carenza in questi due parametri, infatti, implica un consistente incremento del rischio cardiovascolare, sia per l'acido acetilsalicilico che per la rosuvastatina. Nel caso dell'acido acetilsalicilico, la mancanza di aderenza e/o persistenza in terapia è particolarmente subdola, non essendovi un parametro – come C-LDL – che possa rilevarla. In accordo con ciò, in uno studio di coorte svedese (11) sono stati esaminati 601.527 individui di entrambi i generi, trattati con acido acetilsalicilico in prevenzione sia primaria che secondaria. Dopo un follow-up mediano pari a 3 anni, gli individui non persistenti in terapia hanno manifestato un netto incremento degli eventi cardiovascolari (1 evento cardiovascolare aggiuntivo ogni 74 pazienti non persistenti) (Figura 5) (11).

### Sanguinamenti gastrointestinali superiori



**Sanguinamenti superiori** (n.563): ulcera duodenale n. 236 (41,9%), ulcera gastrica n. 180 (32,0%), lesioni acute gastroduodenali n. 123 (21,8%), lesioni vascolari gastroduodenali n. 20 (3,6%), Polipi gastrici n. 4 (0,7%)

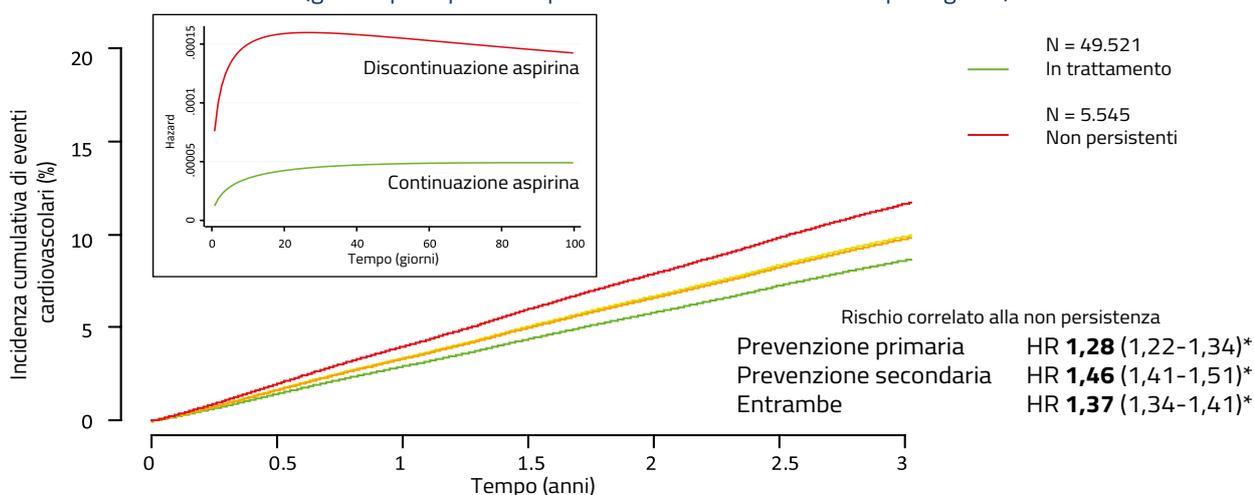
L'acido acetilsalicilico a basso dosaggio può indurre sanguinamenti gastroduodenali allo stesso modo di tutti gli altri antiaggreganti. La prescrizione di un inibitore della pompa protonica (PPI) previene i sanguinamenti superiori

Modificato da ref. (9)

FIGURA 4

### Studio di coorte svedese che ha coinvolto 601.527 pazienti trattati con acido acetilsalicilico in prevenzione primaria o secondaria. Dopo un follow up mediano di 3 anni, i pazienti non persistenti in terapia hanno manifestato un netto incremento degli eventi cardiovascolari (1 evento cardiovascolare aggiuntivo ogni 74 pazienti non persistenti). La comparsa del rischio aggiuntivo è rapida e non si riduce con il tempo

(grafico principale: tempo in anni. Insetto centrale: tempo in giorni)



\* Tutti i modelli sono aggiustati per età, sesso, diabete mellito, farmaci antiaggreganti, anticoagulanti orali, antinfiammatori non steroidei e corticosteroidi  
Le due linee, verde chiaro e gialla, rappresentano rispettivamente il periodo di accumulo (quando il paziente ha ancora compresse residue dalle somministrazioni precedenti in un periodo di somministrazione consecutiva) e il periodo che segue questo accumulo più il 25% della durata totale della terapia con acido acetilsalicilico nell'ultimo periodo di somministrazione consecutiva, più 20 giorni. Questo corrisponde a un'aderenza pari all'80% delle compresse prescritte

Modificato da ref. (11)

FIGURA 5

Per quanto attiene la rosuvastatina – ma anche le statine in generale – è più che noto l'effetto deleterio della mancata persistenza in terapia nel medio-lungo periodo (Figura 6) (12).

In considerazione di quanto esposto, una volta resa palese la sussistenza di rosuvastatina e di acido acetilsalicilico come standard di cura nel contesto della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, l'unica – ovvia – risposta non può che poggiare da un lato sulla partecipazione consapevole del paziente alle cure e, dall'altro, sulla **semplificazione dello schema terapeutico**. Per fare ciò, è possibile ricorrere all'uso di combinazioni fisse, anche ibride, ed anche comprendenti una statina – in ciò includendo la rosuvastatina + acido acetilsalicilico a basso dosaggio. Tali combinazioni incrementano il beneficio cardiovascolare della terapia, migliorano l'aderenza e la persistenza e conducono ad una consistente riduzione del costo della medesima terapia prescritta come combinazione estemporanea (13,14,15).

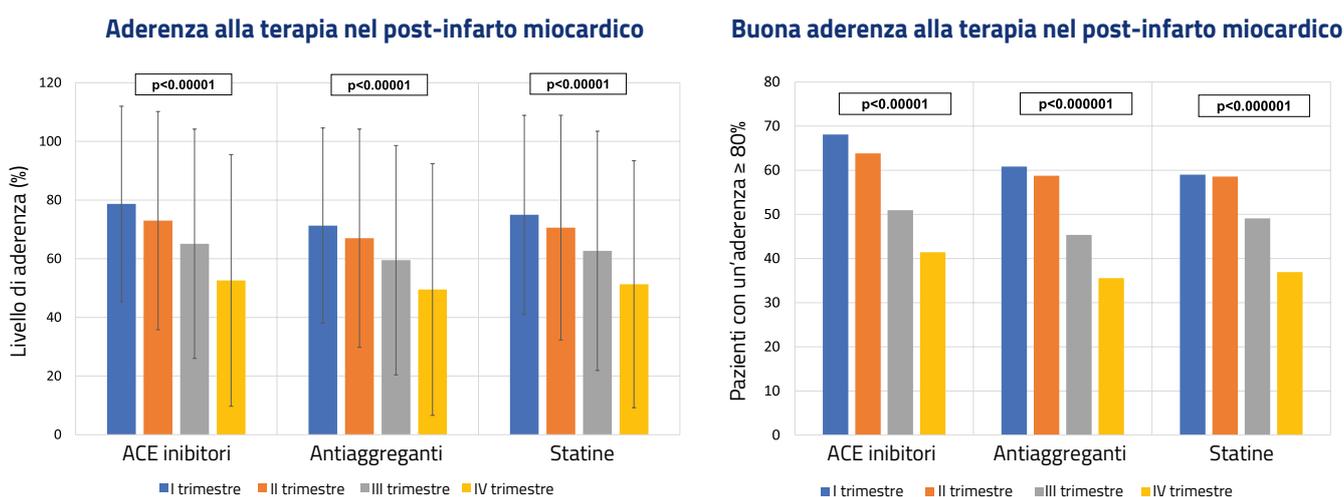
A supporto di ciò, recentemente abbiamo osservato il caso di un paziente di sessantacinque anni, chirurgo generale, affetto da malattia coronarica bivasale corretta nel 2016

mediante triplice stenting di discendente anteriore e circumflessa; diabete mellito di tipo 2 in trattamento con metformina e GLP1 agonista (già in trattamento anche con un SGLT2 inibitore, interrotto per infezione batterica sintomatica delle vie urinarie); iperteso in buon controllo ottenuto mediante ramipril 10 mg al mattino; iperuricemico ben controllato dalla terapia fondata su allopurinolo 100 mg dopo pranzo; betabloccato mediante bisoprololo 5 mg al mattino; dislipidemico in buon controllo grazie alla terapia con rosuvastatina 10 mg dopo cena; antiaggregato mediante acido acetilsalicilico a basso dosaggio, sempre dopo cena.

Recentemente, il paziente si è rivolto a noi lamentando la perdita del controllo glicemico (l'ultima emoglobina glicosilata era = 7,7%) e l'incremento del colesterolo LDL (ultimo controllo = 97 mg/dL).

In una discussione aperta durante la visita ambulatoriale, il paziente lamentava difficoltà col suo regime di trattamento: *"le pillole sono troppe [...] ricordo l'iniezione settimanale di GLP1 agonista, ma dimentico molto spesso la metformina a rilascio prolungato [...] mi sono stufato di stare così attento alla dieta: finisco di lavorare spesso tardissimo, torno a casa avendo sal-*

**Studio osservazionale monocentrico che ha valutato l'aderenza al trattamento con ACE-inibitori (ramipril, perindopril), inibitori del recettore P2Y12 (clopidogrel) e statine (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina) in 225 pazienti (27% donne e 73% uomini dai 30 ai 91 anni) reduci da un infarto miocardico e sottoposti ad angioplastica primaria**



Durante il follow-up di un anno, la persistenza in trattamento per tutte e tre le classi di farmaci è stata del  $64 \pm 25\%$ , con il  $67 \pm 32\%$  per gli ACE-inibitori, il  $62 \pm 34\%$  per l'inibitore del recettore P2Y12 e il  $64 \pm 32\%$  per le statine. Per tutte e tre le classi è stato evidente un declino progressivo nell'aderenza (da  $65\% \pm 26\%$  a  $51\% \pm 34\%$  dopo 1 anno,  $p < 0,00001$ ). Una buona aderenza (definita come  $\geq 80\%$ ) era presente nel 29% dei pazienti (44% ACE inibitori, 36% antiaggreganti, 41% statine). Nell'analisi multivariata, l'età, un pregresso by-pass aortocoronarico, il livello di istruzione, il luogo di residenza, lo stato economico e civile erano tutti predittori indipendenti di aderenza. I pazienti con età  $> 65$  anni ed una storia di pregresso by-pass aortocoronarico erano i meno aderenti, mentre i pazienti coniugati, ipertesi, residenti in città e quelli con un livello di istruzione più elevato avevano più spesso una buona aderenza.

Modificato da ref. (12)

FIGURA 6

*tato il pranzo e mangio di tutto ed anche di più [...] la sera sono talmente stanco e affamato che spesso mi scordo la statina e l'acido acetil salicilico".*

Sulla scorta di questo colloquio, spieghiamo al nostro paziente che deve curare se stesso come cura i propri pazienti, aiutandolo ad essere "aderente" e "persistente" in terapia. Pertanto, discutiamo con lui una dieta "fattibile", visti i suoi gravosi impegni professionali, e spieghiamo che – grazie al suo smartwatch – può inserire un allarme dedicato all'assunzione di metformina a rilascio prolungato, della quale comunque aumentiamo il dosaggio, in singola somministrazione quotidiana. Oltre a ciò, uniamo ramipril + bisoprololo in una unica compressa in combinazione fissa e, soprattutto, prescriviamo una combinazione fissa di rosuvastatina 20 mg + acido acetilsalicilico 100 mg.

Dopo 3 mesi, invitiamo il paziente ad effettuare un controllo ed a relazionarci sulla condotta dietetica. Queste le Sue risposte: *"All'attività fisica ci ho sempre tenuto molto e*

*la faccio sempre, quando posso, tra palestra e corsetta; ma ora sono attentissimo alla dieta che abbiamo concordato. Basta con i dolcetti e meno pastasciutta [...]. Lo smartwatch trilla ogni giorno, altrimenti dimenticherei la metformina: ora non la ho mai più scordata [...]. La riduzione da 4 a 2 compresse al giorno è stata "magica". Non ho bisogno dello smartwatch e del suo trillare: non tornerò più indietro e proseguirò sempre con rosuvastatina + acido acetilsalicilico".*

Che le Sue parole siano sincere, lo dicono i fatti: la pressione arteriosa è normale, la frequenza cardiaca a riposo è 62/bmin; l'emoglobina glicosilata è = 6,4%; l'uricemia è = 5,1 mg/dL e la colesterolemia LDL è = 40 mg/dL.

Questo caso clinico ha mostrato con chiarezza che il dialogo con il paziente e la semplificazione della terapia attraverso la riduzione del numero di compresse quotidiane offerta dall'uso di combinazioni fisse e ibride è efficiente in termini di protezione cardiovascolare ed è fondata su evidenze scientifiche tanto recenti quanto solide.

## Bibliografia

1. Libby P. The changing face of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524-533.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wannan C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2021) 42, 3227-3337.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41: 111-188.
4. Grassi G, Del Pinto R, Agabiti Rosei C, Agnoletti D, Borghi C, Cicero AFG, De Ciuceis C, Desideri G, Grassi D, Muiesan ML, Paini A, Salvetti M, Tocci G, Veglio F, Volpe M, Ferri C. Reduction of High Cholesterol Levels by a Preferably Fixed-Combination Strategy as the First Step in the Treatment of Hypertensive Patients with Hypercholesterolemia and High/Very High Cardiovascular Risk: A Consensus Document by the Italian Society of Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022 Jan 3.
5. Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, Ma L, Liu Z, Hu K, Wang Z, Cui Y. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther*. 2020 Apr 23;2020:3987065.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
7. Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B, Julius S, Ménard J, Warnold I, Wedel H; HOT Study Group. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(11):2301-7.
8. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, Cao D, Sturla M, Panico C, Godino C, Regazzoli D, Reimers B, De Caterina R, Condorelli G, Ferrante G, Stefanini GG. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10235):1487-1495.
9. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, Ponce J, Perez-Aísa Á, Castro M, Muñoz M, Sostres C, García-Rodríguez LA. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):906-12.e2.
10. Ambler GK, Waldron CA, Contractor UB, Hinchliffe RJ, Twine CP. Umbrella review and meta-analysis of antiplatelet therapy for peripheral artery disease. *Br J Surg*. 2020;107(1):20-32.
11. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M, Aarskog P, Johannesen KM, Oldgren J. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events: A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2017;136(13):1183-1192.
12. Pietrzykowski Ł, Michalski P, Kosobucka A, Kasprzak M, Fabiszak T, Stolarek W, Siller-Matula JM, Kubica A. Medication adherence and its determinants in patients after myocardial infarction. *Sci Rep*. 2020;10(1):12028.
13. Gaziano TA, Pandya A, Sy S, Jardim TV, Ogden JM, Rodgers A, Weinstein MC. Modeling the cost effectiveness and budgetary impact of Polypills for secondary prevention of cardiovascular disease in the United States. *Am Heart J*. 2019;214:77-87.
14. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, Avezum A, Zhu J, Liu L, Sliwa K, Gamra H, Bangdiwala SI, Teo K, Diaz R,

Dans A, Lopez-Jaramillo P, Prabhakaran D, Castellano JM, Fuster V, Rodgers A, Huffman MD, Bosch J, Dagenais GR, Malekzadeh R, Yusuf S; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*. 2021;398(10306):1133-1146.

15. Bosch J, Lonn EM, Jung H, Zhu J, Liu L, Lopez-Jaramillo P, Pais

P, Xavier D, Diaz R, Dagenais G, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Held C, Peters RJG, Lewis BS, Jansky P, Yusuf S, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Joseph P, Leiter LA, Yusuf S. Lowering cholesterol, blood pressure, or both to prevent cardiovascular events: results of 8.7 years of follow-up of Heart Outcomes Evaluation Prevention (HOPE)-3 study participants. *Eur Heart J*. 2021;42(31):2995-3007.

# ROSUASA

Rosuvastatina / Acido Acetilsalicilico

## SEMPLIFICAZIONE PER LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE<sup>1</sup>

L'associazione fissa con la **sinergia** di due meccanismi d'azione:<sup>2</sup>

**IPOLIPEMIZZANTE**  
della ROSUVASTATINA<sup>2</sup>



**ANTIAGGREGANTE**  
dell'ASA<sup>2</sup>

che consentono una **significativa riduzione** del rischio aterosclerotico<sup>2</sup>



1. Castellano et al. 2022; N. Engl. J. Med. 387, 11.

2. Corsini et al. 2023; Patient and Cardiovascular Risk; Combinazione rosuvastatina e ASA: un caso clinico.

**ROSUASA:** Regime di dispensazione: RR; classe A; Nota 13. Prezzo al Pubblico: **5/100** € 5,35; **10/100** € 6,50; **20/100** € 9,60.

Materiale riservato alla classe medica. Vietata la divulgazione, anche parziale al pubblico. Il materiale verrà consegnato unitamente a RCP.  
Depositato in AIFA in data 19/03/2024. Codice AIFA 6100001536.



RCP Rosuasa

 **PIAM**

# Approcci nutraceutici focalizzati sulla combinazione di Monacolina K, CoQ10 e Tocoferoli/Tocotrienoli per la gestione dell'ipercolesterolemia: innovazioni e prospettive

Maria Donatella Semeraro<sup>1</sup>, Fabio Lucio Albini<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Medical Manager presso MediAbout S.r.l., Via Morimondo, 26 – 20143 Milano – Italy

<sup>2</sup> Responsabile scientifico "Centro Ipertensione e Protezione CV Milano-Nord"

<sup>3</sup> Specialista in Cardiologia e Medicina interna

L'ipercolesterolemia è una condizione caratterizzata da elevati livelli di colesterolo nel sangue, particolarmente di LDL-C, associata ad un aumentato rischio di incidenza di malattie cardiovascolari (CV). Il monitoraggio e il controllo dei livelli di LDL-C è di fondamentale importanza per ridurre il peso delle malattie CV a livello individuale e globale. Tra le strategie per la gestione dell'ipercolesterolemia ci sono modifiche dello stile di vita, come una dieta a basso contenuto di grassi saturi, l'attività fisica e l'uso di farmaci ipolipemizzanti quando necessario. Anche l'uso di prodotti nutraceutici, come il Colenorm Plus Colesterolo è in grado di ridurre i livelli di colesterolo grazie all'azione sinergica dei suoi principi attivi (Monacolina K, coenzima Q10, tocoferoli e tocotrienoli). Studi clinici hanno mostrato che questo integratore è efficace e sicuro nella riduzione del colesterolo totale e LDL.

## Abstract

L'ipercolesterolemia rappresenta un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari su base aterosclerotica. Questa condizione è associata principalmente ai livelli elevati circolanti di lipidi aterogeni, in particolare al colesterolo LDL (LDL-C). Gestire questa condizione è quindi cruciale per ridurre l'incidenza delle malattie cardiovascolari a livello individuale e globale. Le opzioni terapeutiche comprendono modifiche dello stile di vita, l'uso di nutraceutici e, se necessario, di farmaci ipolipemizzanti, come le statine, che a volte possono presentare effetti collaterali e problemi di aderenza. Molecole come la Monacolina K a 3 mg, il coenzima Q10, e i tocoferoli/tocotrienoli, derivate da fonti alimentari, sono efficaci nel ridurre il livello di LDL-C e sono ben tollerate. *Colenorm Plus Colesterolo* combina questi principi attivi in una formulazione che ne favorisce l'assorbimento. Studi clinici hanno confermato la sua efficacia nel ridurre significativamente

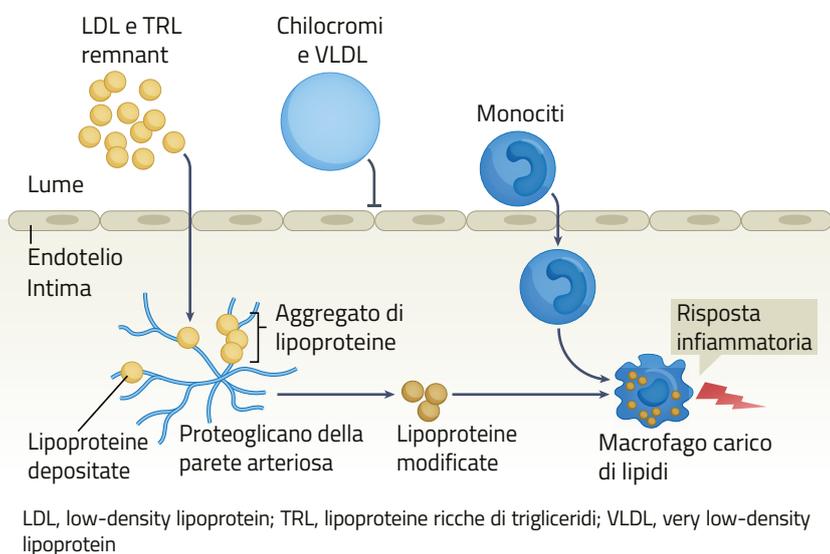
la colesterolemia, nel rispetto dei rigorosi standard di sicurezza europei. Ulteriori ricerche sono necessarie per consolidare questi risultati e affrontare le sfide metodologiche, al fine di ottimizzare l'uso di questa formulazione in contesti clinici diversificati.

**Parole chiave:** ipercolesterolemia; LDL-C; prevenzione cardiovascolare; nutraceutici; Monacolina K; coenzima Q10; tocoferoli/tocotrienoli.

## Introduzione

L'ipercolesterolemia è una condizione clinica caratterizzata da livelli elevati di colesterolo nel sangue, condizione clinicamente ad alta prevalenza nella popolazione generale. Questa condizione, soprattutto se associata a livelli elevati di lipidi aterogeni, in particolare colesterolo LDL (LDL-C), rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per le malattie cardiovascolari.

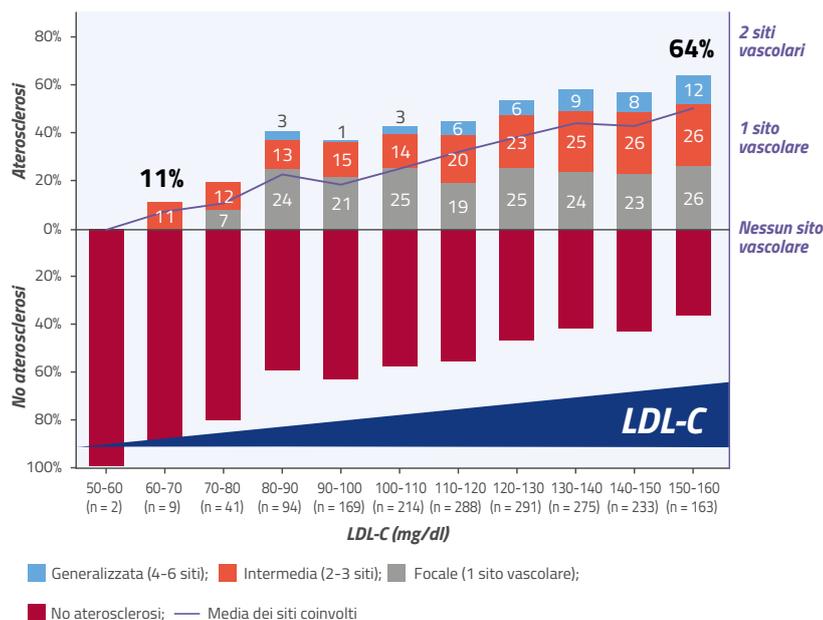
**Il depositarsi delle lipoproteine aterogene nell'intima arteriosa, legate alla matrice extracellulare, è l'evento precoce dell'aterogenesi. Questo processo è favorito da stimoli che aumentano la sintesi locale di proteoglicani, i quali legano e trattengono le lipoproteine aterogene nell'intima arteriosa**



Modificato da ref. (1)

FIGURA 1

**Il colesterolo LDL (LDL-C) è associato all'aterosclerosi subclinica anche in assenza di altri fattori di rischio**



Modificato da ref. (2)

FIGURA 2

scolari su base aterosclerotica (i.e. cardiopatia ischemica e ictus ischemico) (Figura 1) (1).

L'LDL-C è associato all'aterosclerosi subclinica, che è la fase iniziale dell'aterosclerosi caratterizzata dalla formazione di placche anche senza sintomi evidenti (Figura 2) (2). Questo processo può avvenire anche in assenza di altri fattori di rischio, come ipertensione, diabete o fumo, sottolineando l'importanza di monitorare e controllare i livelli plasmatici di LDL-C.

La prevenzione e il trattamento dell'ipercolesterolemia sono fondamentali per ridurre il peso delle malattie cardiovascolari a livello individuale e globale. È stato dimostrato che ogni riduzione di 1mmol/L di LDL-C (equivalente a circa 40 mg/dl) riduce il rischio di mortalità associata all'incidenza di eventi cardiovascolari del 15% (3). Le modalità di intervento sul paziente ipercolesterolemico variano in base alla severità della dislipidemia e soprattutto in base al rischio CV individuale del singolo paziente. Per Individui a rischio basso sono sufficienti livelli di LDL < 115 mg, per quelli a rischio moderato < 100 mg, per quelli a rischio alto < 70 mg e per quelli a rischio altissimo < 55 mg. È chiaro che è fondamentale conoscere anche il livello di LDL iniziale perché, se il delta con il target da raggiungere è molto piccolo potranno essere sufficienti dieta ed attività fisica, se è fra 15-30 mg bisognerebbe aggiungere un buon nutraceutico o una piccola dose di statina, se invece supera i 40-50 mg, si inizia a pensare alla associazione statina/ezetimibe e via dicendo.

Le modifiche dello stile di vita si basano su una dieta a basso contenuto di grassi saturi (< 7% delle calorie totali) e fonti alimentari di colesterolo (< 200 mg giornalieri). Alla dieta deve essere sempre affiancata una regolare attività fisica aerobica (sufficienti 30 min quotidiani di camminata veloce), interruzione del fumo e riduzione del peso corporeo se in eccesso (4,5). Tuttavia, nel caso in cui dieta ed esercizio risultassero inefficaci nell'ottenere una soddisfacente riduzione delle LDL sotto il target previsto per le specifiche classi di rischio CV, andrà considerata la contemporanea assunzione di farmaci ipolipemizzanti (i.e. statine, ezetimibe, acido bempedoico ed eventual-

mente inibitori della proteina PCSK9). Nell'ambito dell'esperienza formativa denominata "Accademia di Alta Formazione Clinica per Medici del Territorio", avviata in Lombardia ad inizio 2021 con l'obiettivo di favorire l'acquisizione di competenze cliniche di alto livello per i giovani Medici di Medicina Generale (MMG), è stata tenuta la terza lezione del 2024 focalizzata sul tema "Protezione cardiovascolare a 360° e Lipidi". Durante questo percorso formativo è stato discusso come l'utilizzo delle statine in eventuale associazione ad ezetimibe rimanga il trattamento di prima linea fondamentale nel gestire l'ipercolesterolemia per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari (6). Tuttavia, nonostante l'efficacia dimostrata, la non aderenza al trattamento (particolarmente con statine a dose media ed alta) è comune, con un'elevata percentuale di pazienti che interrompe la terapia dopo 12-24 mesi (7) e meno del 20% dei pazienti ad alto rischio che raggiunge i livelli target di LDL-C (8). Le cause di non aderenza primaria al trattamento possono essere attribuibili alle preoccupazioni riguardanti gli effetti collaterali del trattamento e al desiderio di esplorare soluzioni alternative prima di iniziare la terapia con statine (8,9). Per questo motivo, l'interesse dei discenti è stato anche sollecitato verso approcci terapeutici basati sull'impiego di componenti dietetici o composti naturali in grado di ridurre i livelli circolanti di colesterolo totale e LDL-C e senza effetti collaterali. Tra questi, la Monacolina K a 3 mg, il coenzima Q10, e i tocoferoli/tocotrienoli che erano già stati ampiamente studiati per i loro effetti benefici sul profilo lipidico in alcuni significativi studi clinici.

#### Il ruolo dei nutraceutici nella gestione dell'ipercolesterolemia

La Monacolina K, derivata dall'estratto di riso rosso fermentato, agisce inibendo l'enzima 3-idrossi-3 metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi, enzima chiave nella sintesi del colesterolo. È stato infatti dimostrato che il consumo quotidiano di Monacolina K riduce efficacemente i livelli di LDL-C in 6-8 settimane (10). Gli effetti della Monacolina K sulla riduzione della colesterolemia sono attribuibili alla sua struttura chimica, equiparabile a quella della lovastatina, rispetto alla quale possiede tuttavia maggiore biodisponibilità orale ed efficacia (11).

Un altro nutraceutico comunemente impiegato nella riduzione dei livelli di LDL-C è il coenzima Q10 (CoQ10 o ubiquinone), un antiossidante prodotto naturalmente dal corpo umano, nonché cofattore per la produzione mitocondriale di energia sotto forma di ATP. Il CoQ10 si trova in concentrazioni più elevate nei tessuti ad alta attività metabolica, quali tessuto muscolare scheletrico e miocardico, parenchima renale ed epatico (12); può essere ricavato dalla dieta, in particolare dai pesci "grassi" (salmone, sardine e tonno), dalla

La non aderenza al trattamento (particolarmente con statine a dose media ed alta) è comune, con un'elevata percentuale di pazienti che interrompe la terapia dopo 12-24 mesi (7) e meno del 20% dei pazienti ad alto rischio che raggiunge i livelli target di LDL-C (8). [...] Per questo motivo, l'interesse dei discenti è stato anche sollecitato verso approcci terapeutici basati sull'impiego di composti naturali in grado di ridurre i livelli circolanti di colesterolo totale e LDL-C e senza effetti collaterali. Tra questi, la Monacolina K a 3 mg, il coenzima Q10, e i tocoferoli/tocotrienoli.

soia, dagli spinaci e dalle noci. Dati in letteratura hanno evidenziato come la sua integrazione per via esogena possa ridurre efficacemente i livelli di LDL-C, e sia coadiuvante nel trattamento delle malattie cardiovascolari, e dei fattori di rischio ad esse associate, oltre a mitigare gli effetti collaterali muscolari associati all'uso di statine (13,14).

Infine, appartenenti al gruppo delle vitamine di tipo E, si annoverano i tocoferoli e i tocotrienoli, molecole contenute nella frazione oleosa di noci e semi di molte piante (15). Queste molecole esercitano potenti effetti antiossidanti, riducendo lo stress ossidativo e l'infiammazione (15). I tocotrienoli, in particolare, hanno dimostrato di abbassare i livelli di colesterolo LDL e aumentare quelli di HDL, migliorando così il profilo lipidico dei soggetti con ipercolesterolemia (16).

*Colenorm Plus Colesterolo* è una formulazione nutraceutica che coniuga questi tre principi attivi, e il suo utilizzo è indicato per il trattamento di pazienti con ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e in prevenzione CV, soprattutto in soggetti a rischio CV moderato.

#### Normativa Europea sulla commercializzazione dei prodotti nutraceutici a base di Monacolina K

Il riso rosso fermentato, ottenuto dalla fermentazione del riso con lieviti come *Monascus purpureus*, produce monacoline (tra cui la Monacolina K) ed è utilizzato nella tradizione popolare cinese come colorante alimentare e rimedio per la digestione e la circolazione sanguigna. Nell'UE, questo prodotto non è autorizzato come colorante alimentare, ma è presente in integratori alimentari commercializzati prima del 1997 e non soggetti al regolamento (UE) 2015/2283 del Parlamento e del Consiglio europeo relativo ai nuovi alimenti. Nel 2017 la Commissione Europea ha avviato una procedura di valutazione sulla sicurezza delle monacoline, basandosi sui rapporti dell'ANSES e del Consiglio Superiore di Sanità belga, che hanno segnalato rischi associati alla Monacolina K, comparabile alla lovastatina usata nei farmaci per l'ipercolesterolemia, con effetti collaterali simili (17,18).

A prescindere dai risultati dei più recenti studi interventistici

e metanalisi sulla sicurezza della supplementazione di riso rosso fermentato (19,20), esistono segnalazioni di effetti collaterali associati al consumo a livelli di 10 mg/giorno con effetti avversi soprattutto a carico del tessuto muscolare scheletrico, del fegato e del sistema nervoso. Secondo le nuove raccomandazioni, il contenuto di Monacolina K non deve quindi superare i 3 mg per dose giornaliera, conformemente all'inserimento della sostanza nell'allegato III, parte B, del regolamento (CE) n. 1925/2006. Inoltre, è essenziale che i prodotti contenenti Monacolina K siano chiaramente etichettati con avvertenze sui potenziali effetti avversi, in particolare per le persone che assumono altri farmaci ipocolesterolemizzanti o che presentano condizioni di salute preesistenti (Tabella 1) (21).

#### Prescrizioni aggiuntive sull'etichettatura dei prodotti come da modifiche dell'allegato III del regolamento (CE) n.1925/2006

- L'etichetta deve recare il numero di singole dosi di prodotto per l'assunzione massima giornaliera e un'avvertenza a non consumare un quantitativo giornaliero pari o superiore a 3 mg di monacoline da riso rosso fermentato;
- L'etichetta deve specificare il tenore di monacoline per dose di prodotto;
- L'etichetta deve includere le seguenti avvertenze:
  - i. "Non deve essere consumato dalle donne in gravidanza o in allattamento, dai bambini di età inferiore ai 18 anni e dagli adulti di età superiore ai 70 anni";
  - ii. "Consultare un medico sul consumo di questo prodotto se si manifestano problemi di salute";
  - iii. "Non deve essere consumato se si assumono medicinali per abbassare il colesterolo";
  - iv. "Non deve essere consumato se già si consumano altri prodotti contenenti riso rosso fermentato".

Modificato da ref. (21)

TABELLA 1

#### Caratteristiche nutrizionali della nuova formulazione di *Colenorm Plus Colesterolo*

Principi attivi	Valori medi per dose (1 cpr divisibile da 1,1 g)
Monacoline totali	2,9 mg
Tocoferoli-tocotrienoli	25 mg
Coenzima Q10	10 mg
Fieno greco e.s.	10 mg

TABELLA 2

#### Caratteristiche delle nuove formulazioni ed evidenze di efficacia

Con l'entrata in vigore del nuovo regolamento europeo nel giugno 2022, è emersa la necessità di garantire l'efficacia degli integratori alimentari a base di monacoline, nonostante la riduzione del dosaggio da 10 a 2,9 mg (Tabella 2), mantenendo un elevato profilo di sicurezza.

Per rispondere a questa esigenza, i laboratori Inpha hanno sviluppato la tecnologia farmaceutica Moskol-tech, che assicura una perfetta solubilità tramite promotori di assorbimento in liquido enterico simulato (FaSSIF-V2) a 37°C dei tre principi attivi del *Colenorm Plus Colesterolo* (Figura 3).

Le monacoline, che rientrano nella classe 2 del sistema di classificazione biofarmaceutico per la loro buona permea-

#### Test di solubilità dei principi attivi (A) con e (B) senza tecnologia farmaceutica brevettata Moskol-Tech

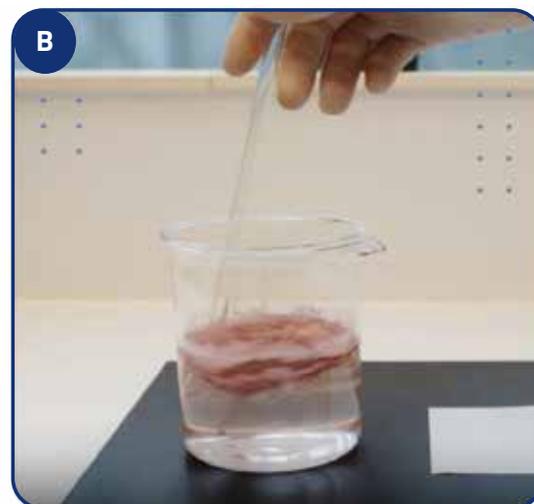
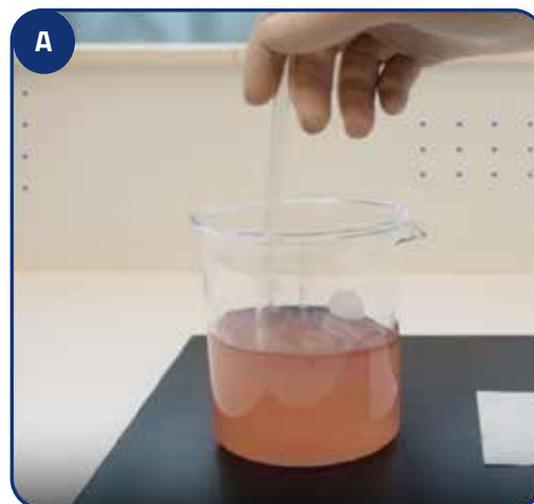


FIGURA 3

bilità ma scarsa solubilità in mezzo acquoso (22), vedono significativamente migliorata la loro biodisponibilità orale quando veicolate come estratto di riso rosso fermentato, grazie a una maggiore velocità di dissoluzione e ridotta cristallinità (11). Allo stesso modo, la biodisponibilità del CoQ10 e dei tocoferoli e tocotrienoli, molecole altamente lipofile, può essere migliorata tramite soluzioni emulsionanti adeguate.

La nuova tecnologia brevettata permette una perfetta emulsione e idro-dispersione dei principi attivi al contatto con i fluidi gastro-enterici, migliorando l'accessibilità e la biodisponibilità degli stessi. Questo processo massimizza così la loro efficacia terapeutica anche a dosaggi ridotti.

L'efficacia della formulazione nutraceutica nel trattamento dell'ipercolesterolemia è stata valutata clinicamente in uno studio clinico randomizzato e in singolo cieco che ha coinvolto 80 pazienti ipercolesterolemici moderatamente sani, divisi in un gruppo trattato e un gruppo di controllo, per un periodo di 8 settimane (23). I risultati hanno mostrato una significativa riduzione del colesterolo LDL nel gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo, insieme a miglioramenti nei livelli di colesterolo totale, colesterolo non-HDL e ApoB. La funzionalità epatica è rimasta invariata in entrambi i gruppi. Tuttavia, tra i limiti dello studio sono stati evidenziati la mancanza di un periodo di *run-in*, l'assenza di placebo e la breve durata del monitoraggio. Nonostante ciò, questi risultati sono stati confermati in uno studio di follow-up, della durata di 56 giorni, che ha coinvolto 238 soggetti con livelli subottimali di LDL-C (115-160 mg/dL) e colesterolo totale (> 200 mg/dL) (24). Anche in questo caso, la supplementazione con il nutraceutico si è dimostrata efficace poiché nel grup-

po trattato è stata osservata una riduzione del 18% dei livelli plasmatici di LDL-C e dei livelli di colesterolo totale e non-HDL rispettivamente del 16% e 17%. Il trattamento è stato generalmente ben tollerato dai soggetti. Nonostante mancasse un gruppo di controllo, gli individui arruolati presentavano gli stessi parametri fisici/fisiologici definiti dai criteri di inclusione e avevano seguito i medesimi consigli dietetici durante il periodo di studio, è logico perciò ricondurre l'effetto osservato sulla diminuzione del colesterolo all'assunzione dell'integratore nutraceutico.

### Conclusioni

La nuova formulazione di *Colenorm Plus* Colesterolo rappresenta un approccio sicuro ed efficace per la gestione di pazienti con ipercolesterolemia, integrando composti naturali come Monacolina K, CoQ10 e tocoferoli/tocotrienoli, e garantendo sicurezza e biodisponibilità ottimali grazie a tecnologie innovative brevettate. Studi recenti condotti su pazienti con livelli subottimali di LDL-C e colesterolo totale hanno confermato una significativa riduzione della colesterolemia, rispettando i rigorosi limiti di sicurezza delle nuove normative europee. La conformità a tali normative assicura che il prodotto sia sicuro, efficace e ben tollerato, costituendo una soluzione valida per contrastare l'ipercolesterolemia particolarmente nei soggetti a rischio CV moderato. Tuttavia, per confermare definitivamente questi risultati e superare eventuali limiti metodologici, sono necessarie ulteriori ricerche condotte in varie condizioni cliniche, includendo differenze etniche, comorbidità, variazioni di genere, durata del trattamento, regimi dietetici diversi e condizioni specifiche di salute.

### Bibliografia

1. Borén J, Taskinen MR, Björnson E, Packard CJ. Metabolism of triglyceride-rich lipoproteins in health and dyslipidaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Sep 22;19(9):577–92.
2. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec;70(24):2979–91.
3. Khan SU, Michos ED. Cardiovascular mortality after intensive LDL-Cholesterol lowering: Does baseline LDL-Cholesterol really matter? *Am J Prev Cardiol.* 2020 Mar;1:100013.
4. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M, et al. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels? *Curr Atheroscler Rep.* 2021 Oct 4;23(10):57.
5. 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.* 2021 Dec 1;6(12):1406.
6. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Archives of Medical Science.* 2021 Nov 9;17(6):1447–547.
7. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of Nonadherence to Statins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Pharmacotherapy.* 2010 Sep 11;44(9):1410–21.
8. Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, Nowak J, Osadnik T, Banach M. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes – Data from the TERCET registry with 19,287 patients. *Pharmacol Res.* 2019 Jan;139:460–6.
9. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin

- therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015 May 1;36(17):1012–22.
10. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2019 Jul 1;15(3):192.
  11. Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm*. 2013 Feb;444(1–2):18–24.
  12. Arenas Jal M, Suñé Negre JM, García Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020 Mar 19;19(2):574–94.
  13. Martelli A, Testai L, Colletti A, Cicero AFG. Coenzyme Q10: Clinical Applications in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants*. 2020 Apr 22;9(4):341.
  14. Testai L, Martelli A, Flori L, Cicero A, Colletti A. Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. 2021 May 17;13(5):1697.
  15. Szewczyk K, Chojnacka A, Górnicka M. Tocopherols and Tocotrienols—Bioactive Dietary Compounds; What Is Certain, What Is Doubt? *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 9;22(12):6222.
  16. Shahidi F, De Camargo A. Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 20;17(10):1745.
  17. Parere dell'ANSES, richiesta 2012-SA-0228: Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the presence of «red yeast rice» in food supplements, 14 febbraio 2014.
  18. Avis du Conseil Supérieur de la Santé N°9312: Compléments alimentaires à base de «levure de riz rouge», 3 febbraio 2016.
  19. Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, Bruckert E, Toth PP, Watts GF, et al. Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2019 May;143:1–16.
  20. Banach M, Bruckert E, Descamps OS, Ellegård L, Ezhov M, Föger B, et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler Suppl*. 2019 Dec;39:e1–8.
  21. REGOLAMENTO (UE) 2022/860 DELLA COMMISSIONE del 1° giugno 2022 che modifica l'allegato III del regolamento (CE) n. 1925/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda le monocoline da riso rosso fermentato. *Gazzetta ufficiale dell'Unione europea*. Jun 2, 2022.
  22. Tsume Y, Mudie DM, Langguth P, Amidon GE, Amidon GL. The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014 Jun;57:152–63.
  23. 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 3 luglio 2024] Disponibile su: <https://www.pharmanutritionandfunctionalfoods.com/recipes/numero-4-dicembre-2022/?portfolioCats=40>.
  24. Acquaviva M, Albin FL, Cicero AFG, Imbalzano E, Marino L, Mazza A, et al. CONSENSUS EDITORIALE Gestione integrata del paziente con colesterolemia subottimale: i nutraceutici evoluti. *Pharmanutrition and Functional Foods Numero 4 - Dicembre 2023* [Internet] [citato 3 luglio 2024] Disponibile su: <https://www.pharmanutritionandfunctionalfoods.com/recipes/numero-4-dicembre-2023/?portfolioCats=40>.

# CONSENSUS EDITORIALE

## Prediabete, dall'epidemiologia al trattamento: il ruolo della nutraceutica

A cura del Board Scientifico Nazionale

Nino Cristiano Chilelli<sup>1</sup>, Mariagiovanna Filippella<sup>2</sup>, Giorgio Severgnini<sup>3</sup>, Gianluca Sanna<sup>4</sup>, Arrigo F.G. Cicero<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Specialista in Endocrinologia, Dirigente medico presso UOC medicina generale ed ambulatori di diabetologia – Ospedale di Cittadella, Padova

<sup>2</sup> Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Aosta

<sup>3</sup> Specialista in Endocrinologia Sperimentale, Dirigente medico presso Asst-Bergamo est Ospedale Bolognini di Seriate

<sup>4</sup> Specialista in Cardiologia, Dirigente medico presso l'Unità di Terapia Intensiva di Cardiologia dell'Ospedale di Olbia

<sup>5</sup> Professore Associato di Scienze Dietetiche applicate, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Il prediabete è una condizione associata a un alto rischio di sviluppare diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari (CV), la cui prevalenza è elevata sia negli Stati Uniti che in Europa. La patogenesi del prediabete inizia con la resistenza all'insulina nei tessuti periferici, che, se non trattata adeguatamente può progredire in iperglicemia postprandiale e a digiuno elevata, aumentando il rischio di complicanze macro e microvascolari. Uno studio osservazionale multicentrico ha valutato l'efficacia di un nutraceutico a base di *Ilex paraguarensis*, *Morus alba* e cromo picolinato (Glicoset®), in 98 pazienti con glicemia a digiuno alterata. Il trattamento a medio e lungo termine con Glicoset® ha dimostrato di migliorare il profilo glicemico e lipidico in tali pazienti, suggerendo che potrebbe rappresentare una strategia efficace per prevenire la progressione verso il diabete di tipo 2 e ridurre il rischio CV. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati.

### Abstract

Il prediabete rappresenta un rischio significativo per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 e malattie cardiovascolari, con una prevalenza in crescita tra i giovani e gli adulti, soprattutto se obesi. Questo studio osservazionale multicentrico ha valutato l'efficacia di un nutraceutico a base di *Ilex paraguarensis*, *Morus alba* e cromo picolinato (Glicoset®) nel migliorare lo stato glicemico e il profilo lipidico nei pazienti con intolleranza al glucosio o alterata glicemia a digiuno. I risultati hanno dimostrato che l'uso di Glicoset® è associato a miglioramenti significativi nella glicemia a digiuno e nel profilo lipidico dopo tre e sei mesi di trattamento. È stata inoltre evidenziata una riduzione della uricemia dopo sei mesi di trattamento, sottolineando l'importanza di strategie terapeutiche integrate nel migliorare il profilo di rischio metabolico di questi pazienti. L'educazione continua dei cli-

nici sulla gestione della disglycemia come rischio continuo, piuttosto che binario, e l'implementazione di interventi personalizzati sono cruciali per migliorare l'aderenza e ottimizzare gli esiti clinici. Questi risultati supportano l'uso di Glicoset® come parte di una strategia preventiva per ridurre il rischio di progressione verso il diabete mellito di tipo 2 e le relative complicanze cardiovascolari, migliorando la salute metabolica complessiva nei pazienti con prediabete.

**Parole chiave:** Disglycemia, *Ilex paraguarensis*, *Morus alba*, Cromo picolinato, Profilo glicemico, Rischio cardiometabolico

### Introduzione

Il prediabete è una condizione caratterizzata da iperglicemia non diagnostica per diabete (disglycemia), associata ad un elevato rischio (>70%) di sviluppare diabete mellito

di tipo 2 e malattie cardiovascolari (1,2). Dati recenti documentano anche un aumentato rischio di complicanze macro e microvascolari, associate a questa condizione (3,4). La prevalenza del prediabete è molto elevata nella popolazione occidentale, casistiche recenti degli USA indicano una prevalenza del 38% nella popolazione adulta, mentre in Europa colpisce più di un quinto della popolazione. Inoltre, questa condizione è diagnosticata sempre più spesso in giovani adulti o in adolescenti, soprattutto se obesi (5,6). In Italia è stato stimato che 2,6 milioni di persone, corrispondente al 4,3% della popolazione, soffrono di disglicemia, e che l'1,6% della popolazione soffrirebbe di diabete non ancora diagnosticato (7). Secondo l'*American Diabetes Association* (ADA) la diagnosi può essere posta in presenza di uno o più delle seguenti condizioni: glicemia a digiuno compresa tra 100 e 125 mg/dl (IFG); ridotta tolleranza al glucosio (IGT), definita come glicemia a due ore dal test di tolleranza al glucosio orale (OGTT), compresa tra 140 e 199 mg/dl; emoglobina glicata (HbA1c) compresa tra 39 e 47 mmol/mol (8). Va sottolineata, tuttavia, la scarsa concordanza tra la diagnosi di prediabete definito con la misurazione della glicemia o con la misurazione della HbA1c. Ad oggi, l'Organizzazione Mondiale della Sanità non ha ancora ratificato l'uso della HbA1c per la diagnosi di prediabete poiché le evidenze a supporto non sono sufficienti per dare raccomandazioni sull'interpretazione dei livelli di HbA1c < 48 mmol/mol (9).

La disglicemia si sviluppa tramite un processo fisiopatologico progressivo e persistente che inizia con una diminuzione della risposta biologica dei tessuti periferici all'insulina (10). Ciò determina un aumento della produzione epatica di glucosio (IFG), la riduzione dell'utilizzo del glucosio da parte del tessuto muscolare (IGT) e la resistenza all'azione anti-lipolitica dell'insulina negli adipociti con conseguente aumento degli acidi grassi liberi in circolo, i quali vengono utilizzati dal muscolo in via preferenziale rispetto al glucosio per produrre energia (10). Per compensare la resistenza periferica all'insulina, le  $\beta$ -cellule pancreatiche aumentano la produzione dell'ormone (10). Tuttavia, nel tempo, la capacità di compensazione delle  $\beta$ -cellule diminuisce, portando a una produzione insufficiente dello stesso. Questi meccanismi contribuiscono ad aumentare i livelli di glucosio circolante con conseguente iperglicemia. Nella prima fase di questa storia evolutiva, la perdita di risposta insulinica si manifesta principalmente come iperglicemia postprandiale, mentre i livelli di glicemia a digiuno rimangono normali (11). Sebbene il rischio associato di complicanze macrovascolari (i.e. infarto del miocardio, ictus e malattia vascolare periferica) sia già latente in questa fase, con il progressivo deterioramento delle  $\beta$ -cellule, anche la glicemia a digiuno inizia ad aumentare, portando ad una esacerbazione di complicanze

Poiché l'età è di per sé un fattore di rischio, un test di screening dovrebbe essere comunque eseguito in tutti i soggetti al di sopra dei 35 anni, anche in assenza di specifici fattori di rischio (i.e. familiarità di grado I per il diabete, malattia cardiovascolare pregressa o in corso, ipertensione, ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia, sindrome dell'ovaio policistico, altre condizioni cliniche associate a insulino-resistenza, IFG  $\geq$  100 mg/dL alla prima determinazione) (8).

microvascolari (i.e. retinopatia, neuropatia e nefropatia) (4). È fondamentale quindi intervenire precocemente al fine di riportare i valori di glicemia entro i limiti normali e prevenire la progressione della malattia. Evidenze recenti mostrano, tuttavia, come le complicanze cardiovascolari emergano prima che venga effettuata una diagnosi di disglicemia o diabete nelle popolazioni a rischio (12,13). Ciò denota una difficoltà nell'identificare quegli individui che potrebbero beneficiare di un approccio mirato alla normalizzazione del metabolismo glucidico e alla prevenzione del relativo rischio cardiovascolare. Secondo le linee guida ADA, la valutazione di screening dovrebbe essere svolta ogni anno nei pazienti con prediabete e ogni tre anni nelle donne con diabete gestazionale. Tuttavia, poiché l'età è di per sé un fattore di rischio, un test di screening dovrebbe essere comunque eseguito in tutti i soggetti al di sopra dei 35 anni, anche in assenza di specifici fattori di rischio (i.e. familiarità di grado I per il diabete, malattia cardiovascolare pregressa o in corso, ipertensione, ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia, sindrome dell'ovaio policistico, altre condizioni cliniche associate a insulino-resistenza, IFG  $\geq$  100 mg/dL alla prima determinazione) (8). La valutazione di screening è fondamentale poiché la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare ha maggior rilevanza in fase precoce. In questa fascia di individui l'intervento terapeutico si basa sulle modifiche dello stile di vita, quali lo svolgimento di regolare attività fisica aerobica di almeno 30 minuti al giorno, il mantenimento di un regime dietetico equilibrato, ricco di verdura, frutta e cereali integrali e il consumo moderato di insaccati, formaggi, dolci e olio d'oliva, nonché l'astensione dal consumo di superalcolici (14–16). Quando questo non è sufficiente, si può ricorrere all'uso di nutraceutici. Tuttavia, la disglicemia è una condizione biochimica asintomatica, il che rende più difficile riscontrare i benefici del trattamento rispetto a un paziente diabetico sintomatico. È dunque importante trovare nuovi indicatori di efficacia, focalizzandosi su meccanismi che vadano al di là di quelli indicati da glicemia ed emoglobina glicata e valutare gli aspetti di preven-

zione cardiometabolica, compreso il profilo lipidico, il quale può essere influenzato positivamente dai cambiamenti dello stile di vita e dall'impiego di agenti nutraceutici. In questo contesto, l'intervento con un composto nutraceutico a base di *Ilex paraguariensis*, *Morus alba* e cromo picolinato, si configura come una strategia promettente, poiché associa l'azione antiossidante e di equilibrio del peso corporeo, all'effetto regolarizzante sul metabolismo dei lipidi e dei carboidrati (17–19). In questo ambito, tuttavia, esistono ancora delle lacune sia nell'identificazione dei pazienti che potrebbero beneficiare della terapia nutraceutica, che sulla compliance al trattamento proposto, nonché nel monitoraggio dei progressi del paziente.

L'obiettivo di questo studio osservazionale è stato quello di testare l'efficacia a tre e a sei mesi del nutraceutico Glicoset® nel migliorare lo stato glicemico e il profilo lipidico nei soggetti con IFG o IGT, al fine di valutare i benefici derivanti dalla terapia nutraceutica sul profilo cardiometabolico di questi pazienti.

## Materiali e Metodi

### Disegno dello studio e criteri di inclusione

Lo studio osservazionale, prospettico, multicentrico, in aperto è stato condotto in cinque Centri specialistici delle province di Padova, Bologna, Aosta, Seriate e Olbia. Sono stati arruolati pazienti con età  $\geq 25$  anni, di entrambi i sessi, con glicemia a digiuno alterata, compresa tra 100–125 mg/dl, con IFG o IGT (glicemia post-carico tra 140 e 199 mg/dl) diagnosticate tramite prelievo per glicemia a digiuno o OGTT.

Tra i criteri di esclusione rientrano: assunzione di farmaci o preparati con effetto ipoglicemizzante, diabete mellito di tipo 1 o 2, insufficienza epatica o renale, disturbi gastrointestinali, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca o ictus, variazione ponderale  $> 3$  kg durante i 3 mesi precedenti, neoplasie maligne o significativi disturbi neurologici o psichiatrici, compreso abuso di alcol o droghe.

Oltre ai dati anagrafici, sono stati raccolti, sia in fase di arruolamento (T0) che al monitoraggio di tre (T3) e sei (T6) mesi, dati clinici e strumentali, tra cui peso corporeo (Kg), indice di massa corporea (BMI) ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), circonferenza vita (cm), glicemia a digiuno (mg/dL), emoglobina glicata (HbA1c) (mmol/mol), insulina ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ ), colesterolemia totale (mg/dL), HDL-C (mg/dL), LDL-C (mg/dL), non HDL-C (mg/dL), trigliceridi (mg/dL), ALT/GPT (U/L), AST/GOT (U/L), GGT (U/L), piastrine (unità/ $\mu\text{L}$ ), emoglobina (g/dL), ematocrito (%), pressione arteriosa sistolica e diastolica (mmHg), uricemia (mg/dL) e creatinina (mg/dL).

Ai soggetti idonei, identificati sulla base del loro profilo clinico, è stato prescritto il prodotto nutraceutico Glicoset®

L'intervento con un composto nutraceutico a base di *Ilex paraguariensis*, *Morus alba* e cromo picolinato, si configura come una strategia promettente, poiché associa l'azione antiossidante e di equilibrio del peso corporeo, all'effetto regolarizzante sul metabolismo dei lipidi e dei carboidrati (17–19).

alla dose di 1.000mg *pro die*, oltre che suggerimenti generali di miglioramento dello stile di vita (i.e. mantenimento di una dieta equilibrata e salutare, e di uno stile di vita attivo). Endpoint primario dello studio è stato valutare al T3 e al T6 l'efficacia e la tollerabilità del nutraceutico sulla glicemia a digiuno. Come endpoint secondario è stato valutato invece il numero di pazienti con ritorno al valore di glicemia basale e con miglioramento dell'assetto lipidico.

È stata utilizzata la statistica descrittiva per analizzare le caratteristiche demografiche di base. Le variabili continue sono riportate tramite il numero di pazienti, la media e la deviazione standard (DS). I parametri clinici sono stati analizzati longitudinalmente utilizzando il test di Kruskal-Wallis con l'analisi post-hoc di Dunn. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il linguaggio di programmazione Python tramite Jupyter Notebook all'interno del pacchetto di data science Anaconda3 per Windows. I valori di  $p < 0,05$  sono stati considerati statisticamente significativi.

## Risultati

Il presente studio ha coinvolto 98 pazienti, 52 maschi e 45 femmine di età compresa tra 25 e 92 anni (età media  $62,10 \pm 14,16$ ), tra cui otto fumatori. Al momento dell'arruolamento (T0), 45 su 98 partecipanti (il 46% del gruppo di studio) era già in terapia con uno o più farmaci per il controllo del loro rischio cardiometabolico (Tabella 1). Le caratteristiche del gruppo di studio al momento dell'arruolamento sono mostrate nella Tabella 1. Fra T0 e T3 e fra T3 e T6 nessun paziente ha iniziato o sospeso un trattamento ipolipemizzante e il dosaggio delle statine già assunte al basale è rimasto invariato. Durante tutto il periodo di monitoraggio, non sono stati segnalati eventi avversi all'utilizzo del prodotto.

Nel periodo di studio, nonostante non sia stata osservata una riduzione significativa del peso e del BMI, è emerso un trend di riduzione della circonferenza vita ( $p=0,09$ ). Quest'ultima è diminuita da  $101,12 \pm 13,50$  cm al T0 a  $98,37 \pm 12,64$  cm dopo 3 mesi e a  $97,54 \pm 12,63$  cm dopo 6 mesi di trattamento (Tabella 2).

Tutti i partecipanti allo studio presentavano al momento

### Caratteristiche del gruppo di studio al T0

	Pazienti (n=98)	
Maschi/Femmine	52/45	
Età (anni, media ± DS)	62,10 ± 14,16	
Pazienti con BMI fra 25 e 29,9 (sovrappeso) o con BMI ≥ 30 (obesità)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sovrappeso: 26,53% (26/98)</li> <li>▪ obesi: 43,88% (43/98)</li> </ul>	
Stato tabagico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ fumatori (n=8)</li> <li>▪ non fumatori (n=90)</li> </ul>	
Terapie concomitanti	Statine e combinazioni (n=19) - rosuvastatina, n=7 - rosuvastatina/ezetimibe, n=7 - atorvastatina/ezetimibe, n=4 - simvastatina/ezetimibe, n=1	Antipertensivi e combinazioni (n=16) - ramipril, n=2 - perindopril/amlodipina/idroclorotiazide, n=2 - perindopril, n=2 - perindopril/amlodipina/indapamide, n=2 - zofenopril, n=2 - barnidipina, n=1 - perindopril/amlodipina, n=1 - olmesartan, n=1 - olmesartan/idroclorotiazide, n=1 - losartan, n=1 - telmisartan, n=1
	Anticoagulanti e antiaggreganti (n=13) - acido acetilsalicilico (ASA), n=10 - clopidogrel, n=1 - dabigatran, n=1 - rivaroxaban, n=1	
	Levotiroxina (n=10)	
	Beta-bloccanti (n=10) - bisoprololo, n=6 - atenololo, n=2 - nebivololo/idroclorotiazide, n=2	Fenofibrato (n=2); Antidepressivi (n=2); Acido bempedoico (n=1); Alendronato (n=1); Potassio canreonato (n=1); FANS <i>prn</i> (n=3); Gastroprotettori <i>prn</i> (n=1)

TABELLA 1

### Variazione dei parametri selezionati nello studio al baseline (T0) e dopo tre (T3) e sei (T6) mesi di trattamento

	T0	T3	T6
Peso (Kg)	81,42 ± 18,58	78,90 ± 17,06	79,16 ± 16,80
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	29,52 ± 7,21	28,63 ± 6,64	28,71 ± 6,57
Circonferenza vita (cm)	101,12 ± 13,50	98,37 ± 12,64	97,54 ± 12,63
Glicemia a digiuno (mg/dL)	111,89 ± 6,79	107,38 ± 7,57***	104,22 ± 6,83****#####
HbA1c (mmol/mol)	40,97 ± 3,35	40,40 ± 3,41	40,35 ± 3,91
Insulina (μU/ml)	11,55 ± 7,34	9,35 ± 4,08	9,34 ± 4,04
Colesterolemia totale (mg/dL)	197,94 ± 41,69	183,32 ± 36,78**	185,17 ± 35,78*
HDL-C (mg/dL)	50,01 ± 12,16	50,54 ± 12,70	50,78 ± 11,21
LDL-C (mg/dL)	125,45 ± 36,67	110,65 ± 38,90	112,99 ± 36,34
non HDL-C (mg/dL)	155,22 ± 38,44	136,91 ± 37,33	141,74 ± 30,88
Trigliceridi (mg/dL)	139,48 ± 65,31	119,62 ± 49,76	111,84 ± 41,72
ALT/GPT (U/L)	27,01 ± 18,52	25,99 ± 14,33	25,02 ± 12,02
AST/GOT (U/L)	25,14 ± 16,15	25,39 ± 12,48	24,13 ± 11,46
GGT (U/L)	31,57 ± 24,59	26,59 ± 16,17	25,82 ± 13,95
Piastrine (unità/μl)	258,55 ± 76,79	240,52 ± 78,91	243,65 ± 63,57
Hb (g/dL)	14,01 ± 1,11	14,00 ± 1,05	14,07 ± 1,04
Htc (%)	42,73 ± 4,09	42,34 ± 3,74	43,38 ± 4,29
PAS (mmHg)	129,30 ± 15,23	130,98 ± 13,58	129,41 ± 10,81
PAD (mmHg)	75,99 ± 9,36	76,81 ± 8,55	76,77 ± 7,06
Uricemia (mg/dL)	5,51 ± 1,34	5,65 ± 1,23	5,05 ± 1,16***
Creatinina (mg/dL)	0,94 ± 0,22	0,92 ± 0,19	0,92 ± 0,17

Tutti i valori riportati in tabella sono espressi in media ± deviazione standard.

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001 (vs T0); ###p<0,01; #####p<0,0001 (vs T3).

Abbreviazioni: BMI, body mass index; HbA1c, emoglobina glicata A1c; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; ALT, alanina aminotransferasi; GPT, glutammico piruvato transaminasi; AST, aspartato aminotransferasi; GOT, glutammico ossalacetico transaminasi; GGT, γ-glutamyl transferasi; Hb, emoglobina; Htc, ematocrito; PAS, pressione arteriosa sistolica; PAD, pressione arteriosa diastolica.

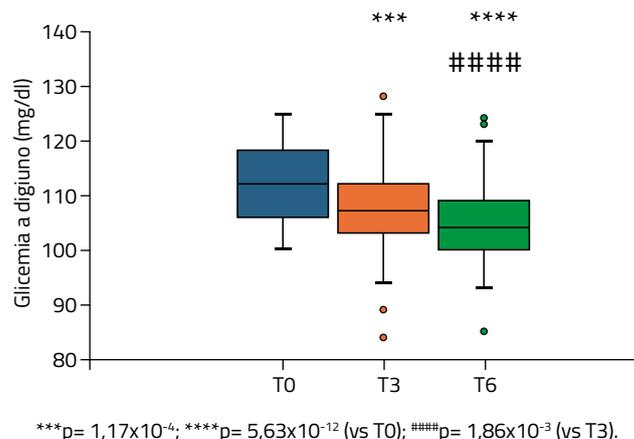
TABELLA 2

dell'arruolamento un valore alterato di glicemia a digiuno, compreso tra 100 e 125 mg/dl. Dopo 3 mesi di trattamento, il valore medio della glicemia a digiuno è diminuito significativamente da  $111,89 \pm 6,79$  mg/dL a  $107,38 \pm 7,57$  mg/dL ( $p < 0,0001$ ). Questa riduzione è rimasta persistente e significativa rispetto al baseline e ai valori registrati a 3 mesi, con il valore medio della glicemia a digiuno che ha raggiunto  $104,22 \pm 6,83$  mg/dL dopo 6 mesi di trattamento ( $p < 0,0001$ ) (Figura 1a). Di particolare interesse è l'osservazione che, dopo soli 3 mesi di trattamento con il nutraceutico, il 15% dei pazienti valutati ( $n = 13$ ) è passato dallo stato di IFG a una condizione euglicemica. Questa percentuale è aumentata al 20% ( $n = 20$ ) dopo 6 mesi di trattamento (Figura 1b). Per quanto riguarda il profilo lipidico dei pazienti, è stata osservata una significativa riduzione della colesterolemia totale durante il periodo di studio. Dopo 3 mesi di trattamento, l'81% dei pazienti ( $n=75$ ) ha mostrato una riduzione della colesterolemia totale, passando da  $197,94 \pm 41,69$  mg/dL a  $183,32 \pm 36,78$  mg/dL ( $p < 0,01$ ) (Figura 2). Questa diminuzione rispetto ai valori al T0 è rimasta significativa anche al termine dello studio ( $p < 0,05$ ) (Figura 2); inoltre, circa il 50% dei pazienti valutati ( $n=47$ ) ha evidenziato un ulteriore abbassamento della colesterolemia totale rispetto al valore a 3 mesi. È stato anche osservato un trend di riduzione ( $p = 0,09$ ) della concentrazione ematica di colesterolo LDL, che è passata da  $125,45 \pm 36,67$  mg/dL a  $110,65 \pm 38,90$  mg/dL dopo 3 mesi di trattamento e ha mantenuto un valore costante dopo ulteriori 3 mesi di follow-up (Tabella 2). Nel presente studio, un altro importante parametro biochimico valutato per determinare il rischio metabolico dei pazienti con disglycemia è stato la concentrazione di acido urico nel sangue. Il valore medio di uricemia al T0 e al monitoraggio di 3 mesi era rispettivamente di  $5,51 \pm 1,34$  mg/dL e di  $5,65 \pm 1,23$  mg/dL, con circa il 17% ( $n = 17$ ) dei partecipanti che presentava iperuricemia (valore di uricemia  $> 6,8$  o  $> 7$  mg/dL) (20) in entrambi i timepoint. Dopo 6 mesi di trattamento, è stata osservata una riduzione significativa dell'uricemia rispetto ai valori al T0 e ai livelli misurati a 3 mesi ( $p < 0,05$ ) (Figura 3). Inoltre, al termine dello studio la percentuale di individui con iperuricemia è diminuita a meno del 10% ( $n = 8$ ).

### Discussione

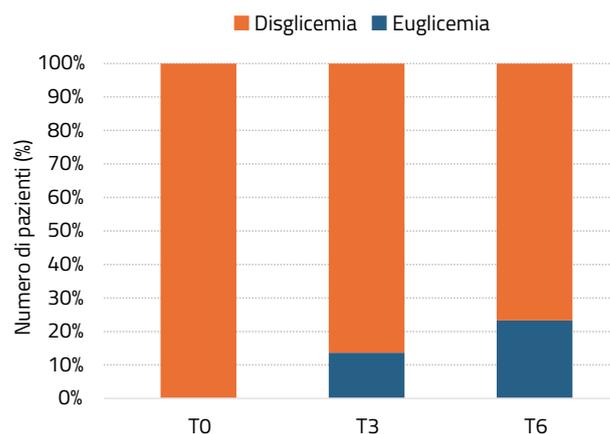
Questo studio osservazionale fornisce una nuova prospettiva sull'applicazione nel mondo reale del prodotto nutraceutico Glicoset® in pazienti con IFG, mettendo in luce la sua efficacia nella normalizzazione dei parametri metabolici. Nel presente studio condotto in 98 pazienti di entrambi i sessi, con un'età media di 62 anni, il trattamento con il nutraceutico ha dimostrato un effetto positivo sulla glicemia a digiuno,

**Concentrazione ematica della glicemia a digiuno (mg/dl) al basale e dopo 3 e 6 mesi di trattamento**



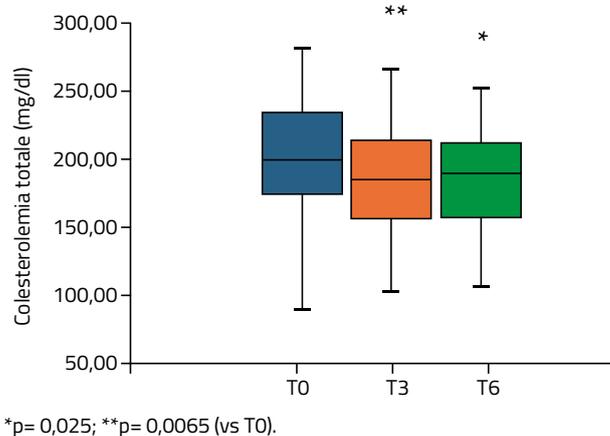
**FIGURA 1A**

**Stato glicemico al basale e dopo 3 e 6 mesi di trattamento**



**FIGURA 1B**

**Colesterolemia totale (mg/dl) al basale e dopo 3 e 6 mesi di trattamento**



**FIGURA 2**

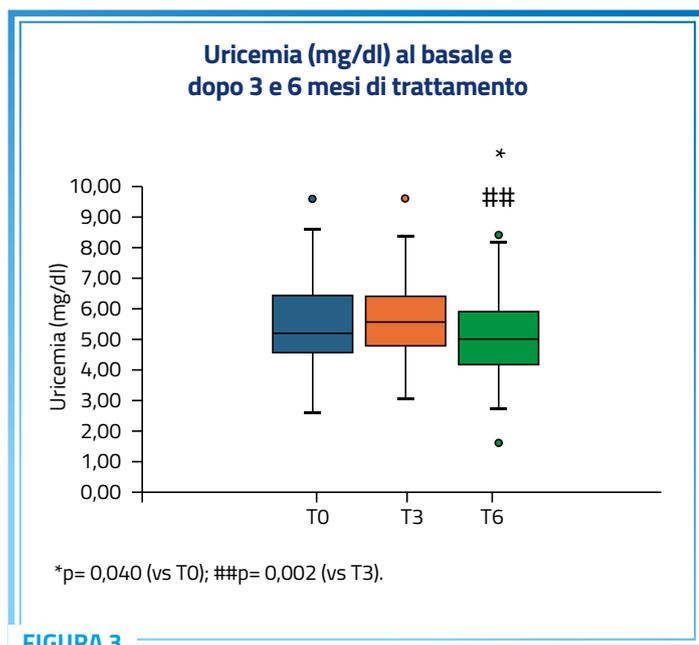


FIGURA 3

la cui concentrazione ematica è risultata significativamente ridotta dopo 3 mesi di trattamento. Questa riduzione è risultata significativa anche al follow-up di 6 mesi. Inoltre, il nutraceutico ha dimostrato una notevole efficacia nel migliorare lo stato glicemico dei pazienti nel tempo. Dopo 3 mesi di trattamento, il 15% dei partecipanti ha raggiunto uno stato di euglicemia, percentuale che è aumentata al 20% dopo 6 mesi di assunzione.

Questi risultati sono in linea con le evidenze derivanti da un trial clinico randomizzato e controllato con placebo condotto da Derosa e colleghi nel 2021, che aveva lo scopo di valutare se la somministrazione di tre mesi del nutraceutico migliorasse lo stato glicemico in 148 pazienti adulti disglucemici non trattati con farmaci ipoglicemizzanti (19). Gli autori hanno dimostrato che l'utilizzo di Glicoset® in questa popolazione ha portato ad una riduzione significativa della glicemia a digiuno, postprandiale e dell'HbA1c rispetto al baseline e al placebo e che il 25% dei soggetti in trattamento è tornato ad uno stato euglicemico (19).

Nel presente studio il miglioramento del profilo glicemico è stato accompagnato anche da una riduzione significativa della colesterolemia totale e da un trend di riduzione del colesterolo LDL al follow-up di 3 mesi. Allo stesso modo un recente studio osservazionale multicentrico che ha arruolato 63 individui con IFG, ha mostrato un miglioramento dello stato glicemico e lipidico dei partecipanti, con una riduzione significativa del peso corporeo a seguito di 3 mesi di supplementazione con Glicoset® (21). Questi risultati non sorpremono in quanto è stato precedentemente dimostrato che il consumo dell'estratto di foglie standardizzato di *Ilex*

*paraguariensis* (contenente 2% di l-deossinojirimicina (DNJ)) migliora il profilo glicemico in pazienti con diabete mellito di tipo 2 in trattamento con ipoglicemizzanti orali (22). Inoltre, il consumo di foglie di *Morus alba* (comunemente conosciuto come gelso bianco), una pianta multifunzionale contenente numerosi costituenti bioattivi come DNJ, fenoli e flavonoidi, si è dimostrato efficace nel ridurre i valori di glucosio plasmatico a digiuno e di HbA1c in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non controllato (23). Infine, il cromo picolinato, un importante cofattore nel metabolismo dell'insulina, promuove la fosforilazione dei recettori dell'insulina nelle cellule target quali cellule muscolari, epatociti e adipociti, migliorando la tolleranza al glucosio (24). Una recente revisione ha riportato che la supplementazione con cromo picolinato è efficace nel prevenire o ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 2, riducendo l'iperglicemia, i livelli di colesterolo totale e trigliceridi, il peso corporeo e la massa grassa (25). L'utilizzo dei nutraceutici si è dimostrato efficace nel migliorare il profilo lipidico, favorendo al contempo la riduzione del peso corporeo anche in soggetti normolipidemicici, dislipidemicici e ipercolesterolemici (26,27). Nel presente studio, non è stata osservata una riduzione significativa del peso corporeo e del BMI, probabilmente a causa della mancata associazione della supplementazione con il nutraceutico a un regime alimentare e un piano di attività fisica standardizzati. Tuttavia, la riduzione della circonferenza vita e dei parametri biochimici, quali glicemia plasmatica a digiuno, colesterolemia e LDL-C, indica l'efficacia del prodotto nel migliorare il profilo metabolico dei pazienti. Un monitoraggio di soli 3 mesi non consente tuttavia una valutazione degli effetti a medio e lungo termine del trattamento nutraceutico.

Il presente lavoro mostra che gli effetti della supplementazione sul profilo glicemico e lipidico già presenti a 3 mesi sono stati mantenuti anche dopo 6 mesi di trattamento. Non appare inutile sottolineare che circa il 50% dei pazienti ha mostrato ulteriori miglioramenti della colesterolemia totale rispetto ai valori a 3 mesi, indicando che il trattamento prolungato può avere effetti benefici aggiuntivi. Simili risultati sono stati descritti da Derosa e colleghi in uno studio di follow-up condotto nel 2023 in 186 pazienti adulti con disglucemia, randomizzati in un gruppo di trattamento (dieta + Glicoset® 1000) e in un gruppo di controllo (28). Al termine dello studio, gli autori hanno mostrato come la supplementazione di 12 mesi con il prodotto nutraceutico abbia migliorato il profilo glicemico e lipidico dei pazienti, portando ad una riduzione significativa della glicemia a digiuno e postprandiale, dell'HbA1c e dell'Homa-IR, oltre che dei livelli di colesterolo totale, LDL-C e trigliceridi (28).

È interessante notare, inoltre, come 6 mesi di trattamento abbiano portato ad una significativa riduzione della uricemia

e del numero di pazienti con iperuricemia rispetto ai time-point precedenti. L'iperuricemia è considerata un marker di rischio metabolico per la sua capacità di ridurre i livelli di ossido nitrico, favorendo così la disfunzione endoteliale (29). Inoltre, la prevalenza della sindrome metabolica aumenta proporzionalmente con l'aumentare dei livelli di uricemia (30). Sebbene i meccanismi alla base di questa correlazione non siano ancora del tutto chiariti, è noto che i livelli sierici di acido urico siano associati ai valori di glicemia nella popolazione sana. È stato stimato che ogni aumento di 1 mg/dL di acido urico corrisponde a un aumento del 17% del rischio di sviluppare diabete di tipo 2 (31). Inoltre, i risultati di uno studio osservazionale di coorte, hanno mostrato l'associazione tra i livelli di acido urico e la morbilità cardiovascolare, anche dopo correzione per la funzionalità renale dei pazienti (32). È possibile ipotizzare che la riduzione della glicemia, con il conseguente miglioramento della sensibilità all'insulina, insieme al miglioramento del profilo lipidico e all'azione antiossidante e antinfiammatoria delle componenti del nutraceutico Glicoset®, già validate clinicamente (19,22,23,25,27,33), possano contribuire alla riduzione dell'uricemia nei pazienti in trattamento. In questo contesto, l'impatto metabolico significativo sulla concentrazione plasmatica di acido urico si manifesta successivamente alla riduzione dei parametri glicemici e lipidici, suggerendo che un trattamento a medio-lungo termine può avere un effetto additivo nel ridurre il rischio cardiometabolico dei pazienti.

Il presente studio non è esente da alcune limitazioni. Essendo un'indagine osservazionale, la mancanza di un gruppo di controllo randomizzato limita la certezza nell'attribuire gli effetti osservati esclusivamente al trattamento con il nutraceutico. Un gruppo di studio più ampio e una valutazione più approfondita dei fattori confondenti potrebbero rafforzare ulteriormente i risultati. Tuttavia, i dati raccolti confermano

le evidenze preesistenti sull'efficacia di Glicoset® nel migliorare il profilo metabolico dei pazienti con disglicemia non trattati con ipoglicemizzanti. Inoltre, questo studio è il primo a evidenziare un effetto positivo del nutraceutico sulla concentrazione di acido urico nel sangue. Per consolidare queste evidenze e comprendere meglio l'efficacia a lungo termine di Glicoset®, sono necessari futuri studi con un disegno più rigoroso e un follow-up a lungo termine.

### Conclusioni

In conclusione, la disglicemia è ancora un fattore di rischio sottostimato nella pratica clinica quotidiana ed è essenziale educare i clinici a considerare l'aumento della glicemia come un fattore di rischio continuo, piuttosto che binario (presente/assente) (34). Ne risulta che lo screening di routine del metabolismo glicemico può giocare un ruolo cruciale nell'identificare individui a rischio prima che si manifestino eventi cardiovascolari. L'implementazione di un programma pratico di suggerimenti sulla dieta e lo stile di vita è fondamentale per supportare i pazienti nel raggiungimento degli obiettivi metabolici raccomandati. Il miglioramento del controllo glicemico assume in quest'ottica un'importanza centrale, poiché anche una modesta riduzione dei livelli di glucosio può significativamente ridurre il rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 e complicanze cardiovascolari. Questo studio evidenzia che il trattamento nutraceutico a medio-lungo termine, come dimostrato dall'uso di Glicoset®, può giocare un ruolo significativo nel migliorare il profilo metabolico dei pazienti e contemporaneamente ridurre il loro rischio cardiovascolare. Comprendere i determinanti dell'aderenza del paziente alla terapia è cruciale, così come generare motivazione per personalizzare l'intervento medico in modo da soddisfare le esigenze specifiche del paziente e massimizzare l'efficacia del trattamento.

### Bibliografia

1. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*. 2012 Jun;379(9833):2279–90.
2. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 15;m2297.
3. Brannick B, Wynn A, Dagogo-Jack S. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Exp Biol Med*. 2016 Jun 14;241(12):1323–31.
4. Lamprou S, Koletsos N, Mintzioti G, Anyfanti P, Trakatelli C, Kotsis V, et al. Microvascular and Endothelial Dysfunction in Prediabetes. *Life*. 2023 Feb 25;13(3):644.
5. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988–2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1021.
6. Shu Y, Wu X, Wang J, Ma X, Li H, Xiang Y. Associations of Dietary Inflammatory Index With Prediabetes and Insulin Resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 17;13.
7. Istituto Nazionale di Statistica (Istat). Il diabete in Italia [Internet]. 2017 Jul [cited 2024 Jun 21]. Available from: <https://www.istat.it/it/archivio/202600>
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S17–38.
9. International Expert Committee. International Expert Committee

- Report on the role of A1c assay in the diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 32: 1327-1334, 2009.
10. Ferrannini E, Gastaldelli A, Izzo P. Pathophysiology of Prediabetes. *Medical Clinics of North America*. 2011 Mar;95(2):327-39.
  11. Walker M, Mari A, Jayapaul MK, Bennett SMA, Ferrannini E. Impaired beta cell glucose sensitivity and whole-body insulin sensitivity as predictors of hyperglycaemia in non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 2005 Dec 1;48(12):2470-6.
  12. Cosic V, Jakab J, Pravecsek M, Miskic B. The Importance of Prediabetes Screening in the Prevention of Cardiovascular Disease. *Medical Archives*. 2023;77(2):97.
  13. Ghany R, Tamariz L, Chen G, Dawkins E, Forbes E, Tajiri T, et al. Impact of Prediabetes on Cardiac Function Among Primary Care Patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023 Aug 1;21(6):314-8.
  14. Chen Y, Chen Z, Pan L, Ma ZM, Zhang H, Li XJ, et al. Effect of Moderate and Vigorous Aerobic Exercise on Incident Diabetes in Adults With Obesity. *JAMA Intern Med*. 2023 Mar 1;183(3):272.
  15. Gorodeski Baskin R, Alfakara D. Root Cause for Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023 Mar;52(1):13-25.
  16. Cao Z, Li W, Wen CP, Li S, Chen C, Jia Q, et al. Risk of Death Associated With Reversion From Prediabetes to Normoglycemia and the Role of Modifiable Risk Factors. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 28;6(3):e234989.
  17. Broadhurst CL, Domenico P. Clinical Studies on Chromium Picolinate Supplementation in Diabetes Mellitus—A Review. *Diabetes Technol Ther*. 2006 Dec;8(6):677-87.
  18. Arçari DP, Santos JC, Gambero A, Ferraz LFC, Ribeiro ML. Modulatory effects of yerba maté (*Ilex paraguariensis*) on the PI3K-AKT signaling pathway. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Oct;57(10):1882-5.
  19. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Metabolic Actions of a Supplement of *Ilex Paraguariensis* (An Extract of the Leaf Standardized to 2% I-Deoxinojirimicina), White Mulberry and Chromium Picolinate in Nondiabetic Subjects with Dysglycemia: A Randomized Trial. *Life*. 2021 Jul 18;11(7):709.
  20. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct 28;64(10):1431-46.
  21. Borsi A, Cabula R, Sangalli B, Curcu T, Massa MG, Murgia M, et al. Prevenzione dell'evoluzione da prediabete a diabete con l'uso di un nutraceutico a base di *Ilex paraguariensis* (*Ilex L. spp. Aquifoliales*), gelso bianco (*Morus spp.*, *Moraceae*) e cromo picolinato. *MD Digital Suppl* 1/2024.
  22. Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BCB, de Morais EC, Cavalcante L da S, de Andrade F, et al. Mate tea (*Ilex paraguariensis*) improves glycemic and lipid profiles of type 2 diabetes and pre-diabetes individuals: a pilot study. *J Am Coll Nutr*. 2011 Oct;30(5):320-32.
  23. Murata K, Yatsunami K, Fukuda E, Onodera S, Mizukami O, Hoshino G, et al. Antihyperglycemic effects of propolis mixed with mulberry leaf extract on patients with type 2 diabetes. *Altern Ther Health Med*. 2004;10(3):78-9.
  24. Anderson RA. Chromium, Glucose Intolerance and Diabetes. *J Am Coll Nutr*. 1998 Dec;17(6):548-55.
  25. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. *Ilex paraguariensis*, white mulberry and chromium picolinate in patients with pre-diabetes. *Phytother Res*. 2020 Jun;34(6):1377-84.
  26. Andersen T, Fogh J. Weight loss and delayed gastric emptying following a South American herbal preparation in overweight patients. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2001 Jun 7;14(3):243-50.
  27. de Morais EC, Stefanuto A, Klein GA, Boaventura BCB, de Andrade F, Wazlawik E, et al. Consumption of Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) Improves Serum Lipid Parameters in Healthy Dyslipidemic Subjects and Provides an Additional LDL-Cholesterol Reduction in Individuals on Statin Therapy. *J Agric Food Chem*. 2009 Sep 23;57(18):8316-24.
  28. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Effects on Glyco-Metabolic Control after 12 Months of Treatment with a Supplement of *Ilex Paraguariensis*, White Mulberry and Chromium Picolinate in Non-Diabetic Patients with Dysglycemia. *Journal of Food and Nutrition Research*. 2023 Oct 16;11(4):319-24.
  29. Viazzi F, Leoncini G, Pontremoli R. Uric acid: bystander or active player in the development of cardiovascular and renal damage. *Giornale di Tecniche Nefrologiche e Dialitiche*. 2013;25(1):20-5.
  30. Lin SD, Tsai DH, Hsu SR. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2006 Nov;69(11):512-6.
  31. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association Between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Sep 1;32(9):1737-42.
  32. Neri L, Rocca Rey LA, Lentini KL, Hinyard LJ, Pinsky B, Xiao H, et al. Joint Association of Hyperuricemia and Reduced GFR on Cardiovascular Morbidity: A Historical Cohort Study Based on Laboratory and Claims Data From a National Insurance Provider. *American Journal of Kidney Diseases*. 2011 Sep;58(3):398-408.
  33. Thaipitakwong T, Numhom S, Aramwit P. Mulberry leaves and their potential effects against cardiometabolic risks: a review of chemical compositions, biological properties and clinical efficacy. *Pharm Biol*. 2018 Jan 1;56(1):109-18.
  34. Bloomgarden ZT. American College of Endocrinology Pre-Diabetes Consensus Conference: Part One. *Diabetes Care*. 2008 Oct 1;31(10):2062-9.

# Glicoset®

Integratore alimentare

a base di *Ilex paraguariensis*, *Morus alba* e cromo picolinato.

Nei soggetti con disglucemia o prediabete (1,2,3)

## GIOCA D'ANTICIPO



Azione  
SCIENTIFICAMENTE  
DOCUMENTATA  
da lavori clinici

(G. Derosa et al.; Life; 2021.  
G. Derosa et al.; Journal of Food  
and Nutrition Research; 2023.)

Dosaggio consigliato e modalità di assunzione:  
1 compressa al giorno, prima del pasto principale.<sup>(1)</sup>



SENZA GLUTINE



SENZA LATTOSIO

#### Bibliografia

1. Glicoset. Foglio Illustrativo.
2. Derosa G et al. Life (Basel). 2021 Jul 18;11(7):709.
3. Derosa G et al. Journal of Food and Nutrition Research, 2023.

RCP Glicoset®



Società Prodotti Antibiotici

# Fibrillazione atriale asintomatica: perché ha un senso ricercarla?

Federica Moscucci<sup>1</sup>, Giorgia Cecchini<sup>2</sup>, Giovambattista Desideri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari Sapienza Università di Roma

<sup>2</sup> UOC Geriatria, Ospedale Fracastoro, San Bonifacio - Verona

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più comune nella pratica clinica, con una prevalenza globale che supera i 37 milioni di persone. Il rischio di sviluppare FA aumenta con l'età, raggiungendo picchi del 15% tra gli ultraottantenni. La FA asintomatica rappresenta una significativa preoccupazione clinica, essendo frequentemente non diagnosticata e associata a un elevato rischio di ictus ischemico. Le recenti linee guida ESC/EACTS raccomandano lo screening sistematico della FA, evidenziando l'efficacia degli strumenti diagnostici moderni come i dispositivi ECG portatili. Questi dispositivi, interfacciati con applicazioni dedicate, offrono una registrazione elettrocardiografica accurata e sono stati validati per l'uso domestico, aumentando la capacità di rilevare precocemente la FA e implementare tempestivi interventi terapeutici. Gli studi dimostrano che lo screening sistematico della FA, specialmente in soggetti anziani, riduce significativamente il rischio di ictus e altri eventi cardiovascolari gravi. Implementare tali strategie di screening potrebbe migliorare notevolmente gli esiti clinici e ridurre i costi sanitari associati alla gestione delle complicanze della FA.

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta di più comune riscontro nella pratica clinica (1). I dati del *Global Burden of Disease* stimano che la fibrillazione atriale colpisca oltre 37 milioni di persone nel mondo (2,3). Il rischio di sviluppare la fibrillazione atriale nel corso della vita a partire dall'età di 55 anni è del 37% (4). Questo rischio aumenta significativamente con l'età, soprattutto nei maschi che hanno una probabilità quasi doppia rispetto alle femmine di sviluppare la fibrillazione atriale (5).

La frequenza di questa aritmia oscilla tra 1% e 2% nella popolazione generale ma la sua prevalenza cresce da meno dello 0,5% nei soggetti con meno di 50 anni al 3-4% nei soggetti tra 60 e 70 anni fino a raggiungere tra gli ultraottantenni una frequenza stimata nelle diverse casistiche tra il 5% ed il 15% (6-9). Nei prossimi decenni il numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale è destinato a raddoppiare a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale, in particolare nei paesi occidentali, conseguente all'espansione di quelle fasce di età tra le quali la fibrillazione atriale è più frequente ed il carico di fattori di rischio per fibrillazione atriale è più importante (Figura 1) (10).

La notevole rilevanza epidemiologica della fibrillazione atriale si associa ad una altrettanto importante rilevanza clinica in ragione della elevata quota di mortalità e morbilità legata

a questa aritmia, con le conseguenti ricadute sulla salute del singolo paziente e della collettività e sugli aspetti socio-economici (10). Peraltro, l'estrinsecazione clinica della fibrilla-

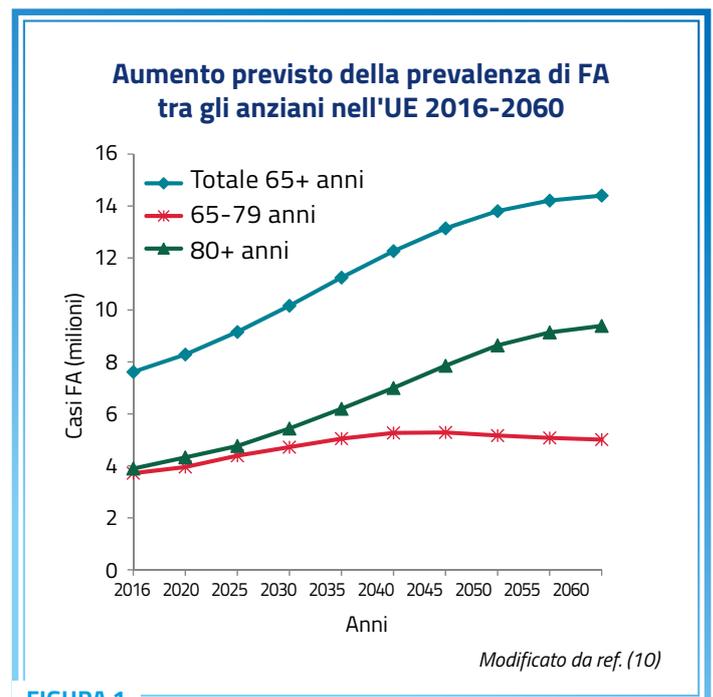
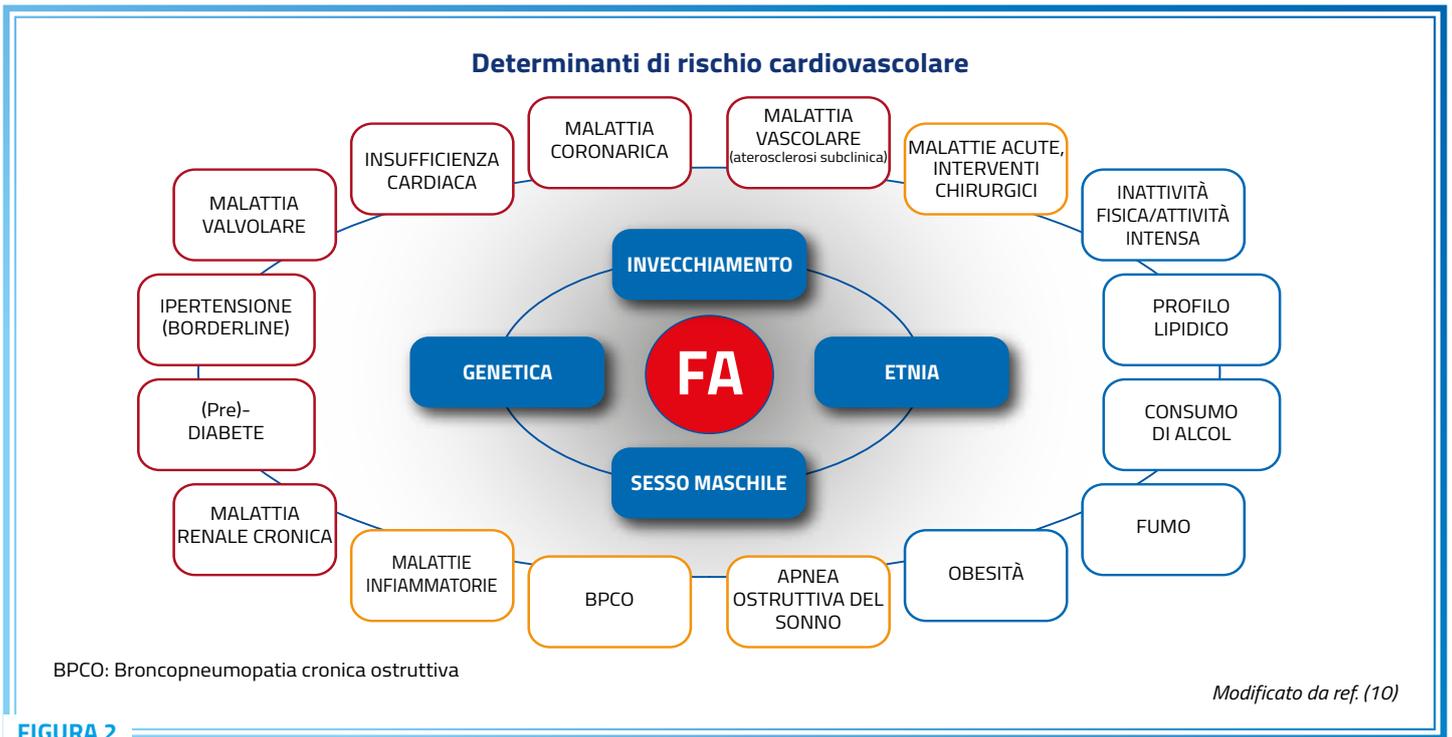


FIGURA 1



**FIGURA 2**

zione atriale non di rado è piuttosto modesta o del tutto assente a fronte di un impatto prognostico *quoad vitam* e *quoad valetudinem* decisamente rilevante (10). Non appare inutile sottolineare come la fibrillazione atriale clinicamente manifesta rappresenti solo la punta dell'iceberg di un sommerso di patologia che espone chi ne è affetto ad un rischio di eventi particolarmente elevato.

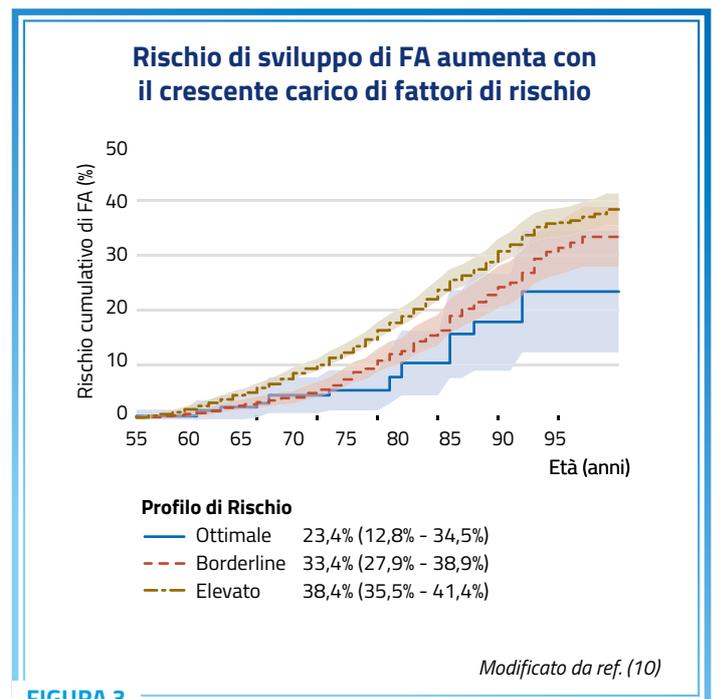
#### Determinanti di rischio

La fibrillazione atriale rappresenta spesso il portato della cronica esposizione nel corso della vita a diversi determinanti di rischio cardiovascolare (Figura 2), spesso simultaneamente presenti a condizionare un rischio incrementale di fibrillazione atriale (Figura 3) (10).

L'ipertensione arteriosa è il più comune fattore di rischio modificabile per l'insorgenza di fibrillazione atriale in ragione della sua elevata prevalenza nella popolazione e del suo importante ruolo fisiopatologico nella genesi delle alterazioni strutturali a livello cardiaco che tipicamente favoriscono l'insorgenza di fibrillazione atriale, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra, la dilatazione ed il rimodellamento strutturale della parete atriale (11). Il rischio di sviluppare fibrillazione atriale nel paziente iperteso è aumentato di circa il 70% rispetto ai soggetti normotesi (12,13). È interessante notare come il rischio di sviluppare fibrillazione atriale sia aumentato anche nei pazienti con pressione normale-alta (14,15).

Non meno rilevante il ruolo del diabete mellito come determinante patogenetico della fibrillazione atriale. La prevalen-

za di questa aritmia è circa 2 volte maggiore nei pazienti diabetici rispetto ai soggetti non diabetici (16) e la sua incidenza aumenta progressivamente con la severità delle complicanze microvascolari del diabete (retinopatia e malattia renale) (17). Questa stretta associazione tra fibrillazione atriale e diabete mellito trova il suo substrato fisiopatologico nella frequente condivisione di alcuni determinanti di rischio, quali



**FIGURA 3**

l'ipertensione e l'obesità (18,19) e nel ruolo predisponente del dismetabolismo glicidico sull'insorgenza di fibrillazione atriale, soprattutto nei soggetti giovani (20), favorita nella sua comparsa dalla presenza di disautonomia legata alla malattia diabetica (21).

L'obesità è un ulteriore determinante indipendente per lo sviluppo di fibrillazione atriale (22). I dati delle coorti di Framingham e del *Women's Health Study* dimostrano una stretta relazione tra incremento del peso corporeo e rischio di sviluppare fibrillazione atriale (23,24,25). Nello studio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) circa un quinto dei nuovi casi di fibrillazione atriale è risultato riconducibile alla presenza di un body mass index > 25 kg/m<sup>2</sup> (26,27), dati che portano a identificare nell'eccedenza ponderale il più importante fattore di rischio modificabile per fibrillazione atriale dopo l'ipertensione arteriosa. A tale riguardo, è interessante notare come lo sviluppo in tempi brevi di eccedenza ponderale comporti un significativo incremento del rischio di fibrillazione atriale laddove la riduzione dell'eccedenza ponderale si associa ad una significativa riduzione del rischio di fibrillazione atriale (23). La relazione tra obesità e fibrillazione atriale è indipendente dalla presenza di fattori che tipicamente ad essa si associano, quali il diabete e l'ipertensione arteriosa, come pure dalla presenza di sindrome delle apnee ostruttive, condizione di frequente riscontro nel paziente obeso (28-30). La presenza di problematiche cardiovascolari rappresenta una condizione altamente predisponente allo sviluppo di fibrillazione atriale. Scompenso cardiaco e fibrillazione atriale spesso coesistono e si influenzano reciprocamente dal punto di vista prognostico (10). Lo scompenso cardiaco, inoltre, è un importante determinante del rischio cardioembolico nel paziente con fibrillazione atriale. Nel paziente con sindrome coronarica acuta l'incidenza di fibrillazione atriale oscilla tra il 2 e il 23% (32), con un rischio di fibrillazione atriale di nuova insorgenza aumentato del 60-77% nei pazienti con infarto miocardico (33).

La fibrillazione atriale è piuttosto frequente anche nei pazienti con BPCO stabile, con una prevalenza che oscilla tra il 4,7% e il 15% nelle diverse casistiche e percentuali significativamente maggiori, pari a circa il 20-30%, nelle forme più severe di BPCO (34-37). Le ragioni di questa associazione tra BPCO e fibrillazione atriale vanno ricercate principalmente nella condivisione dei fattori di rischio. La BPCO, inoltre, può direttamente contribuire alla comparsa di fibrillazione atriale attraverso diversi meccanismi fisiopatologici (37).

La fibrillazione atriale è l'aritmia di più frequente riscontro anche in pazienti con malattia renale e la sua presenza si associa ad un aumento della mortalità (38). La prevalenza della fibrillazione atriale è del 15-20% nella popolazione generale di pazienti nefropatici, mentre nei pazienti in dialisi oscilla

I principali determinanti di rischio per la fibrillazione atriale includono l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'obesità e le malattie cardiovascolari come lo scompenso cardiaco e le sindromi coronariche acute. Altri fattori rilevanti sono la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e la malattia renale cronica. L'età avanzata amplifica l'effetto di questi determinanti, aumentando significativamente il rischio di sviluppare fibrillazione atriale.

nelle diverse casistiche tra il 7 ed il 27% ed incrementa con l'età, anche se il rischio relativo appare più alto nei giovani (39). Un variabile grado di compromissione della funzione renale si osserva nel 40-50% dei pazienti con fibrillazione.

La frequente occorrenza dei diversi determinanti di rischio di fibrillazione atriale in età geriatrica rende ragione della grande diffusione di questa aritmia tra gli anziani. Studi di popolazione condotti in Europa hanno dimostrato, nel corso di quasi 13 anni di follow-up, una sua incidenza complessiva più alta negli uomini che nelle donne (6,4% vs 4,4%), con trend progressivamente crescente all'aumentare dell'età (40,41). Dopo i 50-60 anni, rispettivamente in uomini e donne, i nuovi casi di fibrillazione atriale sono sempre più numerosi, raggiungendo la massima incidenza oltre gli 80 anni (42). Negli ultratottantenni la prevalenza è di circa il 10% ma va considerata una quota non trascurabile di forme non diagnosticate. La particolare suscettibilità dell'anziano a sviluppare fibrillazione atriale è in parte da ricondurre anche ai fenomeni di rimodellamento elettrico e anatomico a carico dell'atrio sinistro legati in parte alle modificazioni fisiologiche o "parafisiologiche" del miocardio atriale dovute alla senescenza stessa. Infatti, dal punto di vista anatomico nel paziente anziano si osserva una progressiva e costante deposizione di tessuto amiloide in atrio, con conseguente perdita di elasticità e contrattilità del miocardio e dilatazione della cavità cardiaca (6). Dal punto di vista elettrico, invece, si verifica un diffuso rallentamento nella conduzione del potenziale elettrico e un aumento dei periodi refrattari dell'atrio associato ad una riduzione della frequenza di scarica del nodo del seno (7). Questi fenomeni involutivi, ovviamente, non sono sempre sufficienti ad innescare una fibrillazione atriale che, se così fosse, dovrebbe interessare tutti gli anziani. Invero, le succitate modificazioni del miocardio rappresentano per lo più condizioni predisponenti che vengono amplificate nelle loro potenzialità aritmogeniche dalla cronica esposizione nel corso della vita ai diversi fattori che aumentano significativamente il rischio di fibrillazione atriale connesso all'età quali l'eccedenza ponderale e la sindrome delle apnee ostruttive,

l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e l'insufficienza renale. Le linee guida 2019 AHA/ACC/HRS suggeriscono infatti il controllo dei fattori di rischio come primo intervento per la gestione della fibrillazione atriale sottolineando i benefici della perdita di peso nei pazienti con fibrillazione atriale e body mass index > 27 kg/m<sup>2</sup> (43).

### Screening della fibrillazione atriale asintomatica

Le ultime Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea di Chirurgia Cardio Toracica (EACTS) (10) hanno sottolineato la necessità di implementare lo screening della fibrillazione atriale nella pratica clinica, in seguito a numerose considerazioni, tra le quali:

- l'aumento della prevalenza di fibrillazione atriale;
- la rilevazione di fibrillazione atriale precedentemente non nota in circa il 10% di tutti gli ictus ischemici;
- l'elevata prevalenza di fibrillazione atriale asintomatica;
- il potenziale di prevenzione degli ictus correlati alla fibrillazione atriale con un trattamento appropriato.

In questo scenario emerge chiaro l'obiettivo di unire la necessità clinica con i progressi della tecnologia che offre vantaggi economici e opzioni semplici ed utili per il rilevamento della fibrillazione atriale.

Come già accennato, in numerosi casi la fibrillazione atriale è del tutto asintomatica, lasciando esposto il paziente ad un rischio elevatissimo di complicanze, prima fra tutte l'ictus cerebrale ischemico, potenzialmente letale. In considerazione di questo, emerge del tutto ovvio il concetto dell'importanza di un riscontro il più precoce possibile della fibrillazione atriale da parte del paziente al fine di consen-

tire al medico che lo ha in cura di porre in essere gli interventi diagnostici e terapeutici più appropriati. Una recente meta-analisi degli studi clinici disponibili ha dimostrato che lo screening sistematico della fibrillazione atriale è più efficace di quello opportunistico; inoltre, lo screening risulta più efficace se le misurazioni ECG sono ripetute (anche in registrazioni semplificate a meno di 12 derivazioni), rispetto a quelle isolate. In particolare, dall'analisi multivariata è emerso il dato che solo una maggiore frequenza di misurazione del ritmo cardiaco con ECG aveva una significatività statistica nel rilevare la fibrillazione atriale. Questa osservazione ha una certa rilevanza per l'applicazione di sistemi che possano rilevare la fibrillazione atriale in modo semplice. In quest'ottica, oltre ai sistemi ECG tradizionali, oggi sono disponibili numerosi sistemi che consentono di effettuare un soddisfacente screening della fibrillazione atriale, dotati di una elevata specificità e sensibilità rispetto al *Gold Standard* rappresentato dall'ECG a 12 derivazioni. In base a queste crescenti evidenze, anche le Linee Guida ESC per la diagnosi ed il management della fibrillazione atriale, pur ribadendo il concetto che per definire la diagnosi di FA è necessaria una evidenza elettrocardiografica (ECG), affermano che, oltre al *Gold Standard* dell'ECG a 12 derivazioni, si possa utilizzare anche un ECG a singola derivazione con un tracciato di almeno 30 secondi (Tabella 1) (10).

In questo nuovo scenario tecnologico, la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) ha sviluppato nel 2022 un Position Paper dal titolo "How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide" (44) per fare il punto delle evidenze scientifiche a supporto delle nuove tec-

### Raccomandazioni delle Linee Guida ESC 2020 per la diagnosi ed il management della FA

Recommendations	Class <sup>a</sup>
<b>Recommendations for diagnosis of AF</b>	
ECG documentation is required to establish the diagnosis of AF.	I
• A standard 12-lead ECG recording or a single-lead ECG tracing of ≥30 s showing heart rhythm with no discernible repeating P waves and irregular RR intervals (when atrioventricular conduction is not impaired) is diagnostic of clinical AF.	
<b>Recommendations for screening of AF</b>	
Opportunistic screening for AF by pulse taking or ECG rhythm strip is recommended in patients ≥65 years of age.	I
It is recommended to interrogate pacemakers and implantable cardioverter defibrillators on a regular basis for AHRE.	I
When screening for AF it is recommended that:	I
• The individuals undergoing screening are informed about the significance and treatment implications of detecting AF.	
• A structured referral platform is organized for screen-positive cases for further physician-led clinical evaluation to confirm the diagnosis of AF and provide optimal management of patients with confirmed AF.	
• Definite diagnosis of AF in screen-positive cases is established only after the physician reviews the single-lead ECG recording of ≥30 s or 12-lead ECG and confirms that it shows AF.	

Modificato da ref. (10)

TABELLA 1

nologie; hanno inoltre sviluppato un diagramma di flusso che integra l'utilizzo delle varie tecnologie per lo screening della fibrillazione atriale, principalmente guidato in base alla fascia di età e alla storia clinica dei potenziali pazienti.

Indubbiamente la prospettiva di poter identificare l'enorme sommerso di fibrillazione ricorrendo ai moderni dispositivi che consentono di ottenere una registrazione elettrocardiografica della durata di 30 secondi, adeguata, secondo quanto indicato dalle linee guida, per lo screening della fibrillazione atriale (10) è estremamente interessante. Questi dispositivi, di dimensioni contenute, comodamente riponibili in una tasca, interfacciandosi con una App dedicata, consentono di registrare 1 o 6 derivazioni elettrocardiografiche al proprio domicilio. Invero, non solo molti i dispositivi che hanno ricevuto adeguate validazioni da consentirne l'approvazione da parte di enti regolatori quali la *Food and Drug Administration* (FDA) (10). Tra questi, il dispositivo KardiaMobile rappresenta un esempio di connubio assai ben riuscito tra i requisiti, entrambi fondamentali, di accuratezza diagnostica e semplicità d'uso. A tale riguardo, il dispositivo KardiaMobile si interfaccia direttamente con una App dedicata scaricabile sul proprio smartphone. Basta appoggiare i polpastrelli di una o due dita di ciascuna mano sui due elettrodi posti sulla parte superiore del dispositivo per avviare la registrazione di una traccia elettrocardiografica che si completa dopo 30 secondi. Esiste anche la possibilità, limitatamente a KardiaMobile 6L, di registrare 6 derivazioni appoggiando la parte inferiore del dispositivo sulla coscia sinistra, in prossimità del ginocchio, o sulla caviglia della stessa gamba, mentre si tengono i polpastrelli sui 2 elettrodi superiori.

#### **Efficacia dello screening della fibrillazione atriale**

La palpazione del polso per identificare il "*delirium cordis*", tanto caro ai raffinati semeiologi di un tempo quale reperto patognomiconico della fibrillazione atriale, ha oggi un significato soprattutto romantico, in ragione del carattere sovente accessoriale della fibrillazione atriale che ne rende difficile lo screening in occasione della visita medica. Decisamente più sensibili i nuovi strumenti diagnostici. Meritevoli di menzione, a tale riguardo, i risultati dello studio SEARCH-AF, condotto in una popolazione di 1.000 ultrasessantacinquenni (età media 76 anni) utenti di farmacie, che hanno dimostrato le notevoli potenzialità diagnostiche dello screening mediante ECG su smartphone con una sensibilità nella identificazione della fibrillazione atriale del 98,5% (intervallo di confidenza, 92–100%) ed una specificità del 91,4% (intervallo di confidenza, 89–93%) (45). L'uso di questo dispositivo ha consentito di individuare una fibrillazione atriale misconosciuta nell'1,5% dei soggetti sottoposti a screening. Risultati analoghi sono stati ottenuti nello studio AF-SMART, condotto in una popolazione di 1.805 individui ultrasessantacinquenni seguiti in un conte-

Lo screening sistematico della fibrillazione atriale si è dimostrato più efficace rispetto a quello opportunistico, soprattutto se le misurazioni ECG sono ripetute. Studi clinici hanno evidenziato che l'uso di dispositivi ECG portatili permette una rilevazione accurata e tempestiva della fibrillazione atriale, riducendo significativamente il rischio di ictus ischemico e migliorando gli esiti clinici. Questa strategia è particolarmente vantaggiosa nei soggetti anziani ad alto rischio.

sto di *primary care*, nel corso del quale l'uso di KardiaMobile ha consentito di individuare una fibrillazione atriale misconosciuta nell'1,1% dei soggetti sottoposti a screening (46). In un ulteriore studio, che ha coinvolto 184 medici di medicina generale canadesi chiamati ad effettuare uno screening della fibrillazione atriale nei loro pazienti ultrasessantacinquenni in un arco temporale di 3 mesi, l'uso di questo tipo di dispositivo ha consentito di identificare 471 casi di fibrillazione atriale misconosciuta su un totale di 7.885 pazienti sottoposti a screening (47). La prevalenza del 6,2%, decisamente elevata, esprime probabilmente una particolare attenzione dei medici coinvolti nel ricercare la fibrillazione atriale nei loro pazienti a più alto rischio. La semplicità d'uso rappresenta indubbiamente un valore aggiunto per ogni dispositivo che debba poter essere utilizzato prevalentemente in ambito domiciliare. Meritevoli di menzione anche i risultati del trial SCREEN-AF che ha arruolato 856 soggetti con un'età superiore ai 75 anni e ipertesi, randomizzati a prendere parte a un programma sperimentale di screening per la fibrillazione atriale o a un programma di controllo standard (48). Lo screening prevedeva l'impiego continuativo di un sensore indossabile per la registrazione dell'elettrocardiogramma per due distinti periodi di due settimane a tre mesi di distanza l'uno dall'altro. Nel gruppo di controllo, invece, i soggetti sono stati sottoposti a due visite di controllo, al momento dell'arruolamento e dopo sei mesi. Sono stati individuati 23 casi (5,3%) di fibrillazione atriale nel gruppo sottoposto al programma di screening sperimentale e 2 (0,5%) nel gruppo di controllo ( $p = 0,001$ ), per un *number needed to screen* di 21. Il 75% dei pazienti nei quali è stata identificata la fibrillazione atriale sono poi stati sottoposti a un trattamento anticoagulante. In generale, a sei mesi dall'inizio del trial questa strategia di prevenzione farmacologica ha interessato il 4,1% dei soggetti del programma di screening e lo 0,9% di quelli del gruppo di controllo. Questi risultati, indubbiamente interessanti, dimostrano chiaramente l'efficacia diagnostica dei moderni dispositivi per lo screening della fibrillazione atriale subclinica pur non producendo evidenze concrete in termini di possibili ricadute terapeutiche (49).

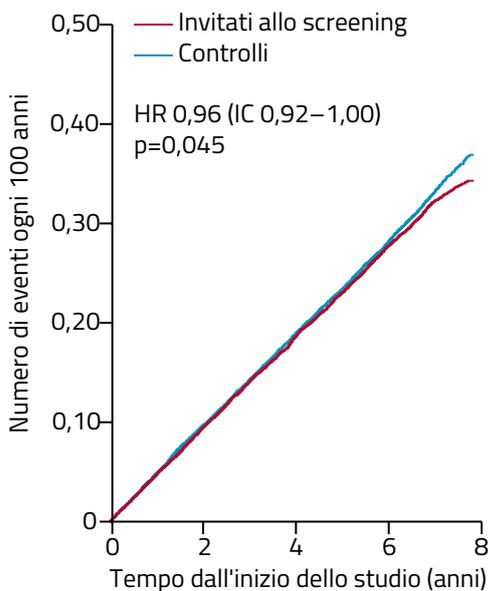
A tale riguardo, appaiono particolarmente interessanti i risultati dello studio randomizzato prospettico STROKESTOP, che mostrano per la prima volta un beneficio clinico associato a uno screening sistematico per la fibrillazione atriale in soggetti anziani asintomatici (50). Lo studio ha arruolato soggetti di 75-76 anni provenienti dalle contee di Stoccolma (n=23.888) e Halland (n=4.880) in Svezia. Il programma di screening prevedeva l'utilizzo a domicilio di un sistema ECG a singola derivazione 2 volte al giorno per un periodo di 2 settimane. In caso di riscontro di fibrillazione atriale i pazienti venivano inclusi in un programma di visite di follow-up e indirizzati a una terapia con anticoagulanti orali. L'endpoint primario era un composito di ictus ischemico o emorragico, tromboembolismo sistemico, sanguinamenti maggiori per cui si è reso necessario un ricovero o morte per tutte le cause. I risultati del follow-up a 7 anni hanno messo in evidenza nell'analisi *intention-to-treat* una riduzione del 4% della probabilità di incorrere nell'endpoint composito nel gruppo sottoposto a screening (p=0,045) rispetto al gruppo di controllo, per un numero di persone da invitare per lo screening pari a

91 (per evitare ogni singolo evento è necessario sottoporre a screening 91 persone) (Figura 4) (50).

Non meno interessanti i dati dell'analisi *per-protocol* che ha dimostrato l'evidenziazione di una fibrillazione atriale misconosciuta nel 5% dei partecipanti ed una riduzione del 24% dell'endpoint primario composito (p<0,001) al follow-up, guidata da un numero significativamente inferiore di ictus ischemici (p<0,001). I risultati dello studio STROKESTOP forniscono la dimostrazione di un beneficio clinico netto dello screening della fibrillazione atriale con la registrazione ECG domiciliare in soggetti anziani. Non appare inutile sottolineare la consistente differenza in termini di riduzione dell'outcome primario includendo nell'analisi anche i soggetti che avevano declinato l'invito a partecipare. Questi soggetti, infatti, hanno presentato un numero di eventi superiore a quanto osservato nei soggetti che avevano effettivamente partecipato allo studio, dato suggestivo di condizioni generali probabilmente peggiori (Figura 5) (50).

La significatività di quanto emerso dall'analisi più conservativa dei dati dimostra comunque un beneficio clinico netto

**L'endpoint primario (composito di ictus ischemico o emorragico, tromboembolismo sistemico, sanguinamenti maggiori per cui si è reso necessario un ricovero o morte per tutte le cause) nei soggetti randomizzati al gruppo screening della fibrillazione atriale o al gruppo di controllo - Studio STROKESTOP**

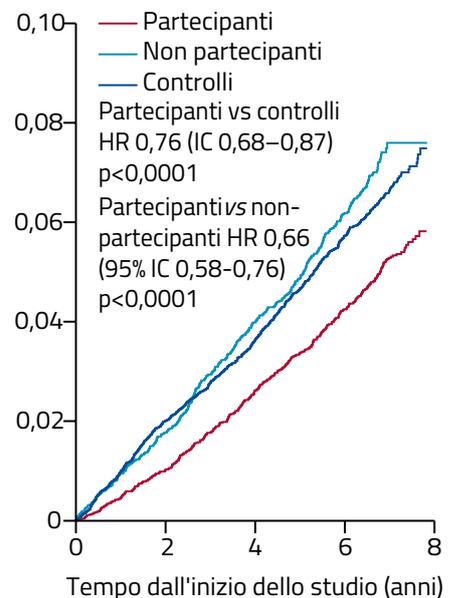


**Numero a rischio**

Invitati	13979	12639	11342	9747	..
Controlli	13996	12614	11300	9727	..

Modificato da ref. (50)

**L'endpoint secondario di ictus ischemico nei soggetti sottoposti a screening della fibrillazione atriale, nei soggetti che hanno declinato l'invito a partecipare allo studio, e nel gruppo di controllo - Studio STROKESTOP**



Partecipanti	7165	6914	6558	5933	..
Non partecipanti	6814	6046	5369	4357	..
Controlli	13996	12929	11880	10437	

Modificato da ref. (50)

FIGURA 4

FIGURA 5

della procedura di screening della fibrillazione atriale asintomatica.

### Conclusioni

Lo screening della fibrillazione atriale rappresenta una tematica clinica di indiscutibile rilevanza. L'attuale disponibilità di moderni dispositivi che consentono di derivare, interfacciandosi con una App dedicata, una registrazione elettrocardiografica di 1 o più derivazioni della durata di 30 secondi, nel rispetto di quanto raccomandato dalle linee guida, rappresenta un importante passo in avanti nello screening di quella

quota sommersa di fibrillazione atriale responsabile di una proporzione rilevante di eventi embolici a livello cerebrale e sistemico, soprattutto nei soggetti maggiormente a rischio quali gli anziani. Questi dispositivi, semplici da usare e di dimensioni contenute, rappresentano una preziosa opportunità per estendere con semplicità lo screening della fibrillazione atriale ad ampie fasce di popolazione, come i pazienti geriatrici o, più in generale, i soggetti ad aumentato rischio cardiovascolare tra i quali la fibrillazione atriale misconosciuta è una problematica assai frequente e condiziona ricadute cliniche spesso particolarmente rilevanti.

### Bibliografia

1. Chugh SS, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 2014;129:837–47.
2. Dai H, et al. Global, regional, and national prevalence, incidence, mortality, and risk factors for atrial fibrillation, 1990–2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;7:574–82.
3. Smyth B, et al. Opportunistic screening for atrial fibrillation in a rural area. *QJM* 2016;109:539–43.
4. Weng L-C, et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation. *Circulation* 2018;137:1027–38.
5. Zoni-Berisso M, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213–20.
6. Kirchhof P, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost.* 2011;106:1012–1019.
7. McIntyre WF, Healey J. Stroke prevention for patients with atrial fibrillation: beyond the guidelines. *J Atr Fibrillation*. 2017;9:1475. doi: 10.4022/jafib.147
8. Chugh SS, et al. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart*. 2014;9:113–119.
9. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:e1–e88.
10. Hindricks G, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
11. Ha JT, et al. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:181–189.
12. Lip GYH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace* 2017;19:891–911.
13. Dzeshka MS, et al. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension* 2017;70:854–861.
14. Pokorney SD. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation (RENAL-AF). Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, 16 November 2019.
15. Violi F, et al. ARAPACIS Study Investigators. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2255–2256.
16. Movahed MR, et al. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105:315–318.
17. Lee SR, et al. Evaluation of the association between diabetic retinopathy and the incidence of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2016;223:953–957.
18. Wang TJ, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–2477.
19. Du X, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128–1135.
20. Pallisgaard JL, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:621–627.
21. Rizzo MR, et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015;29:88–92.
22. Javed S et al. Obesity and atrial fibrillation: making inroads through fat. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021 Jan 16;7(1):59–67.
23. Tedrow UB, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (Women's Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2319–2327.
24. Echahidi N, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007;116:1213–1219.
25. Wang TJ, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–2477.
26. Morin DP, et al. The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1778–1810.
27. Huxley RR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the

- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:1501–1508.
28. Frost L, et al. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489–495.
  29. Tsang TS, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J* 2008;29:2227–2233.
  30. Foy AJ, et al. Relation of obesity to new-onset atrial fibrillation and atrial flutter in adults. *Am J Cardiol* 2018;121:1072–1075.
  31. Karasoy D, et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. *Europace* 2013;15:781–786.
  32. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964;1:1209–1212.
  33. Philippart R, et al. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2016;115:1056–1063.
  34. Konecny T, et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2014;114:272–277.
  35. Liao KM, et al. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in Asian COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Aug 23;12:2523–2530.
  36. Chen X, et al. The progression in atrial fibrillation patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Oct 26;8(60):102420–102427.
  37. Simons SO, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):532–540.
  38. Zimmerman D, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816–3822.
  39. Wetmore JB, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012;81:469–76.
  40. Marchionni N, et al. Percorso clinico decisionale nel paziente anziano fragile con fibrillazione atriale: la proposta di un gruppo di lavoro multidisciplinare. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2021 Feb;22(2 Suppl 1):e3–e27.
  41. Volgman AS, et al. Management of Atrial Fibrillation in Patients 75 Years and Older: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan 18;79(2):166–179. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.037.
  42. Magnussen C, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017;136:1588–97.
  43. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104–132.
  44. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. E. Svennberg et al. April 2022.
  45. Lowres N, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost* 2014;111:1167–1176.
  46. Orchard J, et al. eHealth tools to provide structured assistance for atrial fibrillation screening, management, and guideline-recommended therapy in metropolitan general practice: the AF—SMART study. *J Am Heart Assoc* 2019;8: e010959.
  47. Godin R, et al. Screening for atrial fibrillation using a mobile, single-lead electrocardiogram in Canadian Primary Care Clinics. *Can J Cardiol* 2019;35:840–845.
  48. Gladstone DJ, Wachter M, Schmalstieg-Bahr K, et al. Screening for Atrial Fibrillation in the Older Population. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology* 2021; doi:10.1001/jamacardio.2021.0038.
  49. Sandhu RK, Albert C. Screening the Older Population for Atrial Fibrillation—Have We Moved the Needle Forward? *JAMA Cardiology* 2021; doi:10.1001/jamacardio.2021.0052
  50. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Oct 23;398(10310):1498–1506. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01637-8. Epub 2021 Aug 29. PMID: 34469764.



OMRON

50 ANNI

ANNIVERSARIO  
OMRON Healthcare  
Misuratori di Pressione Arteriosa



MISURATORI DI PRESSIONE

Da 50 anni  
abbiamo a cuore  
l'innovazione

N°1 PIÙ VENDUTO  
IN FARMACIA\*

\* Totale mercato sfigmomanometri  
New Line MAT Dicembre 2022 - Valore e Volume

**JL**  
**corman**  
IL VALORE DELLA SCELTA

# Il **valore** di una **scelta** di **qualità**



**Cholecomb**<sup>®</sup> rosuvastatina/ezetimibe

**REGIME DI FORNITURA:**

MEDICINALE SOGGETTO A PRESCRIZIONE MEDICA (RR). CLASSE A. CON NOTA 13.

**PREZZO AL PUBBLICO:**

CHOLECOMB 5mg/10mg capsule rigide: €16,04; CHOLECOMB 10mg/10mg capsule rigide: €18,14;  
CHOLECOMB 20mg/10mg capsule rigide: €18,14.

TALI PREZZI POTREBBERO ESSERE SOGGETTI A VARIAZIONI DETERMINATE DA PROVVEDIMENTI LEGISLATIVI.  
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: PROTERAPIA HUNGARY LTD.

**Dyslizet**<sup>®</sup>  
ezetimibe

**REGIME DI FORNITURA:**

MEDICINALE SOGGETTO A PRESCRIZIONE MEDICA (RR). CLASSE A. CON NOTA 13.

**PREZZO AL PUBBLICO:**

DYSLIZET 10mg compresse: €23,44.

TALE PREZZO POTREBBE ESSERE SOGGETTO A VARIAZIONI DETERMINATE DA PROVVEDIMENTI LEGISLATIVI.  
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: EGIS PHARMACEUTICALS PLC.