

PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

N. **4** Anno XVI - Dicembre 2024
ISSN 2039-8360

www.patientandcvr.com

● Farmaci e complessità terapeutica:
tutti per uno o uno per tutti?

● Associazioni nella terapia ipolipemizzante:
coniugare efficacia e aderenza per la riduzione
del rischio cardiovascolare

● Integratori a base di riso rosso fermentato:
chiarimenti ed esemplificazioni

● Il device OMRON Complete nella pratica clinica

● CONSENSUS EDITORIALE
Prediabete, Monitoraggio e fotografia clinica

Farmaci e complessità terapeutica: tutti per uno o uno per tutti? <i>Claudio Borghi</i>	4
Associazioni nella terapia ipolipemizzante: coniugare efficacia e aderenza per la riduzione del rischio cardiovascolare <i>Piera Merlini</i>	6
Integratori a base di riso rosso fermentato: chiarimenti ed esemplificazioni <i>Federica Fogacci, Gianluca Sanna, Arrigo F.G. Cicero</i>	16
Il device OMRON Complete nella pratica clinica <i>Giovambattista Desideri, Giorgia Cecchini</i>	23
CONSENSUS EDITORIALE Prediabete, Monitoraggio e fotografia clinica <i>Silvia Ballerini, Sara Giannetti, Vanessa Guerri, Cosimo Pacella, Paolo Pedicelli, Andrea Salvetti, Francesca Sbrulli, Giorgio Serinelli, Lorenzo Sorrentini, Gianmarco Straticò</i>	29

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 Muiesan
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.

Farmaci e complessità terapeutica: tutti per uno o uno per tutti?

Claudio Borghi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Lo scenario della medicina attuale è caratterizzato da elementi di complessità generale inimmaginabili due decenni fa ed in grado di rendere molto più difficile la pratica clinica giornaliera. In particolare, la coesistenza di multiple condizioni passibili di un trattamento farmacologico nello stesso soggetto condiziona in maniera forzata alcune delle scelte terapeutiche spingendo alla ricerca di una ipotesi di terapia omnicomprensiva che, alla stregua di una bacchetta magica, possa risolvere tutti i problemi con il minimo sforzo da parte del medico ed il minimo impegno personale da parte del paziente. Questa realtà utopica ha però un fondamento di verità che risiede nella possibilità di risolvere il problema attraverso la applicazione di due possibili strategie di intervento che possono essere riassunte con il motto dei Tre Moschettieri descritti da Dumas ed oggi nuovamente sulla cresta dell'onda per un eccellente restyling cinematografico. Infatti dovendo affrontare un problema che richiede un numero multiplo di interventi, ci sono due possibilità di azione: la prima proporre un numero di soluzioni uguale o molto vicino al numero di interventi richiesti ("tutti per uno") mentre la alternativa potrebbe prevedere lo sfruttamento delle capacità trasversali di alcune classi di farmaci in grado di agire su numerosi dei determinanti di malattia a partire da una singola molecola ("uno per tutti"). Entrambe queste soluzioni hanno vantaggi e aree di incertezza, ma possono rappresentare una nuova strada di sviluppo della medicina nella quale la crescita delle conoscenze scientifiche in merito ai meccanismi di malattia finisce per produrre fatalmente un parallelo incremento del numero di farmaci che agiscono in maniera più specifica e meno approssimata a tutto vantaggio della efficacia e tollerabilità degli interventi. La espressione più tipica dell'approccio multidimensionale è la terapia di combinazione che si poggia sulla somministrazione di molecole multiple e dotate di un meccanismo d'azione specifico che affrontano i diversi problemi sul tappeto sulla base di una azione additiva, talora, sfruttando un solido sinergismo d'azione tra i farmaci. Un tipico esempio di tale approccio sono ad esempio i farmaci antiipertensivi, i farmaci per il tratta-

mento della BPCO, i farmaci ipolipemizzanti e antidiabetici o le combinazioni ibride dove coesistono principi attivi con una diversa destinazione primari, ma sinergici quanto a risultato finale del loro intervento come le combinazioni tra farmaci antiipertensivi ed ipocolesterolemizzanti. Per contro, la espressione più determinante delle strategie monodimensionali "ad espansione" sono, ad esempio, i bloccanti del sistema RAS (ace-inibitori e sartani) in grado di agire in senso favorevole su diversi sistemi non necessariamente coinvolti dalla stessa base clinica (es. ipertensione e CKD). Più recentemente altre classi di farmaci hanno ampliato l'orizzonte multidimensionale a partire da indicazioni primariamente di ordine metabolico (Diabete e obesità), ma dimostrando la capacità di incidere anche sulla realtà cardiovascolare e renale con grande successo ed in maniera indipendente dalla coesistenza del fattore di malattia iniziale. La rilevanza di questa osservazione ha spinto la American Heart Association (AHA) a pubblicare una sorta di "call-to-action" per descrivere ed affrontare in maniera corretta una nuova sindrome definite CRM-cardio-reno-metabolica che potrebbe rappresentare il paradigma della complessità sistematica sia in senso fisiopatologico che di gestione clinica sequenziale a potenzialità palindroma, nel senso che può essere affrontata in entrambi i sensi cambiandone il significato, ma non il senso compiuto. A questa categoria di farmaci con molteplicità di bersaglio terapeutico appartengono gli inibitori di SGLT2 (SGLT2i) e gli agonisti recettoriali di GLP1 (GLP1RA) che si sono dimostrati efficaci di agire in senso favorevole in una ampia popolazione di pazienti con diverse condizioni cliniche di rischio cardio-metabolico (diabete, scompenso cardiaco, insufficienza renale, obesità e sovrappeso, etc) senza modificare le modalità di approccio ed, in molti casi, il dosaggio giornaliero dei farmaci (Figura 1). Farmaci come empagliflozin, dapagliflozin, liraglutide, semaglutide ed in parte tirzepatide hanno infatti avviato la propria carriera come farmaci antidiabetici in senso ipoglicemizzante per poi seguire una sequenza di sviluppo clinico sovrapponibile che li ha portati a diventare un punto di riferimento per la prevenzione cardio-renale nel paziente

diabetico e successivamente anche nei pazienti con scompenso cardiaco con diversi livelli di funzione sistolica, insufficienza renale cronica con un sguardo piuttosto solido anche al futuro di condizioni di tipica co-morbidità come la s.apnee ostruttive notturne (OSAS) o le malattie osteoarticolari come paradigma delle condizioni di infiammazione cronica. Ora questa fase di sviluppo di queste molecole assomiglia più ad uno spettacolo di fuochi artificiali che talora è difficile apprezzare fino in fondo per la abbondanza e brillantezza della luci, ma quando la sarabanda finale si sarà consumata, l'impressione è che ci troveremo immersi in una nuova medicina in cui lo spauracchio della complessità e della sua influenza nefasta sulla molteplicità dei trattamenti e sulla aderenza

terapeutica, potranno essere sostituite da soluzioni con una capacità di gestione contemporanea di diversi problemi con conseguente crisi funzionale del concetto di terapia (applicabile alle patologie conclamate) e prevenzione (applicabile ai fattori di rischio che ne sono responsabili). Questa potrebbe essere la logica di approccio alla medicina del nostro prossimo futuro che si integrerà sempre di più con lo sviluppo di nuove molecole sempre più potenti ed originate dalla conoscenza meccanicistica che saranno in grado di "curare" meccanismi di malattia in luogo di malattie conclamate permettendoci in questo modo di entrare nella medicina delle complessità non più timorosi e spauriti, ma dotati di armi efficaci per tradurre la complessità in semplificazione.

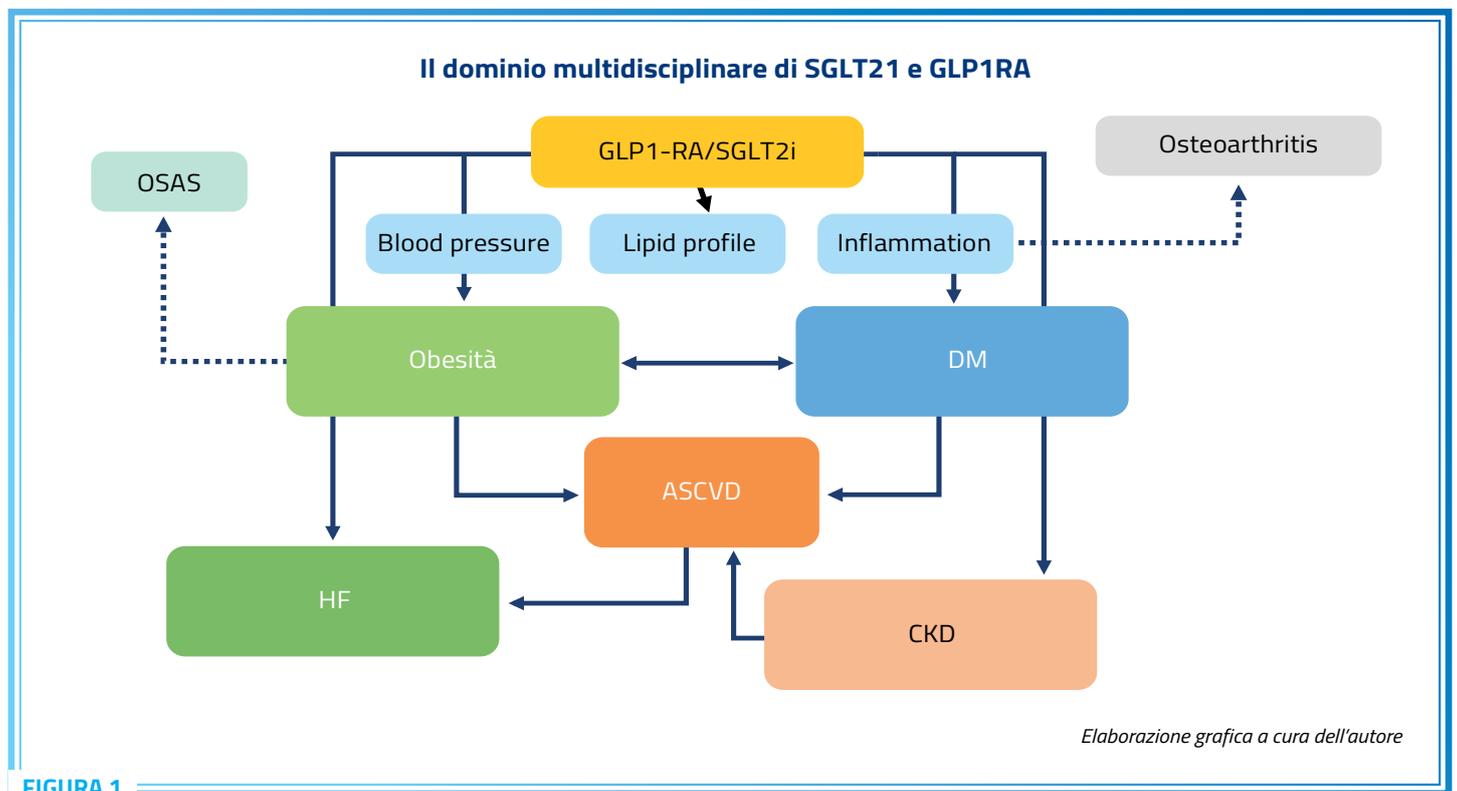


FIGURA 1

Associazioni nella terapia ipolipemizzante: coniugare efficacia e aderenza per la riduzione del rischio cardiovascolare

Piera Merlini

ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Negli ultimi anni, l'associazione statina + ezetimibe ha rappresentato un'opzione terapeutica efficace per il trattamento della dislipidemia e la riduzione del rischio cardiovascolare. L'ezetimibe, che inibisce l'assorbimento del colesterolo, consente una riduzione dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL) del 18% in monoterapia e aggiunge un'ulteriore 10% di riduzione quando somministrato in associazione alle statine. Questa combinazione si è dimostrata particolarmente utile nel migliorare l'aderenza alla terapia, riducendo la probabilità di interruzione del trattamento. Studi clinici hanno confermato che l'associazione statina + ezetimibe è altrettanto efficace quando la statina utilizzata è ad alta intensità ed i due principi attivi sono in combinazione fissa, potendo contare anche su un elevato profilo di sicurezza e tollerabilità. Le linee guida raccomandano un target di C-LDL più rigoroso nei pazienti a rischio CV da alto ad estremo, e questa strategia rappresenta l'approccio di prima linea per il raggiungimento di tali obiettivi terapeutici.

Premessa

Nell'ultimo decennio l'orizzonte della terapia ipolipemizzante si è arricchita di formidabili strumenti terapeutici quali ezetimibe, inibitori della proteina PCSK9 (PCSK9i) e acido bempedoico.

Gli studi su queste molecole hanno permesso non solo di dimostrarne l'efficacia, ma hanno fornito importanti informazioni sull'importanza dell'abbassamento delle LDL nella riduzione del rischio cardiovascolare (CV) e costituiscono la base per rivedere anche le modalità di utilizzo delle statine stesse o di associazioni ad oggi disponibili.

È stata chiaramente dimostrata una relazione "monotonica" tra livelli di LDL, regressione della placca (Figura 1) (1) e rischio cardiovascolare. Nella Figura 1 vediamo come con livelli di LDL via via più bassi si ha una riduzione della progressione della placca aterosclerotica e per livelli inferiori a 65 mg/dl inizia una regressione della placca stessa che è maggiore tanto più le LDL si riducono.

Questo a livello di placca dimostra quello che in modo indiretto si conosceva circa la riduzione del rischio cardiovascolare sia negli studi clinici che negli studi sui pazienti portatori di mu-

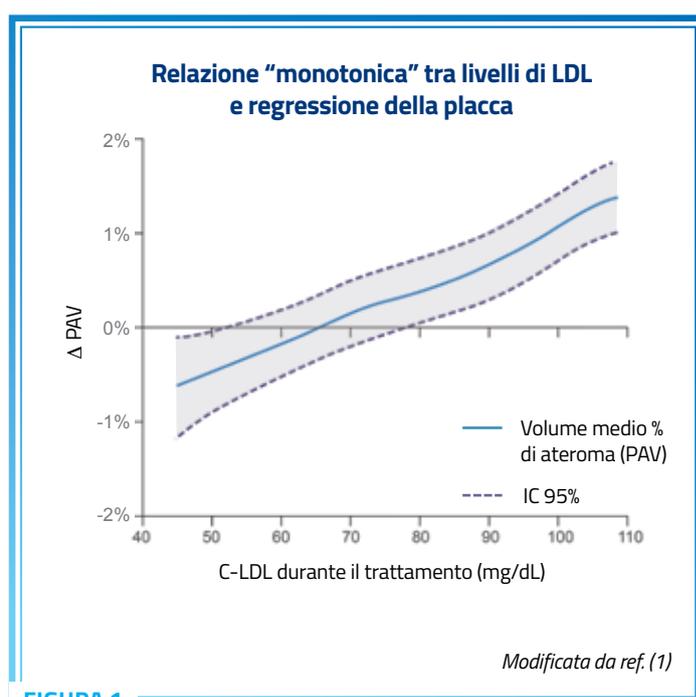


FIGURA 1

tazioni che determinano livelli più bassi di C-LDL (Figura 2) (2). Nella figura 2 è interessante notare che una riduzione "genetica" dei livelli di LDL determina una riduzione del rischio di decine di volte superiore alla stessa riduzione "farmacologica" ottenuta nei trial, a dimostrazione che ad una precoce riduzione dei valori di C-LDL, corrisponde una importante riduzione del rischio di sviluppo della placca aterosclerotica. Vedremo in seguito come anche questa osservazione indiretta verrà dimostrata dalle evidenze disponibili.

La conferma dei concetti "the lower the better" e "the earlier the better" precedentemente introdotti, deriva anche dai dati dello Studio FOURIER dove con evolocumab i valori di C-LDL si sono abbassati a livello estremo con una relazione anche in questo caso "monotonica" con la riduzione degli eventi CV (Figura 3) (3).

La conferma dei concetti "the lower the better" e "the earlier the better" precedentemente introdotti, deriva anche dai dati dello Studio FOURIER dove con evolocumab i valori di C-LDL si sono abbassati a livello estremo con una relazione anche in questo caso "monotonica" con la riduzione degli eventi CV (Figura 3) (3).

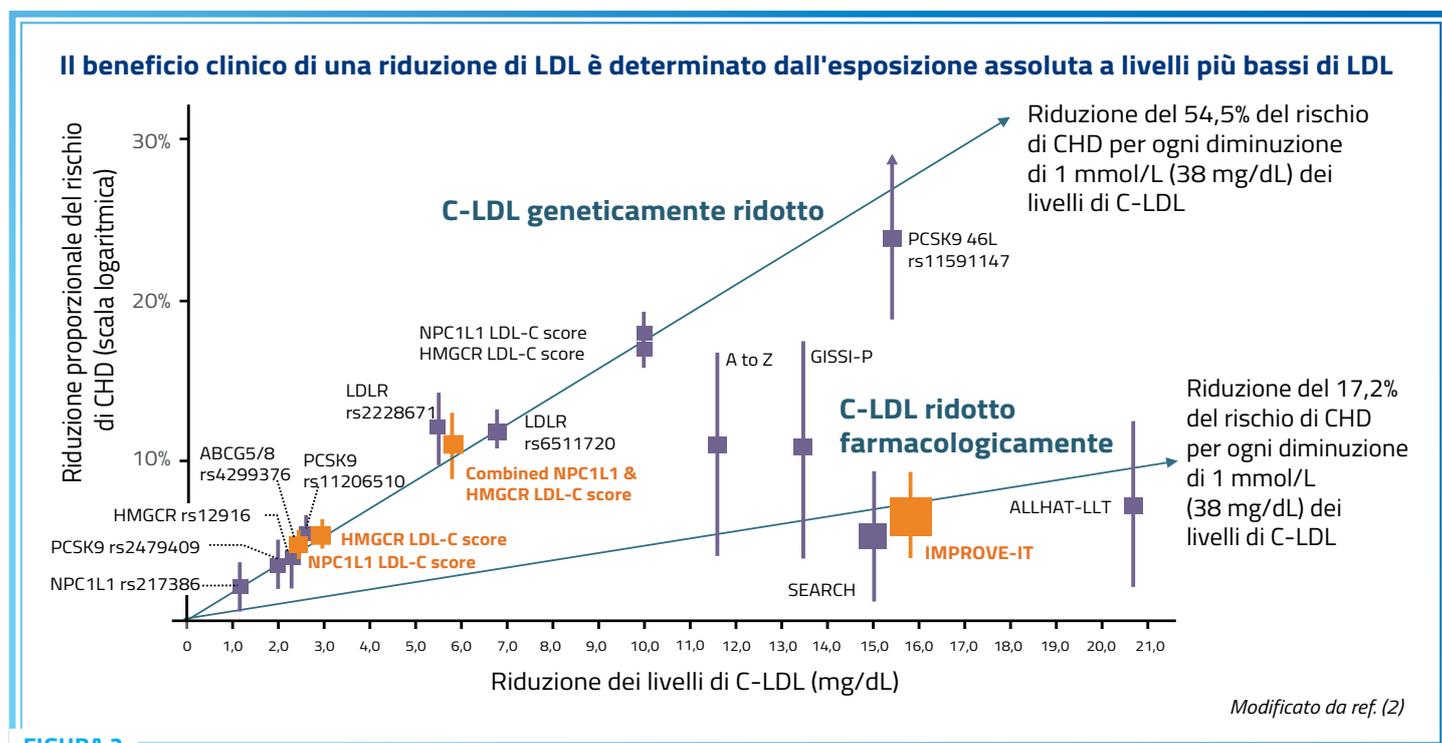


FIGURA 2

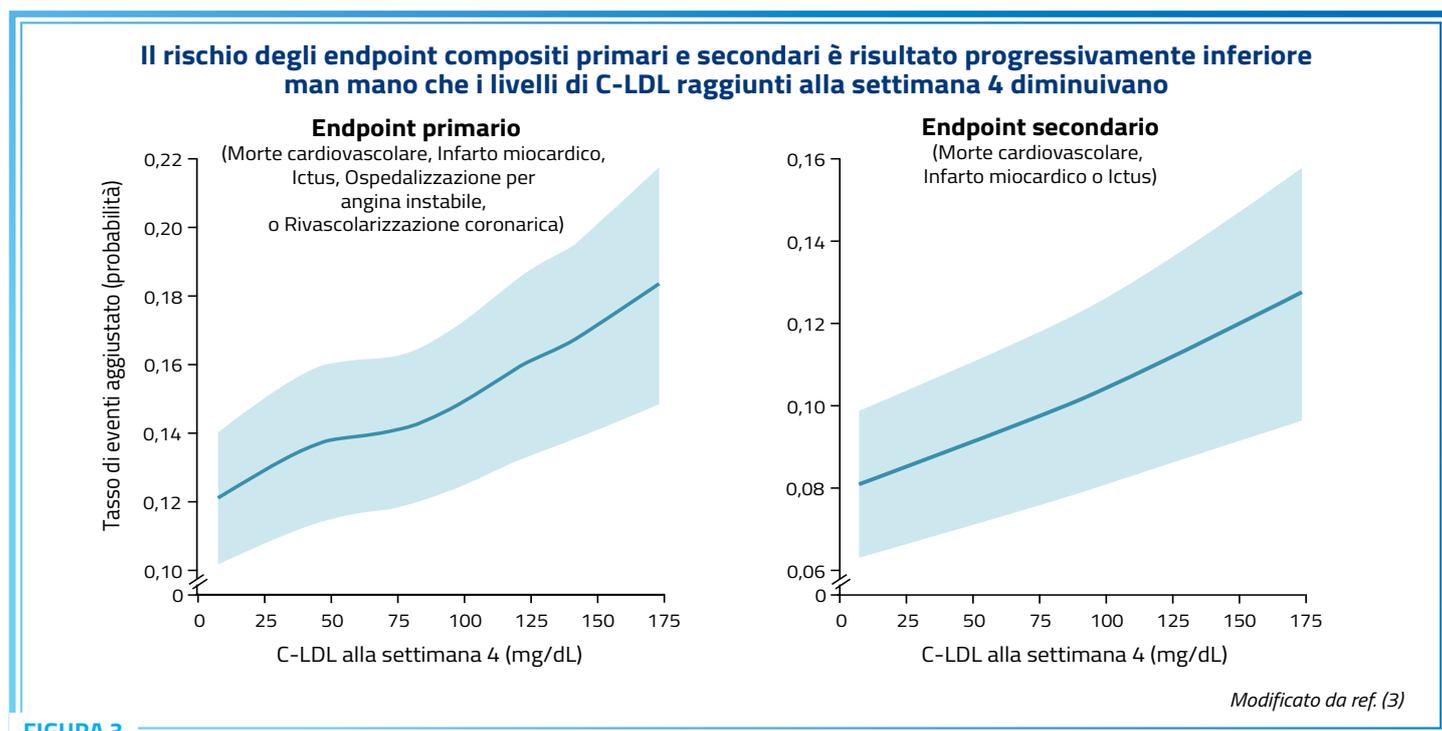
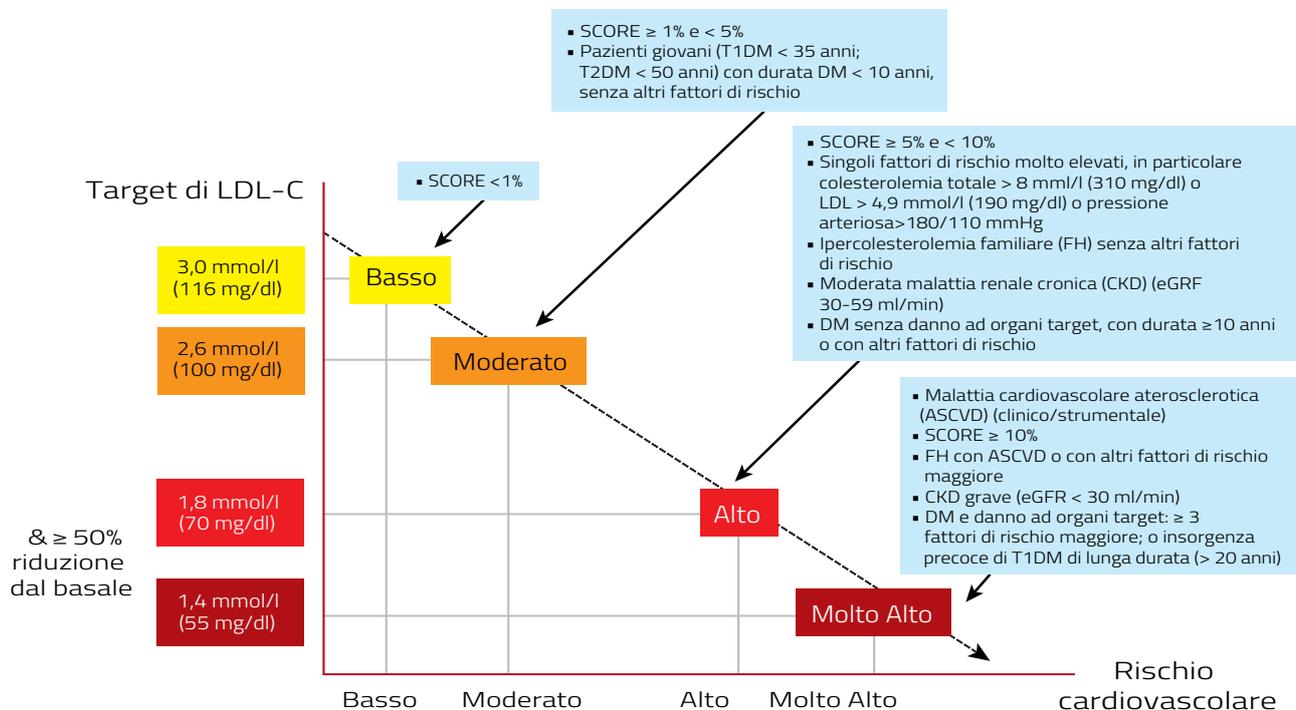


FIGURA 3

Target dei valori di LDL per le diverse categorie di rischio cardiovascolare secondo le linee guida ESC/EAS del 2019



ASCVD = malattia cardiovascolare aterosclerotica; BP = pressione sanguigna; CKD = malattia renale cronica; CV = cardiovascolare; DM = diabete mellito; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; FH = ipercolesterolemia familiare; LDL-C = colesterolo delle lipoproteine a bassa densità; PCSK9 = propeptina convertasi subtilisina/kexina tipo 9; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; T1DM = DM di tipo 1; T2DM = DM di tipo 2; TC = colesterolo totale

Modificato da ref. (4)

FIGURA 4

Le linee guida ESC/EAS, ad oggi le più aggiornate, hanno incorporato questi concetti nel 2019 definendo chiaramente il target di C-LDL per le diverse categorie di rischio, rispettivamente < 70mg/dl e 55 mg/dl per le categorie di rischio alto e molto alto (Figura 4) (4).

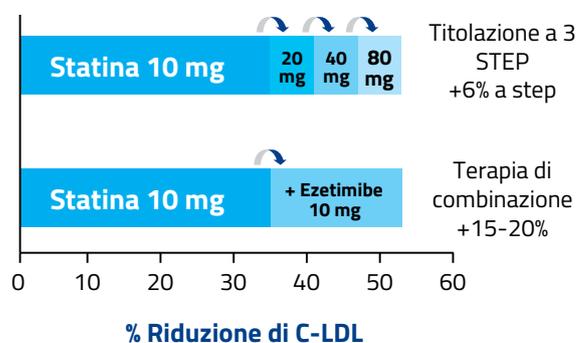
Al clinico attualmente i problemi che si pongono sono:

- 1) come raggiungere questi target;
- 2) come ottenere un'adesione alla terapia, ovvero come massimizzare la aderenza terapeutica.

1) Come raggiungere i target?

Gli studi a partire dagli anni '90 hanno definito la potenza terapeutica delle diverse statine nella riduzione dei livelli di colesterolo ed è emerso che le statine più efficaci sono rosuvastatina ed atorvastatina, per questo definite statine a media e alta potenza. Nello stesso modo possiamo dire che per ciascuna statina è ben chiara la riduzione media dei livelli di C-LDL (Figura 5) e che, dato una riduzione di colesterolo, l'effetto di un incremento di dose della statina al livello successivo

Razionale della Terapia di combinazione con Ezetimibe + Statina: 1 step o 3 step?



Modificata da ref. (5)

FIGURA 5

più alto è del 6% per ogni gradino di aumento di dosaggio (5). Il principale problema nell'uso delle statine è la scarsa aderenza legata agli effetti collaterali molto fastidiosi per il paziente, come le mialgie e le tendinopatie, e sicuramente per questa classe di farmaci vi è un importante effetto nocebo. Le statine sono tra i farmaci più frequentemente interrotti da parte del paziente e l'interruzione della statina (specie le alte dosi) si associa ad un aumento della mortalità (6). Sebbene vada tenuto presente il rischio di diabete associato alle alte dosi di statine, che in diverse metanalisi si attesta intorno al 9-12%, il beneficio in prevenzione CV rimane imprescindibile e superiore al rischio di sviluppare diabete di nuova insorgenza. Gli effetti collaterali sono dose dipendente e molecola dipendente e questo va tenuto in conto nella scelta della dose e delle modalità di somministrazione.

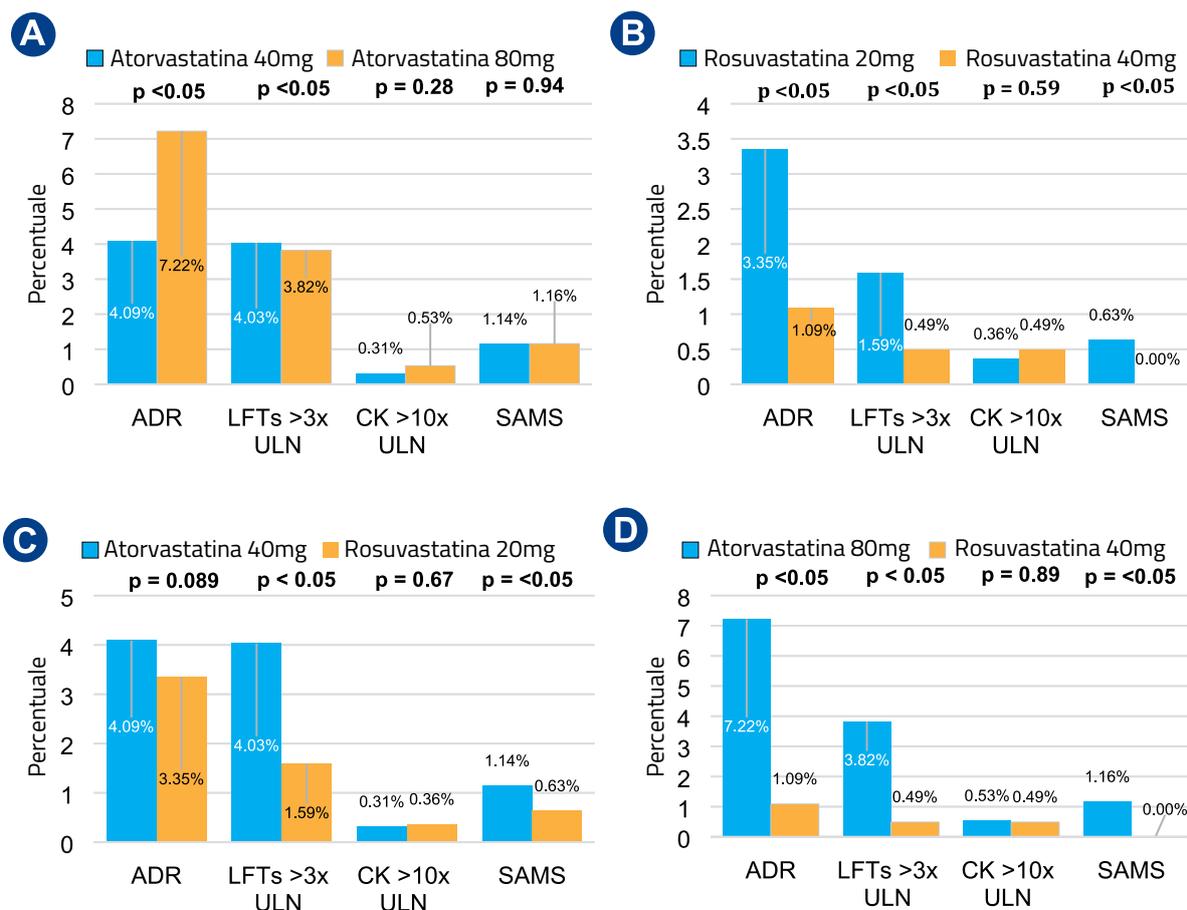
Per quanto riguarda le due statine che costituiscono il "benchmark" (rosuvastatina e atorvastatina), studi di confronto (Figura 6) hanno dimostrato che, sia per le dosi medie che per le alte dosi, rosuvastatina ha effetti collaterali minori in termini di mialgie e movimento markers epatici e che a parità di riduzione dei livelli di C-LDL è possibile utilizzare una dose più bassa di rosuvastatina riducendo quindi ulteriormente la probabilità di effetti collaterali (7).

Arriviamo a questo punto al secondo concetto nella ottimizzazione della terapia ipolipemizzante nelle diverse classi di rischio.

2) Come ottenere un'adesione alla terapia?

Ezitimibe, limitando l'assorbimento del colesterolo attraverso il blocco del recettore Neiman-Pick C1 riduce in mo-

Confronto tra diversi dosaggi di atorvastatina e rosuvastatina: incidenza di eventi avversi e tollerabilità



Abbreviazioni: ADR, eventi avversi; LFT, test di funzionalità epatica; CK, creatinina chinasi; SAMS, dolori muscolari associati alle statine

Modificato da ref. (8)

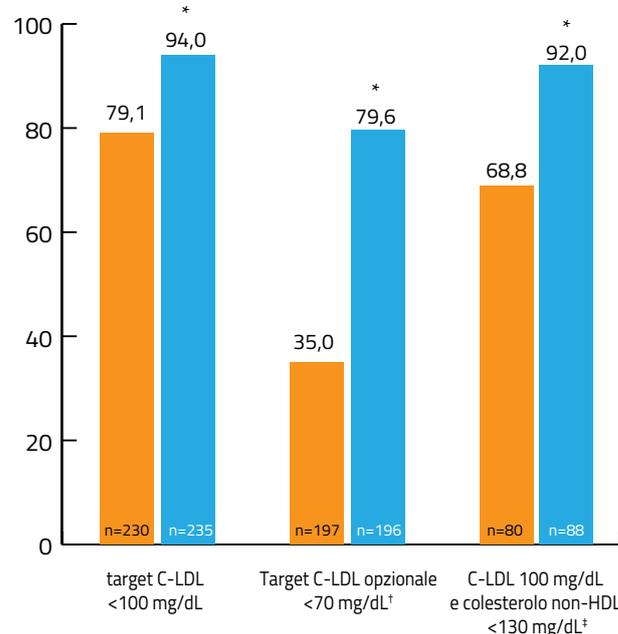
FIGURA 6

noterapia i livelli di C-LDL in media del 20%. mentre, L'associazione di ezetimibe con una statina in unica pillola (*single pill*) consente una riduzione complessiva del C-LDL fino al 50-55% (5). Quando la statina utilizzata è ad alta intensità, i livelli di riduzione possono arrivare in media al 65% (Figura 7), superando l'efficacia di una statina ad alta dose da sola del 5-15%. Meritevoli di menzione, a questo riguardo, i risultati dello studio *EXamination of Potential Lipid modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone* (EXPLORER) condotto in pazienti ipercolestoremici con storia di malattia coronarica, o evidenza clinica di aterosclerosi o un livello di rischio cardiovascolare equivalente alla coronaropatia. La terapia di combinazione rosuvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg ha determinato una riduzione del colesterolo LDL del 69,8% rispetto al basale consentendo il raggiungimento nel 94,0% dei pazienti del target di colesterolo LDL <100 mg/dl e nel 79,6% dei pazienti del target più ambizioso <70 mg/dL (Figura 7) (8). Risultati analoghi sono stati descritti in uno studio di minori dimensioni condotto in pazienti con iperlipidemia severa resistente al trattamento con rosuvastatina nei quali la terapia di combinazione rosuvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg ha determinato una riduzione della colesterolemia LDL del 51% consentendo a circa la metà dei pazienti di raggiungere un target di colesterolo LDL <100 mg/dL (9). Questi risultati dimostrano come la combinazione rosuvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg possa rappresentare uno strumento terapeutico particolarmente efficace in quei pazienti che, in ragione di un profilo di rischio estremamente elevato, necessitano di importanti riduzioni della colesterolemia. La sinergia statina/ezetimibe è resa possibile dai meccanismi d'azione complementari dei due farmaci: la statina agisce sulla sintesi epatica del colesterolo, mentre ezetimibe interviene sul suo assorbimento intestinale. L'effetto combinato consente di ottenere una riduzione dei livelli di C-LDL in modo omogeneo e prevedibile tra i pazienti, semplificando il compito del medico prescrittore nel raggiungimento degli obiettivi terapeutici (10) (Figura 8). Questo concetto è molto importante per ottenere l'aderenza terapeutica. È noto che una scarsa aderenza terapeutica si associa ad aumentati eventi cardiovascolari e la sospensione della statina aumenta la mortalità (11). Recenti registri internazionali hanno dimostrato che il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico di C-LDL a target è in circa il 50% dei pazienti e i principali motivi di non raggiungimento del target sono la percezione di effetti collaterali, il mancato controllo da parte del medico di incrementare la dose e il sottouso di associazioni precostituite. Ecco, quindi, che la gestione clinica del paziente deve partire da una valutazione del rischio del singolo paziente e da

La terapia di combinazione rosuvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg ha determinato una riduzione del colesterolo LDL del 69,8% rispetto al basale consentendo il raggiungimento nel 94,0% dei pazienti del target di colesterolo LDL <100 mg/dl e nel 79,6% dei pazienti del target più ambizioso <70 mg/dL (8).

un calcolo dei valori ottimali di C-LDL per quella categoria di rischio. A questo punto la scelta della terapia deve focalizzarsi in modo matematico sulla associazione che permette di scegliere una dose più bassa di statina possibile (quindi prevedibilmente più tollerata), ma sempre ottimizzata sulla risposta media che il paziente avrà. In generale la associazione rosuvastatina/ezetimibe è quella più efficiente da questo punto di vista (Figura 9) (12) e si associa ad un au-

Percentuale di pazienti che raggiungono il target di C-LDL e colesterolo LDL e gli obiettivi per il colesterolo non-HDL, secondo l'Adult Treatment Panel III (ATP III), dopo 6 settimane di trattamento (popolazione con approccio *intention-to-treat* [ITT])

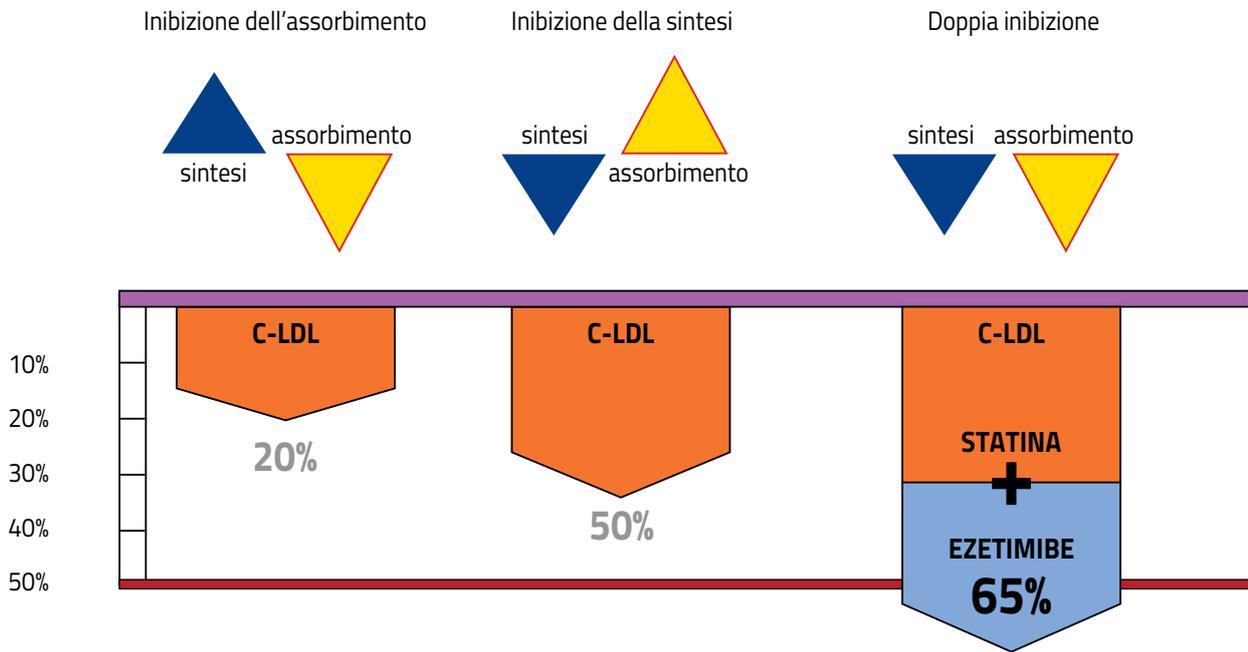


*p ≤ 0,001 rispetto a rosuvastatina 40 mg. †Solo per pazienti ad altissimo rischio. ‡Per pazienti con trigliceridi basali ≥ 200 mg/dL. In arancione: rosuvastatina 40 mg; in azzurro: rosuvastatina 40 mg più ezetimibe 10 mg.

Modificata da ref. (8)

FIGURA 7

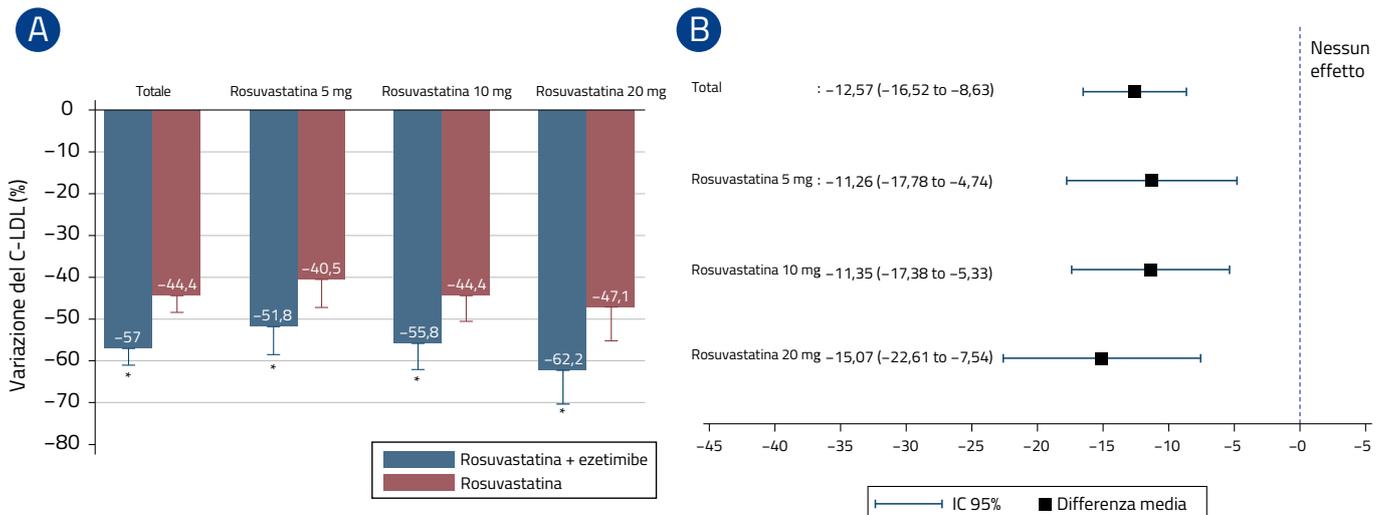
Efficacia attesa delle terapie ipolipemizzanti da sole o in associazione



Elaborazione grafica a cura dell'autore

FIGURA 8

Dopo 8 settimane di trattamento in doppio cieco, le variazioni percentuali della media aggiustata dei livelli di LDL-C rispetto ai valori basali sono state del -57,0% ($\pm 2,1$) nel gruppo totale ezetimibe/rosuvastatina e del -44,4% ($\pm 2,1$) nel gruppo totale rosuvastatina, rispettivamente



Modificato da ref. (12)

FIGURA 9

mento del 44% della aderenza terapeutica (13). Più recentemente, il confronto tra una strategia basata su alte dosi di statine oppure una strategia di associazione statina ed ezitimibe è stata studiata formalmente in modo randomizzato in due trials, lo studio RACING (14) e lo studio LODESTAR (15).

Nello studio RACING, è stato confrontato il trattamento in monoterapia con rosuvastatina 20 mg versus la terapia di associazione costituita da rosuvastatina 10/ ezetimibe 10 in 3.780 pazienti con patologia aterotrombotica, ovvero in prevenzione secondaria. Lo studio LODESTAR, invece, ha studiato in pazienti con patologia coronarica una strategia di incremento del dosaggio variabile per ottenere target di 50-70 mg/dl (*treat-to-target*) con diverse strategie inclusive di associazione *versus* uso di alte dosi di statina iniziale in 4.400 pazienti. In entrambi i trial il follow-up era a tre anni. Gli studi hanno entrambi raggiunto l'end-point, che era l'equivalenza, ma in questa sede analizzeremo i dati cumulati.

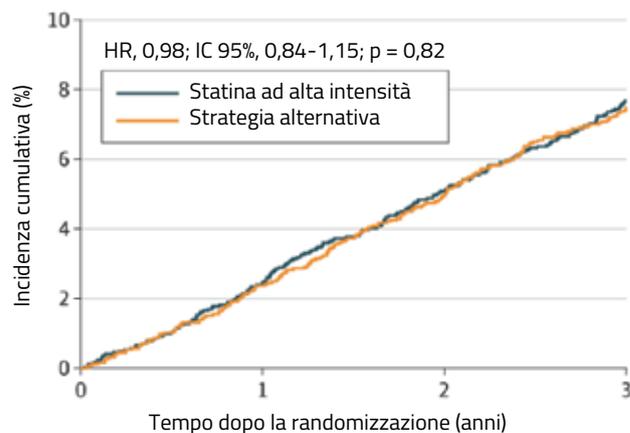
Utilizzando dati individuali dei singoli pazienti di entrambi i trial è stata recentemente pubblicata una metanalisi dei due studi che conferma su un campione di più di 8.000 pazienti come la strategia di associazione ("Strategia alternativa") è altrettanto efficace (Figura 10,11) (16) e si associa ad una riduzione significativa della intolleranza (ridotta del 42%) e del rischio di diabete legato alla alta dose di statina (Figura 12) (16).

Conclusioni

In conclusione, se possiamo suggerire il trattamento della dislipidemia nel paziente a rischio cardiovascolare:

- Deve tendere al raggiungimento degli obiettivi terapeutici previsti in rapporto al profilo di rischio del singolo paziente.
- Il target è nei pazienti a rischio moderato il C-LDL < 100 mg/dl, **nei pazienti ad alto rischio < 70 mg/dl, infine, nei pazienti a rischio molto alto < 55 mg/dl e se estremo (eventi ricorrenti, multivaso) < 40 mg/dl.**
- Deve proseguire indefinitamente e quindi deve essere accettata dal paziente.
- Deve essere prestata particolare attenzione all'aderenza del paziente al trattamento prescritto. Anche se il paziente ha effetto nocebo ne dobbiamo tenere con-

Curve di sopravvivenza Kaplan-Meier per l'endpoint primario (composito di morte per tutte le cause, infarto miocardico, ictus o rivascolarizzazione coronarica). HR indica il rapporto di rischio (*hazard ratio*)



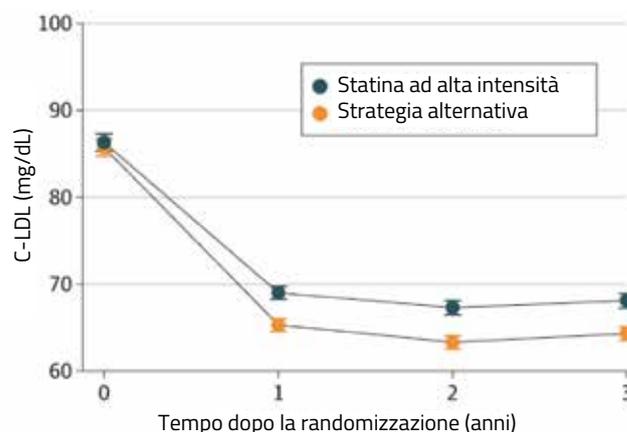
N. a rischio

Statina ad alta intensità	4.086	3.944	3.824	3.701
Alternativa	4.094	3.941	3.821	3.701

Modificato da ref. (16)

FIGURA 10

Variazioni dei valori medi seriali di C-LDL nel tempo. Le barre di errore indicano gli intervalli di confidenza al 95%. Sotto il grafico sono riportati i valori di P per il confronto tra il gruppo con strategia alternativa e il gruppo con strategia di statine ad alta intensità, relativi ai livelli di C-LDL agli anni 1, 2 e 3



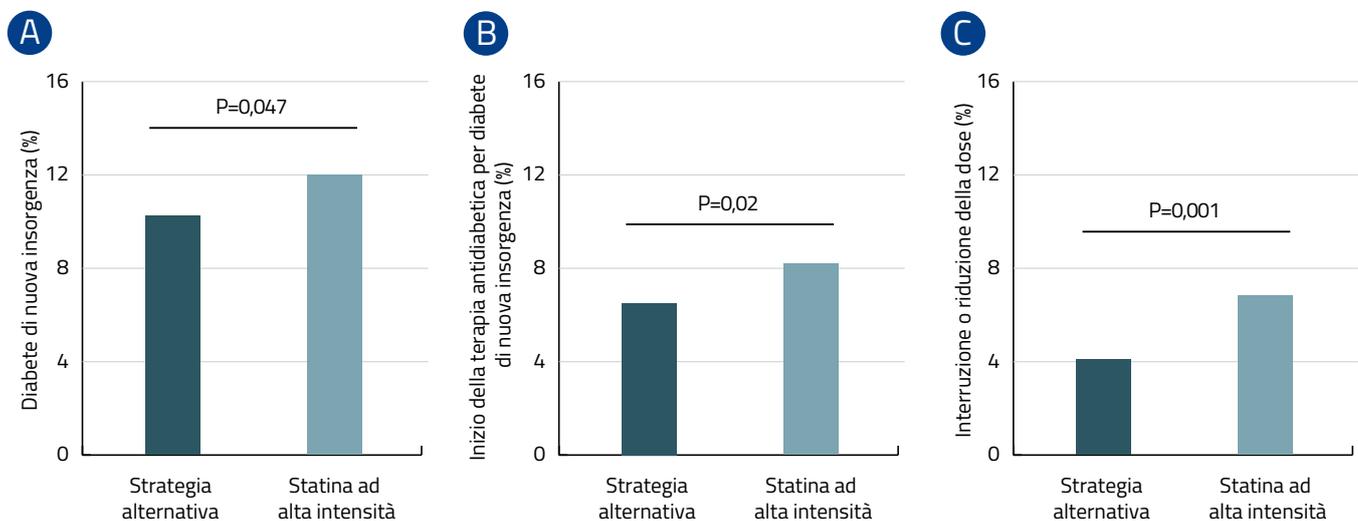
N. a rischio

Statina ad alta intensità	4.086	3.527	3.218	2.869
Alternativa	4.094	3.537	3.212	2.909
p-value		<,001	<,001	<,001

Modificato da ref. (16)

FIGURA 11

Tasso dei principali endpoint secondari: A) insorgenza di nuovo diabete, B) inizio della terapia antidiabetica per nuovo diabete, C) interruzione o riduzione della dose della terapia assegnata a causa di intolleranza. Per A) e B) sono stati inclusi solo i pazienti senza diabete preesistente all'inizio dello studio



Modificato da ref. (16)

FIGURA 12

- tro perché verosimilmente sospenderà il trattamento.
- La scelta di una strategia con il migliore rapporto rischio/beneficio riduce la probabilità di interruzione del trattamento.
- La terapia di combinazione con ezetimibe + statine è più efficace nella riduzione dei livelli di C-LDL rispetto alla terapia ad alta intensità.**
- In caso di mancato target con la associazione anche alla dose più alta va associato PCSK9i che riduce i valori del 50% in aggiunta alle statine. L'acido bempedoico in questo contesto ha un valore incrementale limitato intorno al 9%.
- Le combinazioni statine + altri farmaci (fibrati, niacina, Omega 3) non sono supportate da sufficienti evidenze per raccomandarne l'uso.

Take Home Messages

Le attuali terapie farmacologiche disponibili forniscono al medico la possibilità di incidere in modo importante nella riduzione del rischio cardiovascolare sia in prevenzione primaria che secondaria. È dovere quindi del medico identificare i pazienti ad alto rischio su cui implementare terapie efficaci, accettate dal paziente e sostenibili.

La disponibilità di terapie di associazione statina ad alta dose + ezetimibe permette di ridurre del 65% i livelli di C-LDL e la "single pill" ha una aderenza più alta delle terapie date separatamente.

Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare identificati anche semplicemente con lo SCORE 2 o SCORE OP 2 e nei pazienti in prevenzione secondaria la somministrazione di statina ad alta dose + ezetimibe permette di raggiungere il target (C-LDL < 70 o < 55mg/dL) in oltre il 70% dei pazienti con una ottima adesione alla terapia.

Resta comunque importante nel follow up del paziente un controllo costante della adesione alla terapia. Solo nei pazienti non a target dopo statina a dosi massimali + ezetimibe vanno implementate terapie di secondo livello rappresentate ad oggi da inibitori della PCSK9.

Bibliografia

- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA*. 2007 Feb 7;297(5):499.
- Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr;65(15):1552–61.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *The Lancet*. 2017 Oct;390(10106):1962–71.
- 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 Jan 1;41(1):111–88.
- STEIN E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *European Heart Journal Supplements*. 2001 Jun;3:E11–6.
- Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, et al. Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1842.
- Stein B, Ward T, Hale G, Lyver E. Safety of High-Intensity Statins in the Veteran Population: Atorvastatin 40 to 80 mg Compared With Rosuvastatin 20 to 40 mg. *Annals of Pharmacotherapy*. 2020 May 12;54(5):405–13.
- Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). *Am J Cardiol* 2007;99:673–680.
- Leibovitz E, Gavish D, Bitzur R, et al. 2006. Efficacy and safety of rosuvastatin-ezetimibe combination for the treatment of severe hypercholesterolemia [abstract]. *Atheroscler Suppl*, 7:554 (abstract).
- Poli A. L'associazione ROSUVASTATINA-EZETIMIBE: effetto farmacodinamico sinergico nel trattamento dell'ipercolesterolemia. *Quaderni di Medicina e Chirurgia* 2020, n. 2, Supplemento n. 1, 2020.
- Volpe M, Degli Esposti L, Romeo F, Trimarco B, Bovenzi FM, Mastromarino V, et al. [Role of adherence to long-term drug therapy in patients with cardiovascular disease: an Italian intersocietary consensus document]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014 Oct;15(10 Suppl 1):3S-10S.
- Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther [Internet]*. 2018 Feb 1;40(2):226–241.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.12.018>
- Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A Polypill Strategy to Improve Global Secondary Cardiovascular Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug;64(6):613–21.
- Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2022 Jul;400(10349):380–90.
- Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, Hong BK, Kang WC, Lee JY, et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease. *JAMA*. 2023 Apr 4;329(13):1078.
- Lee YJ, Hong BK, Yun KH, Kang WC, Hong SJ, Lee SH, et al. Alternative LDL Cholesterol-Lowering Strategy vs High-Intensity Statins in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2024 Nov 20:e243911.

ROSUMIBE

ROSUVASTATINA / EZETIMIBE

-70%

ROSUMIBE 40/10 ha dimostrato **riduzioni di C-LDL del -70%** nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto¹

1

EFFICACIA DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE¹

2

TOLLERABILITÀ²

3

SEMPLIFICAZIONE DEL REGIME TERAPEUTICO³

NOVITÀ



ROSUMIBE è indicato per il trattamento dell'**IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA** e per la **PREVENZIONE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI**^{4,5}

1. Ballantyne et al. (2007); Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study); Am J Cardiol; 99: 673–680. | **2.** Schweiger (2003); Studi clinici con rosuvastatina: efficacia e sicurezza d'uso; Ital Heart J; 4 (Suppl 7): 335-465. | **3.** De Luca et al. (2024); Scientific statement ANMCO sulla semplificazione del regime terapeutico farmacologico in prevenzione secondaria; G Ital Cardiol; 25. | **4.** RCP Rosumibe 5/10, 10/10, 20/10. | **5.** RCP Rosumibe 40/10.

Rosumibe 5/10 (9,48€), **Rosumibe 10/10** (11,37€), **Rosumibe 20/10** (11,37€), **Rosumibe 40/10** (15,00€). Classe di rimborsabilità: A, nota 13; Regime di dispensazione: RR.



RCP Rosumibe

Materiale riservato alla classe medica.
Vietata la divulgazione anche parziale al pubblico
Depositato AIFA in data: 09/01/2025 – Codice AIFA: 6100001639.

 **PIAM**

Integratori a base di riso rosso fermentato: chiarimenti ed esemplificazioni

Federica Fogacci¹, Gianluca Sanna³, Arrigo F.G. Cicero^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

² U.O. Medicina Interna Cardiovascolare, Dipartimento Cardioracovascolare, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

³ Specialista in Cardiologia, Dirigente medico presso l'Unità di Terapia Intensiva di Cardiologia dell'Ospedale di Olbia

L'utilizzo di nutraceutici ipolipemizzanti può rappresentare un valido strumento di prevenzione cardiovascolare. Oggi, l'efficacia ipolipemizzante degli integratori alimentari contenenti monacoline a bassa dose può essere potenziata dalla co-somministrazione di altri principi attivi aventi meccanismi d'azione additivi o sinergici. Con le nuove condizioni di utilizzo degli integratori alimentari contenenti riso rosso fermentato, al professionista della salute viene chiesto di identificare meglio e più precisamente coloro i quali possano effettivamente trarre vantaggio dall'assunzione di questi prodotti, che si confermano sicuri ed efficaci.

Colesterolemia subottimale come fattore di rischio per le malattie cardiovascolari

Il miglioramento delle abitudini alimentari e l'ottimizzazione dei livelli di colesterolo LDL nel sangue – fattore causale e cumulativo – sembrano essere strumenti efficaci per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica, che ancora oggi rappresentano una delle principali cause di morte e morbilità nel mondo (1).

Per promuovere la salute cardiovascolare, la Società Europea dell'Aterosclerosi e la Società Europea di Cardiologia, congiuntamente, raccomandano di limitare l'introito alimentare di grassi saturi (di origine animale) e di praticare ogni settimana almeno 150 minuti di attività fisica aerobica, di moderata intensità (2). Queste strategie, per quanto utili e imprescindibili, da sole, non sempre ci permettono di controllare adeguatamente i livelli di colesterolo LDL nel sangue, che, quando elevati, favoriscono l'insorgenza delle malattie cardiovascolari. In questo contesto, l'integrazione alimentare con supplementi dietetici contenenti principi attivi ipolipemizzanti può rappresentare un valido strumento preventivo, ad esempio, per quei soggetti sani e a basso rischio cardiovascolare, per i quali, ad oggi, non sussiste una chiara indicazione ad iniziare un trattamento farmacologico (3).

Oggi, sono numerosi i nutraceutici con documentata attività ipolipemizzante. Tra tutti, quello maggiormente utilizzato è il riso rosso fermentato (4).

Riso rosso fermentato: efficacia clinica e sicurezza

Il riso rosso fermentato risulta dal processo di fermentazione del riso bianco da parte di un lievito, il *Monascus purpureus*. Questo processo di fermentazione produce numerosi composti, tra cui dei pigmenti – a cui il riso deve il proprio caratteristico colore bordeaux – e le monacoline, che agiscono come inibitori naturali dell'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi) e sono quindi responsabili delle proprietà ipolipemizzanti del composto (5).

Dati ottenuti in setting controllati (studi clinici) ed in *real-life* mostrano come l'integrazione alimentare con riso rosso fermentato sia sicura ed efficace nel ridurre i livelli di colesterolo totale, colesterolo non-HDL e colesterolo LDL, e possa altresì modulare i livelli circolanti di apolipoproteina B (Apo-B), riducendo il numero di particelle LDL piccole e dense (sdLDL), che sono particolarmente aterogene (4). La supplementazione dietetica con riso rosso fermentato impatta anche sulla *silent inflammation*, riducendo i livelli di

proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) e le metallo proteasi 2 e 9 (MMP-2 ed MMP-9) (6), e giova alla salute dei vasi, prevenendo eventuali disfunzioni endoteliali (7). Come confermato da ampie ed eleganti meta-analisi di studi clinici controllati, gli effetti cardioprotettivi del riso rosso fermentato sono di tipo dose-dipendente, ed aumentano all'aumentare della dose impiegata (8). Storicamente, la supplementazione dietetica con alte dosi di riso rosso fermentato è stata associata a una riduzione media dei livelli circolanti di colesterolo LDL di 39,4 mg/dL: un effetto paragonabile a quello raggiungibile con un trattamento farmacologico ipolipemizzante di moderata intensità (ad esempio, con 40 mg di pravastatina), pur essendo il riso rosso fermentato meglio tollerato (9).

Nonostante una meta-analisi di 53 studi clinici controllati pubblicata dall'*International Lipid Expert Panel* (ILEP) abbia conclusivamente definito la supplementazione dietetica con riso rosso fermentato come sicura e non associata ad un aumentato rischio di eventi avversi (8), il Panel di Esperti sugli Additivi Alimentari e le Fonti di Nutrienti aggiunte agli Alimenti (ANS) dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha invece ritenuto, nel 2019, che vi fossero prove sufficienti per concludere come l'assunzione di 10 mg al giorno di monacoline da riso rosso fermentato possa essere rischiosa per la salute, potendo portare a un'esposizione stimata alla monacolina K nell'intervallo delle dosi terapeutiche della lovastatina (10). Con l'entrata in vigore del Regolamento EU 2022/860 (11), sono variate le condizioni d'uso degli integratori contenenti riso rosso fermentato.

Oggi, si raccomanda di non consumare questi integratori in caso di gravidanza, allattamento, disturbi epatici, renali e muscolari, o quando si abbiano più di 70 anni o meno di 18 anni. Inoltre, si raccomanda l'uso di dosi giornaliere di monacoline totali inferiori ai 3 mg.

Integratori contenenti basse dosi di riso rosso fermentato: quando usarli

In accordo con le recenti indicazioni dell'ILEP (12), l'utilizzo di integratori alimentari contenenti riso rosso fermentato a bassa dose può essere preso in considerazione:

- (i) in pazienti a basso rischio cardiovascolare, per i quali non ci sia una chiara indicazione ad iniziare un trattamento con un farmaco ipocolesterolemizzante;
- (ii) nei pazienti che rifiutano di assumere terapia farmacologica;
- (iii) in pazienti con statino-intolleranza, non candidati a terapie di secondo livello.

Di per sé, le monacoline del riso rosso fermentato, a dosi inferiori a 3 mg al giorno, hanno dimostrato di essere si-

cure ed efficaci nel ridurre i livelli di lipidi circolanti e nel migliorare la salute vascolare (13). Posto che il riso rosso non dovrebbe mai essere utilizzato al posto dei convenzionali trattamenti ipolipemizzanti quando questi siano necessari, ci sono situazioni in cui l'uso di integratori alimentari contenenti riso rosso fermentato dovrebbe essere preso in considerazione. Questo approccio può infatti rappresentare un importante tool educativo per il paziente dislipidemico a basso rischio cardiovascolare, e costituisce una valida alternativa terapeutica per il paziente statino-intollerante che non possa accedere a trattamenti farmacologici alternativi (e a più alto costo) (14).

Ogni qualvolta si raccomandi ai pazienti l'uso di un integratore alimentare contenente riso rosso fermentato, è importante assicurarsi che sia stato prodotto secondo le norme di buona fabbricazione (GMP - *Good Manufacturing Practices*), giacché questo garantisce, in *primis*, l'assenza di contaminanti dannosi (12).

Come ottimizzare l'effetto degli integratori contenenti riso rosso fermentato a basso contenuto in monacoline

L'efficacia ipolipemizzante dei nutraceutici contenenti monacoline a bassa dose (<3 mg) può essere potenziata dalla co-somministrazione con altri principi attivi con meccanismi d'azione additivi o sinergici (15-26) (Tabella 1).

Ad oggi, le formulazioni ipolipemizzanti che, *in clinical trial*, sono risultate essere maggiormente efficaci sono quelle costituite dall'associazione riso rosso fermentato - berberina e riso rosso fermentato - carciofo. La berberina è, infatti, un inibitore naturale della *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) e, in quanto tale, aumenta l'espressione dei recettori epatici di LDL, sinergizzando con l'attività di inibizione della HMG-CoA reduttasi operata dalle monacoline (27). Sempre a livello epatico, il carciofo interagisce con i percorsi di regolazione dell'acetil-CoA C-acetiltransferasi (ACAT) e delle proteine leganti l'elemento regolatore degli steroli (SREBPs) (28). Sulla base di queste premesse, esiste un forte rationale per utilizzare nella propria in pratica clinica queste combinazioni di nutraceutici, il cui effetto ipolipemizzante può essere ulteriormente potenziato dall'associazione con estratti secchi di bergamotto (29).

Studi condotti in *real-life* dopo l'entrata in vigore del Regolamento EU 2022/860 (Tabella 2) mostrano come questo tipo di approccio, sfruttando l'effetto insulino-sensibilizzante e di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi della frazione polifenolica del bergamotto, sia particolarmente efficace nella gestione multidimensionale del paziente a basso rischio cardiovascolare ed una ipercolesterolemia da lieve a moderata.

Principali studi clinici randomizzati in doppio cieco che hanno valutato l'effetto ipolipemizzante della supplementazione dietetica con riso rosso fermentato a bassa dose in associazione ad altri nutraceutici ipolipemizzanti

Primo autore dell'articolo, anno	Disegno dello studio	Principi attivi con noto effetto ipolipemizzante somministrati nei bracci di trattamento attivo	Valore medio di colesterolo LDL pre-trattamento	Riduzione media dei livelli di colesterolo LDL rispetto al basale
Affuso, 2010 (15)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Berberina + Policosanoli + Riso rosso fermentato (titolato in monacolina k)	176 mg/dL	-50 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -28,4%)
Affuso, 2012 (16)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Berberina + Policosanoli + Riso rosso fermentato (titolato in monacolina k)	135 mg/dL	-31,7 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -23,5%)
Barrat, 2013 (a)(17)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Carciofo (estratto secco titolato in acido clorogenico) + Policosanoli + Riso rosso fermentato (titolato in monacolina k)	158 mg/dL	-32 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -20,4%)
Barrat, 2013 (b) (18)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Carciofo (estratto secco di foglie di carciofo titolato in acido clorogenico) + Policosanoli + Riso rosso fermentato (titolato in monacolina k)	143 mg/dL	-22 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -14,3%*)
Cicero, 2023 (19)	Studio clinico randomizzato, a 3 bracci, in doppio cieco, controllato con placebo	Carciofo (estratto secco titolato in acido clorogenico) + Coenzima Q10 + Riso rosso fermentato (titolato in monacoline totali)	162,6 mg/dL	-43,4 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -26,7%)
Fogacci, 2023 (20)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Berberina + Policosanoli + Coenzima Q10 + Riso rosso fermentato (titolato in monacoline totali)	161,3 mg/dL	-44,2 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -27,4%)
Gonnelli, 2014 (21)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Berberina + Siliamarina + Guggul (estratto secco titolato in guggulsteroni) + Riso rosso fermentato (titolato in monacoline totali)	155,3 mg/dL	-28,1 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -18,1%)
Marazzi, 2011 (22)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Berberina + Policosanoli + Coenzima Q10 + Riso rosso fermentato (titolato in monacolina k)	162 mg/dL	-38,4 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -23,7%)
Ogier, 2013 (23)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Berberina + Policosanoli + Coenzima Q10 + Riso rosso fermentato (titolato in monacolina k)	172 mg/dL	-53 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -30,8%)
Ruscica, 2014 (24)	Studio clinico randomizzato, crossover, in doppio cieco, controllato con placebo	Carciofo (estratto secco di foglie di carciofo titolato in acido clorogenico) + Policosanoli + Riso rosso fermentato (titolato in monacolina k)	170 mg/dL	-36,4 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -21,4%)
Solà, 2014 (25)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Berberina + Policosanoli + Coenzima Q10 + Riso rosso fermentato (titolato in monacolina k)	151,2 mg/dL	-31,7 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -21%)
Spigoni, 2017 (26)	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Berberina + Policosanoli + Coenzima Q10 + Riso rosso fermentato (titolato in monacolina k)	155,7 mg/dL	-20,4 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -13,1%)
	Studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Berberina + Chitosano + Policosanoli + Coenzima Q10 + Riso rosso fermentato (titolato in monacolina k)	168 mg/dL	-32 mg/dL (equivalenti ad una riduzione del -19,1%)

* riduzione percentuale rispetto al gruppo di controllo. LDL, Low-Density Lipoprotein

TABELLA 1

Indagini osservative (in *real-life*) condotte su gruppi di pazienti trattati con integratori alimentari ipolipemizzanti contenente riso rosso fermentato dopo l'entrata in vigore del Regolamento EU 2022/860

Primo autore dell'articolo, anno	Caratteristiche principali della popolazione coinvolta nell'indagine osservazionale	Numerosità della popolazione coinvolta nell'indagine osservazionale (N.)	Principi attivi ipolipemizzanti oggetto dell'indagine osservazionale	Valore medio di colesterolo LDL pre - trattamento	Riduzione media dei livelli di colesterolo LDL rispetto al basale	Eventuali eventi avversi e alterazioni laboratoristiche
Cicero, 2022 (30)	Individui adulti con ipercolesterolemia lieve o moderata e rischio cardiovascolare da basso a moderato	N. 546	Berberina + Bergamotto (frazione polifenolica) + Coenzima Q10 + Riso rosso fermentato (titolato in monacoline totali)	148 mg/dL	-17,4%	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun evento avverso • Nessuna variazione significativa dei livelli di ALT, AST e CPK)
Natale, 2023 (31)	Individui adulti con ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare da basso a moderato	N. 312	Berberina + Bergamotto (frazione polifenolica) + Coenzima Q10 + Riso rosso fermentato (titolato in monacoline totali)	145,6 mg/dL	-18,4%	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun evento avverso • Nessuna variazione significativa dei livelli di ALT, AST e CPK)
Natale, 2022 (32)	Individui adulti con ipercolesterolemia (LDL -C compreso tra 100 e 140 mg/dL) e rischio cardiovascolare da basso a moderato	N. 526	Berberina + Bergamotto (frazione polifenolica) + Coenzima Q10 + Riso rosso fermentato (titolato in monacoline totali)	124 mg/dL	-19,4%	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun evento avverso • Nessuna variazione significativa dei livelli di ALT, AST e CPK)

Abbreviazioni: ALT, Alanina amino transferasi; AST, Aspartato aminotransferasi; CPK, Creatinfosfochinasi; LDL, Low-Density Lipoprotein; N., Numero di individui coinvolti nell'indagine

COSA CAMBIA RISPETTO AL PASSATO?

Fino al 2011 in Italia esistevano solo integratori che contenevano fino a 3 mg di monacolina K da riso rosso fermentato (senza alcun *Health Claim* specifico di supporto), un'esperienza lunga, che ha anche consentito di creare un'importante fitovigilanza su milioni di persone esposte e confermare l'estrema sicurezza di questo approccio (33). L'abolizione dell'*Health Claim* sull'attività ipocolesterolemizzante del riso rosso fermentato non ha fatto altro che riprodurre una condizione a noi ampiamente nota, avendoci permesso, nel frattempo, di sviluppare nuove associazioni di nutraceutici, che hanno migliorato la qualità dell'offerta di mercato nel settore. Tuttavia, quando oggi acquistiamo un integratore alimentare contenente oltre al riso rosso fermentato anche estratti secchi di berberina, carciofo e bergamotto, dobbiamo ricordare che, sulla base di quanto riconosciuto da EFSA, è a questo mix di attivi e non al riso rosso fermentato in quanto tale che per quell'integratore si può dichiarare il suo effetto ipolipemizzante. Contrariamente a quanto talora divulgato in termini allarmistici, variando le condizioni di utilizzo degli integratori alimentari contenenti riso rosso fermentato, **il Regolamento EU 2022/860 ne ha solo modificato il posizionamento in terapia, permettendo al professionista della salute di identificare meglio e più precisamente coloro i quali possano effettivamente (ed eticamente) trarre vantaggio dall'assunzione di questi prodotti, che si confermano sicuri ed efficaci.**

In conclusione, **il riso rosso fermentato a basso contenuto in monacoline rimane un ingrediente utile per ottimizzare la colesterolemia in un'ampia fetta di popolazione gene-**

rale, specie quando associato ad altre sostanze bioattive, come la berberina e le frazioni polifenoliche di carciofo e bergamotto.

Bibliografia

1. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 25;60(25):2631-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826.
3. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M, Toth PP, Rizzo M. 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 Aug 4;23(10):57. doi: 10.1007/s11883-021-00955-y.
4. Cicero AFG, Fogacci F, Zamboni A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Feb 9;77(5):620-628. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.056.
5. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2019 Jul-Sep;15(3):192-199. doi: 10.14797/mdcj-15-3-192.
6. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Toth PP. Red Yeast Rice for the Improvement of Lipid Profiles in Mild-to-Moderate Hypercholesterolemia: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023 May 12;15(10):2288. doi: 10.3390/nu15102288.
7. Feng SJ, Tang ZH, Wang Y, Tang XY, Li TH, Tang W, Kuang ZM. Potential protective effects of red yeast rice in endothelial function against atherosclerotic cardiovascular disease. *Chin J Nat Med.* 2019 Jan;17(1):50-58. doi: 10.1016/S1875-5364(19)30009-3.
8. Fogacci F, Banach M, Mikhailidis DP, Bruckert E, Toth PP, Watts GF, Reiner Ž, Mancini J, Rizzo M, Mitchenko O, Pella D, Fras Z, Sahebkar A, Vrablik M, Cicero AFG; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group; International Lipid Expert Panel (ILEP). Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019 May;143:1-16. doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.028.
9. Gerards MC, Terlouw RJ, Yu H, Koks CH, Gerdes VE. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - a systematic review

- and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;240(2):415–23. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.004.
10. EFSA Journal 2019;16(8):5368.
 11. Regolamento (UE) Numero 2022/860. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32022R0860>
 12. Banach M, Catapano AL, Cicero AFG, Escobar C, Foger B, Katsiki N, Latkovskis G, Rakowski M, Reiner Z, Sahebkar A, Sikand G, Penson PE, On Behalf Of The International Lipid Expert Panel Ilep. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. *Pharmacol Res*. 2022 Sep;183:106370. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106370.
 13. Fogacci F, Giovannini M, D'Addato S, Grandi E, Cicero AFG. Effect of dietary supplementation with a new nutraceutical formulation on cardiometabolic risk factors: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2023 Jul 26;8:e53-e59. doi: 10.5114/amsad/166571.
 14. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, Bruckert E, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, von Haehling S, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Mancini GBJ, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Moriarty PM, Muntner P, Nikolic D, Panagiotakos DB, Paragh G, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Rosano GMC, Rosenson RS, Rysz J, Sahebkar A, Serban MC, Vinereanu D, Vrablik M, Watts GF, Wong ND, Rizzo M; International Lipid Expert Panel (ILEP). The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 3;72(1):96–118. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.040.
 15. Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, Saccà L, Fazio S. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Nov;20(9):656–61. doi: 10.1016/j.numecd.2009.05.017.
 16. Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A, Pirozzi C, Micillo F, Carlomagno G, Grieco F, Fazio S. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World J Cardiol*. 2012 Mar 26;4(3):77–83. doi: 10.4330/wjc.v4.i3.77.
 17. Barrat E, Zair Y, Sirvent P, Chauveau P, Maudet C, Housez B, Derbord E, Lescuyer JF, Bard JM, Cazaubiel M, Peltier SL. Effect on LDL-cholesterol of a large dose of a dietary supplement with plant extracts in subjects with untreated moderate hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Nutr*. 2013 Dec;52(8):1843–52. doi: 10.1007/s00394-012-0486-2. (a)
 18. Barrat E, Zair Y, Ogier N, Housez B, Vergara C, Maudet C, Lescuyer JF, Bard JM, Carpentier YA, Cazaubiel M, Peltier SL. A combined natural supplement lowers LDL cholesterol in subjects with moderate untreated hypercholesterolemia: a randomized placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2013 Nov;64(7):882–9. doi: 10.3109/09637486.2013.809405. (b)
 19. Cicero AFG, Fogacci F, Tocci G, D'Addato S, Grandi E, Banach M, Borghi C. Three arms, double-blind, non-inferiority, randomized clinical study testing the lipid-lowering effect of a novel dietary supplement containing red yeast rice and artichoke extracts compared to Armolipid Plus® and placebo. *Arch Med Sci*. 2023 Jun 17;19(5):1169–1179. doi: 10.5114/aoms/167969.
 20. Fogacci F, Giovannini M, D'Addato S, Grandi E, Cicero AFG. Effect of dietary supplementation with a new nutraceutical formulation on cardiometabolic risk factors: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2023 Jul 26;8:e53-e59. doi: 10.5114/amsad/166571.
 21. Gonnelli S, Caffarelli C, Stolakis K, Cuda C, Giordano N, Nuti R. Efficacy and Tolerability of a Nutraceutical Combination (Red Yeast Rice, Policosanols, and Berberine) in Patients with Low-Moderate Risk Hypercholesterolemia: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2014 Nov 15;77:1–6. doi: 10.1016/j.curtheres.2014.07.003.
 22. Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, Iaia L, Volterrani M, Caminiti G, Sposato B, Massaro R, Grieco F, Rosano G. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanol) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther*. 2011 Dec;28(12):1105–13. doi: 10.1007/s12325-011-0082-5.
 23. Ogier N, Amiot MJ, Georgé S, Maillot M, Mallmann C, Maraninchi M, Morange S, Lescuyer JF, Peltier SL, Cardinaut N. LDL-cholesterol-lowering effect of a dietary supplement with plant extracts in subjects with moderate hypercholesterolemia. *Eur J Nutr*. 2013 Mar;52(2):547–57. doi: 10.1007/s00394-012-0357-x.
 24. Ruscica M, Gomasaschi M, Mombelli G, Macchi C, Bosisio R, Pazzucconi F, Pavanello C, Calabresi L, Arnoldi A, Sirtori CR, Magni P. Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolipid Plus. *J Clin Lipidol*. 2014 Jan-Feb;8(1):61–8. doi: 10.1016/j.jacl.2013.11.003.
 25. Solà R, Valls RM, Puzo J, Calabuig JR, Brea A, Pedret A, Moriña D, Villar J, Millán J, Anguera A. Effects of poly-bioactive compounds on lipid profile and body weight in a moderately hypercholesterolemic population with low cardiovascular disease risk: a multicenter randomized trial. *PLoS One*. 2014 Aug 1;9(8):e101978. doi: 10.1371/journal.pone.0101978.
 26. Spigoni V, Aldigeri R, Antonini M, Micheli MM, Fantuzzi F, Fratter A, Pellizzato M, Derlindati E, Zavaroni I, Bonadonna RC, Dei Cas A. Effects of a New Nutraceutical Formulation (Berberine, Red Yeast Rice and Chitosan) on Non-HDL Cholesterol Levels in Individuals with Dyslipidemia: Results from a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 12;18(7):1498. doi: 10.3390/ijms18071498.
 27. Coppinger C, Pomales B, Movahed MR, Marefat M, Hashemzadeh M. Berberine: A Multi-Target Natural PCSK9 Inhibitor with the Potential to Treat Diabetes, Alzheimer's, Cancer and Cardiovascular Disease. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2024;19(4):312–326. doi: 10.2174/0127724328250471231222094648.
 28. Rojas Á, Gallego P, Gil-Gómez A, Muñoz-Hernández R, Rojas L, Maldonado R, Gallego R, García-Valdecasas M, Del Campo JA, Bautista JD, Romero-Gómez M. Natural Extracts Abolished Lipid Accumulation in Cells Harboring non-favourable PNPLA3 genotype. *Ann Hepatol*. 2018 Mar 1;17(2):242–249. doi: 10.5604/01.3001.0010.8642.
 29. Cicero AFG. Evidenze cliniche a sostegno della gestione delle dislipidemie lievi e moderate con approccio nutraceutico. Risultati di un'indagine italiana di efficacia a breve termine. *Medicina Multidisciplinare*. 2022; 17:3–10.
 30. Arnaboldi L, Corsini A, Bellosa S. Artichoke and bergamot extracts: a new opportunity for the management of dyslipidemia and related risk factors. *Minerva Med*. 2022 Feb;113(1):141–157. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07950-7.
 31. Natale F, Guarnaccia F, Cimmino G, Serpico C, Zito G, Oliviero U. Management del paziente Ipercolesterolemico a rischio basso-moderato: quando il Nutraceutico corre In soccorso dello specialista CARdiologo: lo studio MINICAR. *Cardiologia Ambulatoriale*. 2023 Sept; 3(31):285–298. doi: 10.17473/1971-6818-2023-3-8.
 32. Natale F, Molinari R, Covino S, Piccinocchi G, Salvetti A, Monda E, Limongelli G, Cimmino G. Effectiveness in the short-term of a

novel nutraceutical for the management of hypercholesterolemia: an observational multicenter primary care experience in a large population of patients at low to moderate cardiovascular risk. *Functional Foods in Health and Disease* 2022; 12(11): 627-638. doi: <https://www.doi.org/10.31989/ffhd.v12i11.1023>

33. Banach M, Katsiki N, Latkovskis G, Rizzo M, Pella D, Penson PE, Reiner Z, Cicero AFG. Postmarketing nutriviigilance safety profile: a line of dietary food supplements containing red yeast rice for dyslipidemia. *Arch Med Sci.* 2021 Mar 4;17(4):856-863. doi: 10.5114/aoms/133716.

Il device OMRON Complete nella pratica clinica

Giovambattista Desideri¹, Giorgia Cecchini²

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

² UOC Geriatria, Ospedale Fracastoro San Bonifacio, Verona

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano ancora oggi la principale causa di morbidità e mortalità a livello globale. Nel corso degli ultimi tempi una crescente attenzione è stata volta alla fibrillazione atriale (FA), aritmia frequente ma spesso misconosciuta in ragione del suo carattere non di rado accessionale e di una sintomatologia spesso modesta o del tutto assente. Invero, la precoce identificazione di questa aritmia è di notevole importanza per una sua gestione ottimale per ridurre il rischio di temibili complicanze. L'attuale disponibilità di dispositivi semplici ed affidabili per lo screening della FA offre al clinico un importante strumento di prevenzione CV. A questo riguardo, una interessante ricerca che ha coinvolto 277 cardiologi italiani ha evidenziato un elevato livello di confidenza da parte del clinico sull'efficacia diagnostica di OMRON Complete, dispositivo che combina la misurazione affidabile della pressione arteriosa con una registrazione ECG di alta qualità. Il dispositivo ha ricevuto un notevole apprezzamento da parte dei partecipanti alla ricerca (99% dei medici e 86% dei pazienti) e si è dimostrato efficace nell'identificazione dei casi di FA, compresi quelli silenti. Miglioramenti suggeriti dai partecipanti alla ricerca includono un'app più intuitiva e una maggiore facilità nella condivisione dei dati. L'uso di tali strumenti può contribuire ad ottimizzare la gestione delle problematiche CV e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità a livello mondiale (1). Sebbene le tecnologie mediche e i trattamenti farmacologici abbiano raggiunto livelli di avanguardia, il Sistema Sanitario globale si trova a fronteggiare un crescente numero di persone affette da patologie CV (2,3). Le malattie cerebrovascolari, in particolare, rappresentano la principale causa di disabilità nel nostro Paese e riconoscono nell'ipertensione arteriosa e nella fibrillazione atriale (FA) due determinanti fondamentali (4,5). La FA è l'aritmia sostenuta più frequentemente riscontrata nella pratica clinica, con una prevalenza che varia dallo 0,5% al 2% nella popolazione generale ma con frequenze decisamente più elevate in alcune categorie di soggetti a rischio più elevato quali gli ipertesi e gli anziani (6). L'importanza epidemiologica della FA è ulteriormente sottolineata dal suo significativo impatto clinico, in termini di mortalità e morbidità ad essa associate (7). Inoltre, un aspetto critico di questa condizione è rappresentato dal fatto che spesso la FA resta misconosciuta in ragione del suo carattere non di rado accessionale e di una sintomatologia spesso modesta o del tutto assente. La FA clinicamente manifesta, in-

fatti, costituisce solo la "punta dell'iceberg", mentre una vasta parte della popolazione affetta rimane non riconosciuta, con un rischio aumentato di eventi cerebro e cardiovascolari gravi (8). Molti eventi cerebro e cardiovascolari potrebbero essere evitati attraverso campagne di intervento che valgano ad aumentare la sensibilità collettiva nei confronti della prevenzione cardiovascolare, i cui cardini sono rappresentati dall'adozione di stili di vita salutari, dall'aderenza alle prescrizioni del medico, dalla precoce individuazione e dal controllo ottimale dei diversi determinanti di rischio. Ipertensione arteriosa e FA rappresentano un classico esempio di determinanti di rischio la cui gestione, in termini di diagnosi precoce e controllo terapeutico, è senza dubbio alla portata di tutti, ma non sempre perseguita in modo ottimale.

Le moderne tecnologie offrono oggi strumenti più efficaci per lo screening della FA, con sensibilità e specificità diagnostiche che si avvicinano al *gold standard* rappresentato dall'ECG a 12 derivazioni (7,9-11). Le linee guida ESC riconoscono la possibilità di utilizzare registrazioni elettrocardiografiche (ECG) a singola derivazione della durata minima di 30 secondi. In questo contesto si inserisce il razionale per l'impiego di dispositivi di nuova ge-

nerazione, progettati per essere utili sia in ambito ambulatoriale sia domiciliare, che permettono di combinare la misurazione della pressione arteriosa con registrazioni ECG di alta qualità. Questo approccio integrato consente di monitorare simultaneamente pressione arteriosa, frequenza e ritmo cardiaco, identificando eventuali anomalie indicative di FA. I dati raccolti possono essere visualizzati e archiviati tramite applicazioni dedicate, facilitando la condivisione con il medico curante.

La prevenzione CV, oggi più che mai, non deve essere percepita come una responsabilità esclusiva del Sistema Sanitario, ma come un impegno collettivo che coinvolge istituzioni, organizzazioni e cittadini. Senza dubbio è estremamente importante responsabilizzare i pazienti nella tutela della propria salute CV, oggi agevolata dalla disponibilità di dispositivi affidabili per monitorizzare, anche e soprattutto in ambito domiciliare, i principali parametri di salute cardiovascolare quali la pressione arteriosa, la frequenza ed il ritmo cardiaco.

Meritevoli di menzione, a questo riguardo, i risultati di una survey editoriale condotta a livello nazionale con la finalità di valutare il percepito da parte dei medici in termini di utilità, fruibilità e semplicità di utilizzo di dispositivi multifunzione come l'**OMRON Complete** (OMRON Healthcare, Co., Ltd.) quale strumento per implementare il controllo pressorio e lo screening della FA.

Conduzione e obiettivo della survey

La survey Nazionale è stata resa disponibile da MEDIABOUT S.r.l. in formato digitale e ha visto coinvolti 291 Specialisti Cardiologi Italiani di cui 277 hanno completato la survey, a dimostrazione dell'interesse che questa tematica suscita nello specialista.

Le linee guida ESC riconoscono la possibilità di utilizzare registrazioni elettrocardiografiche (ECG) a singola derivazione per la durata minima di 30 secondi.

In questo contesto si inserisce il rationale per l'impiego di dispositivi di nuova generazione, progettati per essere utili sia in ambito ambulatoriale sia domiciliare, che permettono di combinare la misurazione della pressione arteriosa con registrazioni ECG di alta qualità.

La ricerca aveva l'obiettivo di approfondire l'impatto del paziente con FA nella pratica clinica quotidiana, le principali classi di rischio e valutare la percezione dell'utilizzo del device **OMRON Complete** per il monitoraggio cardiologico domiciliare di tali pazienti e il potenziale apporto alla diagnosi precoce della FA corrispondente al suo utilizzo.

I dati raccolti sono stati analizzati utilizzando metodi di statistica descrittiva.

I risultati della survey

Tra i 277 cardiologi specialisti che hanno completato la survey, il 43% opera nel nord Italia, il 36% nel sud, e il 21% nel centro Italia.

Il 38% dei partecipanti (106/277) ha dichiarato di visitare settimanalmente oltre 10 pazienti a rischio di FA, mentre il 36% (100/277) ne visita tra 5 e 10. Un ulteriore 26% (71/277) riferisce di vedere settimanalmente tra 1 e 5 pazienti a rischio di FA.

1. Le classi di pazienti a maggior rischio di FA e la loro prevalenza nella pratica clinica

La maggior parte dei clinici (77%, 213/277) considera i pazienti ipertesi e diabetici come la classe a maggior rischio di sviluppare FA. Seguono gli ipertesi, indicati dal 14% dei partecipanti (39/277), mentre il 5% identifica gli obesi come categoria a rischio (14/277). La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è ritenuta rilevante dal 3% dei partecipanti (8/277), e solo l'1% considera i diabetici come gruppo di rischio esclusivo (3/277) (Figura 1).

Quando è stato chiesto ai partecipanti di indicare il numero di pazienti con diagnosi di FA seguiti nel loro ambulatorio, i risultati mostrano che il 30% (83/277) dei cardiologi segue tra i 50 e i 100 pazienti con FA. Il 28% (77/277) segue meno di 50 pazienti, mentre il 25% (70/277) ne segue più di 150. Infine, il 17% (47/277) segue tra i 100 e i 150 pazienti con FA.

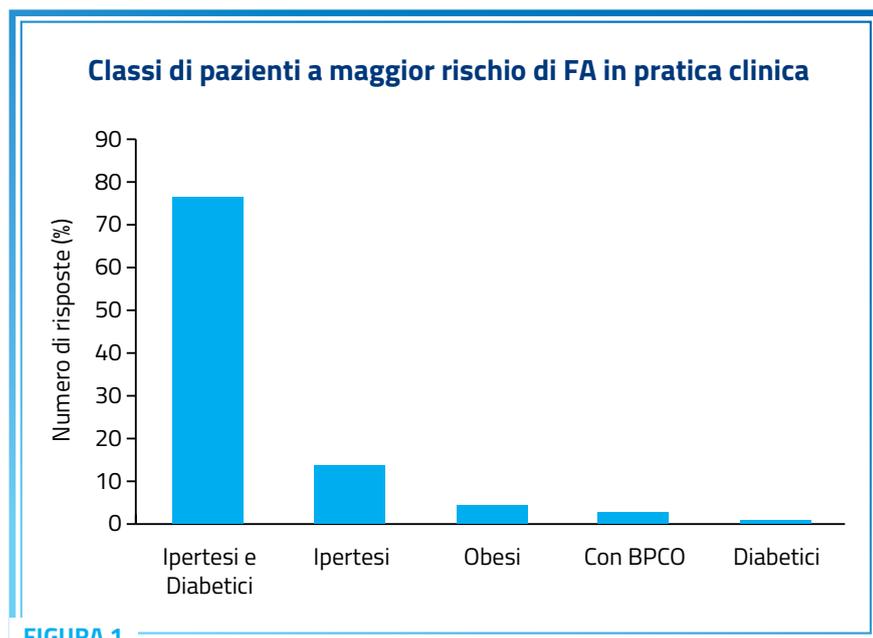


FIGURA 1

2. La frequenza con cui i cardiologi consiglierebbero di misurare la pressione arteriosa (PA) e di effettuare un ECG a una derivazione

La maggioranza dei partecipanti (29%, 80/277) suggerisce di misurare la PA e l'ECG un paio di volte a settimana, o al bisogno, seguita dal 27% (75/277) che consiglia la misurazione settimanale della PA e un ECG ogni 10 giorni, sempre al bisogno. Un altro gruppo significativo (25%, 68/277) consiglia di misurare la PA ogni due giorni e l'ECG un paio di volte a settimana, o al bisogno; mentre, il 19% (54/277) raccomanda la misurazione della PA ogni 3 giorni insieme a un ECG un paio di volte a settimana, o al bisogno (Figura 2). La stragrande maggioranza dei partecipanti (95%) ha rite-

nuto che l'uso domiciliare di questo dispositivo da parte del paziente sarebbe estremamente utile sia per il paziente stesso che per il medico curante.

3. Profili di pazienti più adatti all'utilizzo del device OMRON Complete e l'importanza dello screening domiciliare per la FA

I pazienti ipertesi sono considerati come i più adatti all'uso domiciliare del misuratore di pressione dalla maggior parte dei partecipanti (79%, 218/277), di cui il 36% indica come ideale l'uso del dispositivo per i pazienti ipertesi di età superiore ai 65 anni. Un gruppo più ristretto (15%, 43/277) ritiene che i pazienti cardiopatici siano idonei per l'uso domiciliare del dispositivo. Infine, solo una piccola percentuale di intervistati (6%, 16/277) ha suggerito anche altre categorie di pazienti, oltre a quelle già menzionate (Figura 3).

La maggior parte dei partecipanti (62%, 173/277) ha dichiarato che **consiglierebbe l'utilizzo di questo device a ogni tipo di paziente con FA**; mentre, un gruppo significativo di intervistati (36%, 99/277) consiglierebbe l'uso del device solo a specifici sottogruppi di pazienti (Box 1). Solo una minoranza di intervistati (2%, 5/277) non consiglierebbe l'utilizzo del device nei pazienti con FA.

L'importanza dello screening domiciliare per la FA nei pazienti ipertesi è stata valutata dai partecipanti con una media di 8,84 ($\pm 1,35$) su una scala da 1 a 10. Analogamente, il monitoraggio del ritmo cardiaco nei pazienti è stato valutato con una media di 8,73 su 10 ($\pm 1,34$),

Frequenza consigliata per la misurazione di pressione arteriosa e ECG a una derivazione

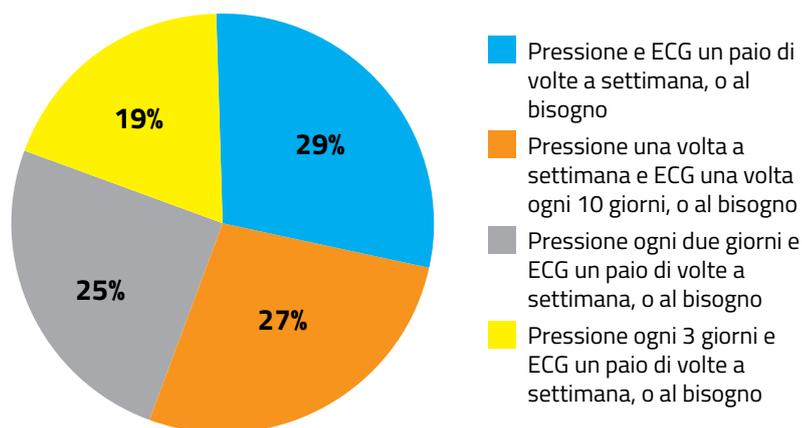


FIGURA 2

Profili di pazienti ritenuti più adatti all'uso di questo misuratore di pressione

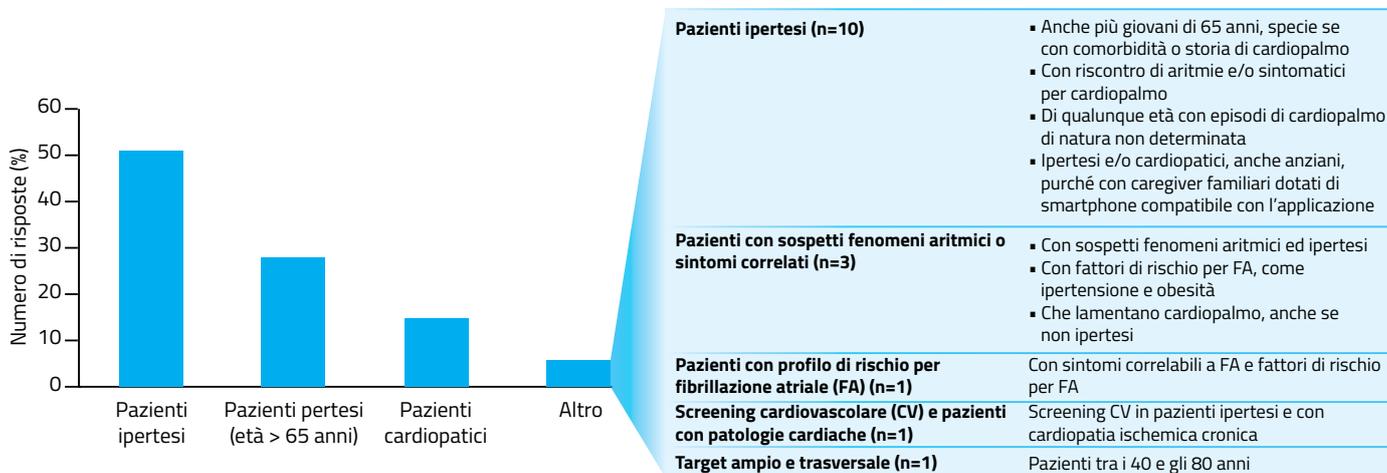


FIGURA 3

Sottogruppi di pazienti con FA idonei all'utilizzo del device

- 52/277 (19%) pazienti con fibrillazione atriale parossistica o episodi asintomatici, pazienti sottoposti ad ablazione della fibrillazione atriale, con sospetto di parossismo o altre aritmie.
- 17/277 (6%) pazienti con adeguate conoscenze tecnologiche, o caregiver capaci di gestire l'uso del dispositivo.
- 11/277 (4%) pazienti con comorbidità o a rischio di sviluppare fibrillazione atriale.
- 10/277 (4%) pazienti che presentano episodi sincopali senza causa documentata, episodi di cardiopalmo non documentati o fibrillazione atriale senza un adeguato controllo della frequenza ventricolare, o con bassa risposta ventricolare.
- 4/277 (1%) pazienti con fibrillazione atriale instabile.
- 3/277 (1%) pazienti con fibrillazione atriale che necessitano di cambiamento del trattamento o monitoraggio.
- 2/277 (1%) pazienti non ancora in terapia anticoagulante.

BOX 1

suggerendo quanto l'attività di monitoraggio domiciliare sia percepita come estremamente rilevante dai professionisti del settore.

4. Livelli di soddisfazione nell'utilizzo del device OMRON Complete da parte di medici e pazienti

La percezione generale di OMRON Complete è estremamente favorevole, con il 99% degli intervistati che riporta un'esperienza da positiva a molto positiva e consiglierebbe l'utilizzo ai professionisti del settore.

Inoltre, **il 71% degli intervistati ha riconosciuto che OMRON Complete ha svolto un ruolo importante nell'intercettare rispettivamente alcuni casi di FA (49%) e la FA silente (22%); mentre, il restante 29% non ha riscontrato FA.**

Sebbene l'App OMRON Connect sia considerata generalmen-

te semplice (oltre l'80% delle risposte sono positive), il 13% degli utenti ritiene necessario apportare miglioramenti.

Il 94% degli intervistati ha consigliato l'utilizzo di OMRON Complete ai propri pazienti, la maggior parte dei quali (86%) ha valutato l'utilizzo di OMRON Complete in modo positivo (Figura 4).

Pur non avendo riscontrato nell'utilizzo del device particolari criticità sia dal punto di vista del clinico che del paziente (soddisfazione generale rilevata: 99% e 86%, rispettivamente), sono state indicate alcune potenziali aree di miglioramento che potrebbero ulteriormente influenzare positivamente l'accettazione e l'utilizzo del dispositivo.

Alcuni suggerimenti riguardano:

- L'applicazione, che potrebbe beneficiare di un'interfaccia più *user-friendly*, in particolare per i non-nativi digitali.
- La semplificazione della condivisione dei dati da remoto, soprattutto per l'utente anziano (per esempio, dal domicilio all'ambulatorio).
- Un più intuitivo abbinamento con dispositivi mobili, specialmente se Android.

Infine, è stato sottolineato come il miglioramento della portabilità e della facilità d'uso del device, determinerebbe la possibilità di utilizzo anche in contesti specifici come le case di riposo.

Conclusioni

Alla luce di questi risultati, l'uso di dispositivi multifunzione, come l'OMRON Complete, rappresenta un passo avanti signifi-

Percezione dei pazienti sull'utilizzo di OMRON Complete

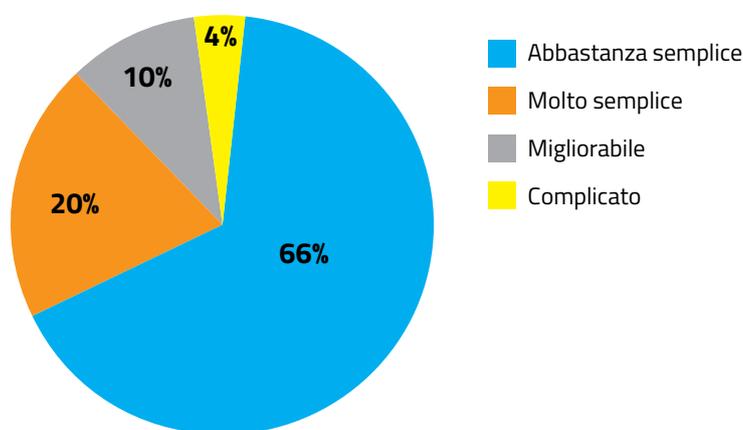


FIGURA 4

cativo nella pratica clinica, con il potenziale di migliorare sensibilmente la diagnosi precoce e la gestione della FA, potendo disporre di un device nella maggioranza dei casi facilmente fruibile anche da utenti non nativi digitali o anziani.

Questa strategia preventiva, associata a un'efficace collaborazione tra pazienti e operatori sanitari, potrebbe contribuire a ridurre significativamente il carico delle malattie cardiovascolari, migliorando la qualità di vita dei pazienti e ottimizzando l'utilizzo delle risorse sanitarie.

Bibliografia

1. Luengo-Fernandez R, Little M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, et al. Cardiovascular disease burden due to productivity losses in European Society of Cardiology countries. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2024 Jan 12;10(1):36–44.
2. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb 21;147(8).
3. Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J*. 2023 Dec 1;44(45):4752–67.
4. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJ V. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart*. 2004 Mar 13;90(3):286–92.
5. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJV, Stewart S. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013 Sep;167(5):1807–24.
6. McIntyre WF, Healey J. Stroke Prevention for Patients with Atrial Fibrillation: Beyond the Guidelines. *J Atr Fibrillation*. 2017 Apr 30;9(6):1475.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; 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.
8. Borghi C, Desideri G, Perrone Filardi P, Genovese S, Pontremoli R, Santus P, Albini FL. Lo screening della FA: a chi, quando e come. Edizioni MEDIABOUT S.r.l. 2023.
9. Senoo K, Miki T, Okura T, Shiraishi H, Shirayama T, Inoue K, Sakatani T, Kakita K, Hattori T, Nakai K, Ikeda T, Matoba S. Diagnostic Value of Atrial Fibrillation by Built-in Electrocardiogram Technology in a Blood Pressure Monitor. *Circ Rep*. 2020 May 27;2(7):345–350.
10. Senoo K, Yukawa A, Ohkura T, Shoji K, Takigami M, Iwakoshi H, Nishimura T, Nakata M, Teramukai S, Matoba S. Screening for untreated atrial fibrillation in the elderly population: A community-based study. *PLoS One*. 2022 Jun 6;17(6):e0269506.
11. Senoo K, Yukawa A, Ohkura T, Iwakoshi H, Nishimura T, Shimoo S, Inoue K, Sakatani T, Kakita K, Hattori T, Kitajima H, Nakai K, Nishiuchi S, Nakata M, Teramukai S, Shiraishi H, Matoba S. The impact of home electrocardiograph measurement rate on the detection of atrial fibrillation recurrence after ablation: A prospective multicenter observational study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2023 Jan 19;44:101177.

OMRON



OMRON Complete 2 in 1 Misuratore di pressione ed ECG

Ipertensione e fibrillazione atriale.
Raccomanda lo screening
domiciliare per ridurre
il rischio di ictus

Riduci il rischio di ictus consigliando
ai pazienti di monitorare la pressione
arteriosa insieme all'ECG



CONSENSUS EDITORIALE

Prediabete, Monitoraggio e fotografia clinica

Silvia Ballerini¹, Sara Giannetti², Vanessa Guerri³, Cosimo Pacella³, Paolo Pedicelli³, Andrea Salvetti^{2,3}, Francesca Sbrulli³,
Giorgio Serinelli⁴, Lorenzo Sorrentini³, Gianmarco Straticò³

* *Responsabile scientifico*

¹ *Medico di Medicina Generale (MMG) convenzionato a Manciano*

² *Medico in formazione, Roma*

³ *MMG convenzionato a Grosseto*

⁴ *Medico di Assistenza Primaria a Grosseto*

Il prediabete rappresenta una condizione ad alto rischio di progressione verso il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e di sviluppo di complicanze cardiovascolari. Questo studio clinico ha valutato l'efficacia di un nutraceutico a base di *Ilex paraguariensis*, *Morus alba* e cromo picolinato in una coorte di 85 pazienti con glicemia a digiuno alterata (IFG). I risultati hanno evidenziato significativi miglioramenti del profilo glicemico, lipidico e infiammatorio, suggerendo che questa supplementazione possa rappresentare un'efficace strategia complementare alle modifiche dello stile di vita nella gestione dei pazienti a rischio di progressione verso il T2DM. Ulteriori studi, sono auspicabili per confermare questi risultati, valutando anche gli effetti a lungo termine su una popolazione più ampia e diversificata.

Introduzione

Il prediabete è una condizione caratterizzata da iperglicemia non diagnostica per diabete, definita come disglycemia, associata ad un rischio > 70% di sviluppare diabete mellito di tipo 2 e malattie cardiovascolari (1,2). Si tratta di uno stato che coinvolge un'alterazione progressiva e persistente del metabolismo del glucosio, che determina un aumento della produzione epatica di glucosio a digiuno (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 un maggior rilascio di acidi grassi nel sangue da parte del tessuto adiposo (3). La risposta compensatoria delle β -cellule pancreatiche inizialmente riesce a bilanciare questa condizione, ma col tempo diventa inefficace, portando a un insufficiente rilascio di insulina. Si osservano, di conseguenza, alterazioni della glicemia postprandiale, ma con il peggiorare della funzione delle β -cellule, anche il livello della glicemia a digiuno aumenta, esacerbando i rischi di complicanze micro- e macro-vascolari

come retinopatia, neuropatia, nefropatia, ictus e infarto (4). La diagnosi di prediabete si basa su criteri specifici, tra cui glicemia a digiuno (IFG) tra 100 e 125 mg/dl, ridotta tolleranza al glucosio (IGT) definita come glicemia a due ore dal test di tolleranza al glucosio orale (OGTT) tra 140 e 199 mg/dl o valori di emoglobina glicata (HbA1c) tra 39 e 47 mmol/mol. Inoltre, l'*American Diabetes Association* (ADA) suggerisce di effettuare controlli di routine per disglycemia a tutti i soggetti con più di 35 anni, anche in assenza di altri fattori predisponenti, poiché l'età è un importante fattore di rischio ed una diagnosi precoce permette di avviare interventi preventivi, riducendo il rischio di complicanze a lungo termine (5).

I dati epidemiologici evidenziano che il prediabete è una condizione estremamente diffusa. Negli Stati Uniti, interessa circa il 38% degli adulti (6), mentre in Europa coinvolge oltre 61 milioni di individui (7). In Italia, si stima che 2,6 milioni di persone, pari al 4,3% della popolazione, convivano con questa condizione, mentre un ulteriore

Si può ricorrere a integratori nutraceutici, che rappresentano un'opzione complementare alle modifiche dello stile di vita. Un esempio promettente è rappresentato da composti a base di *Ilex paraguariensis* (10), *Morus alba* (11) e cromo picolinato (12) (Glicoset®), che agiscono positivamente grazie alle loro proprietà antiossidanti e regolatorie sul metabolismo dei lipidi.

1,6% potrebbe avere diabete non ancora diagnosticato (8). Le strategie di gestione del prediabete si concentrano principalmente su modifiche dello stile di vita. Queste includono un'alimentazione bilanciata, basata su cibi ricchi di fibre e poveri di grassi saturi e zuccheri, insieme a una regolare attività fisica di almeno 30 minuti al giorno (9). In aggiunta, si può ricorrere a integratori nutraceutici, che rappresentano un'opzione complementare alle modifiche dello stile di vita. Un esempio promettente è rappresentato da composti a base di *Ilex paraguariensis* (10), *Morus alba* (11) e cromo picolinato (12) (Glicoset®), che agiscono positivamente grazie alle loro proprietà antiossidanti e regolatorie sul metabolismo dei lipidi. Uno degli aspetti più critici nella gestione del prediabete è la difficoltà di valutare l'efficacia delle terapie, poiché questa condizione è spesso asintomatica. È quindi importante adottare indicatori di prevenzione, come il miglioramento del profilo lipidico.

In questo contesto, l'obiettivo del presente studio clinico non controllato non randomizzato è stato valutare l'effetto del nutraceutico Glicoset® nel migliorare lo stato glicemico e il profilo lipidico nei soggetti con IFG (glicemia a digiuno compromessa) o IGT (ridotta tolleranza al glucosio), a uno, tre e sei mesi di supplementazione. Lo studio mira a esaminare i benefici derivanti dall'intervento nutraceutico sul profilo cardiometabolico di questi pazienti, con particolare attenzione agli effetti sulla regolazione della glicemia e dei lipidi.

Metodi

Al fine di valutare l'effetto di Glicoset® nel controllo della glicemia e del metabolismo dei lipidi sono stati arruolati 85 pazienti di ambo i sessi, con età ≥ 35 anni, con glicemia a digiuno alterata compresa tra 100 e 125 mg/dL, con IFG diagnosticata tramite prelievo per glicemia a digiuno o con rilevazione con stick glicemico.

Ai soggetti idonei, identificati sulla base del loro profilo clinico, è stato prescritto il prodotto nutraceutico Glicoset®. Obiettivo primario dello studio è stato valutare l'effetto sulla regolazione della glicemia, valutando il livello della glicemia a digiuno (mg/dL) e della HbA1c (%) al T1 (1 mese), T2 (3 mesi) e al T3 (6 mesi), e i livelli di uricemia (mg/dL) e PCR

(mg/dL) al T2 (3 mesi). In aggiunta, è stato analizzato il miglioramento del profilo lipidico valutando il livello di colesterolo totale (mg/dL), C-LDL (mg/dL), e trigliceridi (mg/dL) fino a 3 mesi (T2).

L'analisi statistica dei risultati è stata condotta utilizzando un t-test a due code con il software GraphPad Prism 6.0e.

Risultati

In Tabella 1 sono descritte le caratteristiche demografiche e cliniche di base della popolazione. Gli individui arruolati nella valutazione presentano un'età media di 59,47±11,26 anni. La distribuzione di genere risulta equamente rappresentata, con il 48,2% degli individui di sesso maschile (41/85) e il 51,8% di sesso femminile (44/85). Il 29,4% dei partecipanti (25/85) ha dichiarato di essere fumatore, mentre il 70,6% (60/85) ha riportato di non fumare. Inoltre, è stata rilevata una significativa presenza di familiarità di primo grado per alcune patologie croniche. Nello specifico, la percentuale di partecipanti con una familiarità di primo grado per ipertensione arteriosa è rilevante, pari al 71,8% (61/85). In aggiunta, il 51,8% (44/85) ha riferito una familiarità per il diabete, mentre il 38,8% dei soggetti (33/85) ha dichiarato una familiarità di primo grado sindrome metabolica o iperuricemia (Tabella 1).

Dati demografici degli individui arruolati nella valutazione di Glicoset®

	N=85
Sesso (M/F)	41/44
Età (anni, media±DS)	59,47±11,26
BMI (Kg/m²)*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 16,6-18,4: 1/85 (0,85%) ▪ 18,5-24,9: 21/85 (17,85%) ▪ 25-30: 47/85 (39,95%) ▪ 30,1-34,9: 11/85 (9,35%) ▪ 35-40: 4/85 (3,4%) ▪ >40: 1/85 (0,85%)
Abitudine tabagica (Y/N)	25/60
Familiarità I grado per	61/24
Ipertensione arteriosa (Y/N)	44/41
Familiarità I grado per sindrome metabolica/ iperuricemia (Y/N)	33/52

Abbreviazioni: N, numero totale di pazienti; M, maschile; F, femminile, DS, deviazione standard; Y, yes; N, no

*Sottopeso (16,6-18,4); Normopeso (18,5-24,9); Sovrappeso (25-30); Obesità grado I (30,1-34,9); Obesità grado II (35-40) Obesità grado III (>40)

TABELLA 1

Nel corso della valutazione, sono stati osservati cambiamenti significativi in diversi parametri metabolici e infiammatori, mentre i valori antropometrici si sono mantenuti stabili. Il peso corporeo e l'indice di massa corporea (BMI) non hanno mostrato variazioni significative dopo 1 mese (T1), 3 mesi (T2) e 6 mesi (T3) dall'inizio della supplementazione con Glicoset® (Tabella 2). Tuttavia, la rilevazione della glicemia a digiuno ha evidenziato un calo progressivo e altamente significativo, passando da $113,4 \pm 10,73$ mg/dL al T0 a $102,8 \pm 16,37$ mg/dL al T3 ($p < 0,0001$) (Tabella 2 e Figura 1A). Anche il livello di HbA1c, indicatore del controllo glicemico a lungo termine, è diminuito significativamente già al T1 ($p = 0,0003$) e ulteriormente al T3 ($p = 0,0011$) (Tabella 2 e Figura 1B). Parallelamente, i livelli di colesterolo totale e di C-LDL hanno mostrato riduzioni significative al T2 ($p = 0,0052$ e $p = 0,0013$, rispettivamente) (Tabella 2 e Figura 2A-2B). Al contrario, non è stata rilevata una variazione significativa dei livelli di trigliceridi e uricemia nel tempo (Tabella 2). Infine, si è osservata una riduzione significativa dei livelli di PCR, marker di infiammazione sistemica al T2 ($p = 0,0293$) (Tabella 2).

Discussione e conclusione

I risultati dello studio clinico presentato confermano l'effetto del nutraceutico Glicoset® nel migliorare il profilo metabolico e infiammatorio di soggetti con disglicemia. Sebbene i parametri antropometrici, quali peso corporeo e BMI, non abbiano mostrato variazioni significative, l'intervento nutraceutico ha determinato cambiamenti rilevanti nei parametri glicemici, lipidici e infiammatori.

La riduzione significativa della glicemia a digiuno già al primo mese di trattamento e il progressivo miglioramento osservato fino al sesto mese sottolineano un effetto positivo sull'omeostasi glicemica. Parallelamente, la riduzione dei livelli di HbA1c, significativa sia a breve termine che a medio-lungo termine conferma un miglioramento del controllo glicemico nel tempo. Questi risultati evidenziano un impatto positivo della supplementazione sul metabolismo glucidico, che potrebbe contribuire a prevenire la progressione verso il diabete mellito di tipo 2. Dati in letteratura sostengono tali evidenze. Infatti, è stato dimostrato come l'estratto di foglie di *Ilex paraguariensis*, con il 2% di 1-deossinojirimicina (DNJ), supporti il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 2 trattati con farmaci ipoglicemizzanti (12). Inoltre, è stata riportata la significativa riduzione del livello di glicemia a digiuno in pazienti con diabete di tipo 2, e del livello di HbA1c in individui prediabetici (13). Anche la somministrazione di foglie di *Morus alba*, contenente DNJ, fenoli, e flavonoidi, si è dimostrata in grado di ridurre significativamente sia il livello di glucosio a digiuno che postprandiale in soggetti affetti da

diabete di tipo 2 (14). In aggiunta, il trattamento con *Morus alba* è stata in grado di provocare la significativa riduzione del livello di glucosio a digiuno e di HbA1c in pazienti obesi in stato prediabetico (15).

I benefici osservati nel profilo lipidico, in particolare la riduzione del colesterolo totale e del C-LDL a T1 rappresentano un effetto rilevante, suggerendo un impatto positivo sulla salute cardiovascolare, in quanto il miglioramento di questi parametri è associato a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. La mancata variazione significativa dei trigliceridi potrebbe riflettere una minor sensibilità di questo parametro all'intervento nutraceutico specifico. Il cromo piccolinato, presente nella formulazione di Glicoset®, aumenta la traslocazione insulino-dipendente dei trasportatori dal citoplasma alla membrana cellulare e, di conseguenza, l'avvio del trasporto attivo di glucosio nelle cellule, promuovendo la tolleranza al glucosio e diminuendo il livello di colesterolo totale (16). Infatti, è stato dimostrato il suo effetto nel ridurre in maniera significativa sia i livelli di colesterolo totale, trigliceridi, e C-LDL in pazienti con diabete di tipo 2, che i livelli di HbA1c e glucosio (11).

La significativa riduzione dei livelli di PCR a T1 è indicativa di un effetto benefico dell'intervento sulla modulazione dell'infiammazione, suggerendo un effetto benefico di Glicoset® sulla modulazione dell'infiammazione sistemica, contribuendo potenzialmente alla prevenzione di complicanze cardiovascolari e metaboliche associate alla disglicemia (17-20).

Inoltre, l'assenza di effetti significativi sul peso corporeo e sul BMI potrebbe riflettere la specificità del trattamento, che sembra agire prevalentemente attraverso il miglioramento del metabolismo glucidico e lipidico piuttosto che sul bilancio energetico complessivo.

I risultati di questa valutazione sono supportati da ulteriori studi che hanno evidenziato l'efficacia di Glicoset® nel migliorare il controllo glicemico e lipidico nei pazienti con disglicemia. In uno studio randomizzato su 148 pazienti (non in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti) hanno dimostrato come la supplementazione di tre mesi con Glicoset® riduca significativamente glicemia a digiuno, glicemia postprandiale e HbA1c, riportando ad uno stato euglicemico nel 25% dei partecipanti. Successivamente, uno studio di follow-up di 12 mesi effettuato su 186 pazienti che ha confrontato un gruppo trattato con dieta + Glicoset® (1.000 mg/die) e un gruppo di controllo, ha confermato significativi benefici su glicemia, HbA1c, Homa-IR, colesterolo totale, C-LDL e trigliceridi (11,21).

In conclusione, lo studio mostra che Glicoset® rappresenta una strategia efficace e ben tollerata per migliorare il controllo glicemico e lipidico in soggetti con disglicemia, offrendo un approccio alternativo o complementare alle modifiche

Effetto di Glicoset® sui parametri fisici e metabolici considerati nella valutazione

	T0	T1	T2	T3
Peso (Kg)	79,34±13,24	79,38±13,75	78,65±14,02	80,44±12,50
BMI (kg/m²)	27,49±4,683	27,14±5,864	27,495±4,164	27,45±4,114
Glicemia a digiuno(mg/dL)	113,4±10,73	107,6±10,69	104,9±11,88	102,8±16,37****
HbA1c (%)	6,526±4,016	5,916±0,3297***	5,959±0,3804	5,817±0,4731**
Colesterolo Totale (mg/dL)	204,8±39,44		196,4±33,90 **#	
C-LDL (mg/dL)	127,7±34,98		119,5±30,56**§	
Trigliceridi (mg/dL)	120,8±49,00		124,8±46,19	
Uricemia (mg/dL)	6,069±3,644		5,520±1,249	
PCR (mg/L)	2,507±4,912		2,094±3,956*	

Abbreviazioni: BMI, *Body Mass Index*; HbA1c, emoglobina glicata; C-LDL, *low-density lipoprotein cholesterol*; PCR, proteina C reattiva.

**** p<0,0001; *** p=0,0003; **# p=0,0052; **§ p=0,0013; ** p=0,0011; *p=0,0293

TABELLA 2

Efficacia significativa della somministrazione di Glicoset® sui parametri glucidici oggetto della valutazione. (A) Glicemia a digiuno (T3, p<0,0001); (B) HbA1c (T1, p=0,0003; T3, p=0,0011)

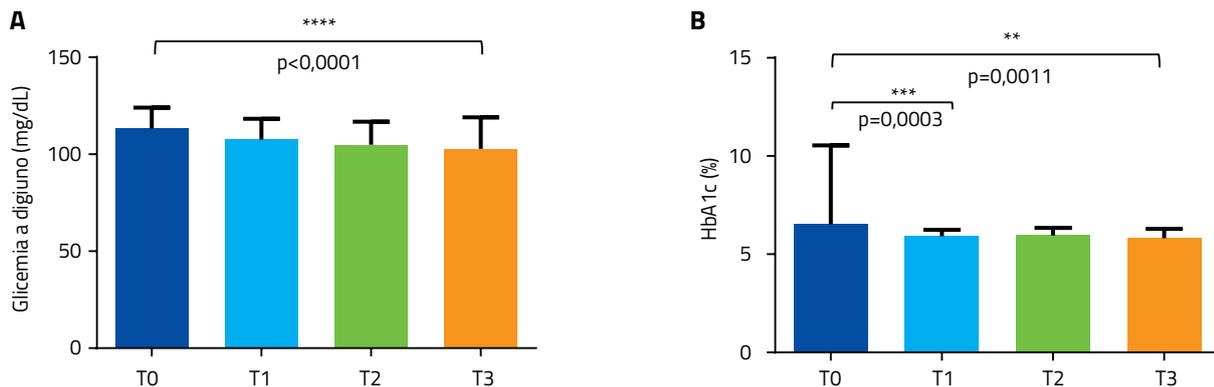


FIGURA 1

Efficacia significativa della somministrazione di Glicoset® sui parametri lipidici oggetto della valutazione. (A) colesterolo totale (T2, p=0,0052); (B) C-LDL (T2, p=0,0013)

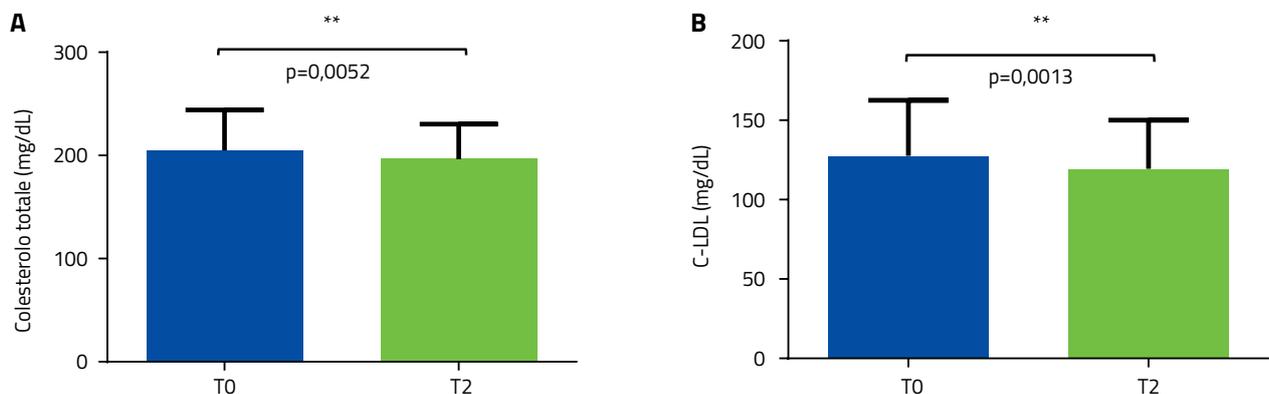


FIGURA 2

dello stile di vita per la prevenzione del diabete mellito di tipo 2 e delle complicanze cardiovascolari. Ulteriori studi, saranno utili per confermare questi risultati e per approfondi-

dire il meccanismo d'azione del nutraceutico, valutando anche gli effetti a lungo termine su una popolazione più ampia e diversificata.

Bibliografia

1. 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;370:m2297.
2. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012 Jun 16;379(9833):2279–90.
3. Ferrannini E, Gastaldelli A, Iozzo P. Pathophysiology of prediabetes. *Med Clin North Am*. 2011 Mar;95(2):327–39, vii–viii.
4. Lamprou S, Koletsos N, Mintziori G, Anyfanti P, Trakatlis C, Kotsis V, et al. Microvascular and Endothelial Dysfunction in Prediabetes. *Life (Basel)*. 2023 Feb 25;13(3):644.
5. 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.
6. 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):1021–9.
7. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. *IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition* [Internet]. [cited 2022 Dec 2]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
8. Il diabete in Italia. Anni 2000–2016 – Istat [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://www.istat.it/comunicato-stampa/il-diabete-in-italia-anni-2000-2016/>
9. Gorodeski Baskin R, Alfakara D. Root Cause for Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Can Lifestyle and Nutrition Be the Answer for Remission. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023 Mar;52(1):13–25.
10. 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.
11. 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 (Basel)*. 2021 Jul 18;11(7):709.
12. Klein GA, Stefanuto A, Boaventura BCB, de Moraes 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.
13. Boaventura BCB, Di Pietro PF, Klein GA, Stefanuto A, de Moraes EC, de Andrade F, et al. Antioxidant potential of mate tea (*Ilex paraguariensis*) in type 2 diabetic mellitus and pre-diabetic individuals. *Journal of Functional Foods*. 2013 Jul 1;5(3):1057–64.
14. Banu S, Jabir NR, Manjunath NC, Khan MS, Ashraf GM, Kamal MA, et al. Reduction of post-prandial hyperglycemia by mulberry tea in type-2 diabetes patients. *Saudi J Biol Sci*. 2015 Jan;22(1):32–6.
15. Thaipitakwong T, Supasynhd O, Rasmi Y, Aramwit P. A randomized controlled study of dose-finding, efficacy, and safety of mulberry leaves on glycemic profiles in obese persons with borderline diabetes. *Complement Ther Med*. 2020 Mar;49:102292.
16. Chen G, Liu P, Pattar GR, Tackett L, Bhonagiri P, Strawbridge AB, et al. Chromium activates glucose transporter 4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol-dependent mechanism. *Mol Endocrinol*. 2006 Apr;20(4):857–70.
17. Sun DK, Zhang N, Liu Y, Qiu JC, Tse G, Li GP, et al. Dysglycemia and arrhythmias. *World J Diabetes*. 2023 Aug 15;14(8):1163–77.
18. Gerstein HC. Dysglycemia and cardiovascular risk in the general population. *Circulation*. 2009 Feb 17;119(6):773–5.
19. Anwar SD, Foster C, Ashraf A. Lipid Disorders and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2023 Sep 1;52(3):445–57.
20. Duan D, Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB. Screening for Diabetes and Prediabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Sep;50(3):369–85.
21. 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 Apr 26;11(4):319–24.

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.⁽¹⁾



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

Il valore di una scelta di qualità

Preterax
perindopril arginina / indapamide

COVERLAM
perindopril / amlodipina

TRIPLIAM[®]
perindopril / indapamide / amlodipina

TERAXANS
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE

COSYREL[®]
Bisoprololo fumarato | Perindopril arginina

TRIVERAM[®]
ATORVASTATINA PERINDOPRIL AMLODIPINA

Cholecomb
rosuvastatina/ezetimibe

Dyslizet
ezetimibe

REGIME DI FORNITURA: Medicinali soggetti a prescrizione medica [RR]. **CLASSE:** A. TRIVERAM, CHOLECOMB, DYSLIZET con Nota 13.

PREZZO AL PUBBLICO: COSYREL bisoprololo fumarato 5mg/perindopril arginina 5mg: €10,48; COSYREL bisoprololo fumarato 10mg/perindopril arginina 10mg: €10,89; COSYREL bisoprololo fumarato 10mg/perindopril arginina 10mg: €10,89. COVERLAM perindopril 5mg/amlodipina 5mg: €15,15; COVERLAM perindopril 5mg/amlodipina 10mg: €15,15; COVERLAM perindopril 10mg/amlodipina 5mg: €15,70; COVERLAM perindopril 10mg/amlodipina 10mg: €17,41. PRETERAX perindopril arginina 2,5mg/indapamide 0,625mg: €16,50; PRETERAX perindopril arginina 5mg/indapamide 1,25mg: €16,50. TERAXANS perindopril 10mg/indapamide 2,5mg: €15,59. TRIPLIAM perindopril 5mg/indapamide 1,25mg/amlodipina 5mg: €13,36; TRIPLIAM perindopril 5mg/indapamide 1,25mg/amlodipina 10mg: €13,36; TRIPLIAM perindopril 10mg/indapamide 2,5mg/amlodipina 5mg €13,03; TRIPLIAM perindopril 10mg/indapamide 2,5mg/amlodipina 10mg: €13,84. TRIVERAM atorvastatina 20mg/perindopril 5mg/amlodipina 5mg: €13,58; TRIVERAM atorvastatina 20mg/perindopril 10mg/amlodipina 5mg: €13,98; TRIVERAM atorvastatina 10mg/perindopril 5mg/amlodipina 5mg: €13,58; TRIVERAM atorvastatina 20mg/perindopril 10mg/amlodipina 10mg: €15,20; TRIVERAM atorvastatina 40mg/perindopril 10mg/amlodipina 10mg: €15,20. CHOLECOMB rosuvastatina 5mg/ezetimibe 10mg capsule rigide: €16,04; CHOLECOMB rosuvastatina 10 mg/ezetimibe 10mg capsule rigide: €18,14; CHOLECOMB rosuvastatina 20 mg/ezetimibe 10mg capsule rigide: €18,14. DYSLIZET ezetimibe 10mg compresse: €23,44.

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO [PRETERAX, COVERLAM, TRIPLIAM, COSYREL, TRIVERAM]: Les Laboratoires Servier.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO [TERAXANS]: I.F.B. Stroder S.r.l.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO [CHOLECOMB]: Proterapia Hungary Ltd.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO [DYSLIZET]: Egis Pharmaceuticals PLC

RCP