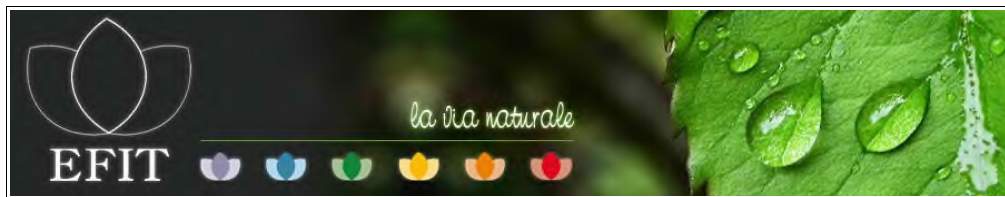




**Istituto Nazionale Medico Antropologico**



**Centro Studi Id'O**



## **Ipercolesterolemia e trattamenti dietetico-naturali: studio a tre braccia.**

Autori: **Carlo Di Stanislao, Leonardo Paoluzzi<sup>1</sup>, Tiziana D'Onofrio<sup>2</sup>**

### **Premessa**

Il colesterolo è una sostanza grassa<sup>3</sup> necessaria al corretto funzionamento dell'organismo: partecipa infatti alla sintesi di alcuni ormoni e della vitamina D ed è un costituente delle membrane delle cellule.

Prodotto dal fegato, può anche essere introdotto con la dieta: è contenuto, per esempio, nei cibi ricchi di grassi animali, come carne, burro, salumi, formaggi, tuorlo dell'uovo, fegato.

È invece assente in frutta, verdura e cereali.

Il trasporto del colesterolo attraverso il sangue è affidato a una classe particolare di particelle, quella delle lipoproteine.

Esistono quattro tipi di lipoproteine, classificate in base alla densità, che è inversamente proporzionale alla quantità di colesterolo presente.

Le più importanti per la prevenzione cardiovascolare sono<sup>1</sup>:

1. LDL, o lipoproteine a bassa densità: trasportano il colesterolo sintetizzato dal fegato alle cellule del corpo
2. HDL, o lipoproteine ad alta densità: rimuovono il colesterolo in eccesso dai diversi tessuti e lo trasportano nuovamente al fegato, che poi provvede a eliminarlo.

<sup>1</sup> Presidente dell'Associazione INAMA, Direttore della Libera Università MeNaBi e della Rivista TMA.

E-mail: [paoluzzi47@interfree.it](mailto:paoluzzi47@interfree.it)

<sup>2</sup>Medico Nutrizionista, Specialista in Ostetricia e Ginecologia e in Igiene e Medicina Preventiva, Dirigente Medico ASL 03 Teramo. E-mail: [tiziana.donofrio@aslteramo.it](mailto:tiziana.donofrio@aslteramo.it)

<sup>3</sup> Costituita da quattro anelli di atomi di carbonio e una coda alifatica, oltre a eventuali gruppi funzionali.

La struttura policiclica di base prende il nome di *ciclopentano peridrofenantrene*.

La parola *colesterolo* proviene dal greco *chole* (bile) e *stereos* (solido), ma è stato utilizzato per la prima volta nel 1894.

La desinenza -olo deriva dal fatto che sul C3 del primo anello di carbonio è presente un radicale idrossile (OH) tipico degli alcoli alifatici.

Si parla di ipercolesterolemia quando il colesterolo totale (LDL più HDL) è troppo alto.

Valori desiderabili sono considerati i seguenti:

1. colesterolo totale: fino a 200 mg/dl
2. colesterolo LDL: fino a 100 mg/dl
3. colesterolo HDL: non inferiore a 50 mg/dl.

Esistono diversi fattori di rischio che possono contribuire all'ipercolesterolemia, tra cui dieta, sovrappeso e obesità, mancanza di attività fisica, ma anche la concomitanza di malattie metaboliche come il diabete. Anche il fumo può danneggiare i vasi sanguigni e accelerare il processo di indurimento delle arterie. Inoltre, il livello di colesterolo LDL tende ad aumentare con l'età, soprattutto fra le donne. Ci sono poi degli individui geneticamente predisposti a sviluppare ipercolesterolemia e che possono quindi sviluppare aterosclerosi e problemi cardiaci fin da giovani. Questa condizione è nota come ipercolesterolemia ereditaria ed è associata a una serie di mutazioni a carico del gene del recettore delle LDL, che si trova sul cromosoma 19. La malattia è caratterizzata da alti livelli ematici di colesterolo totale e di colesterolo LDL (ma non di trigliceridi), con gravità variabile a seconda del numero di mutazioni. Nella forma omozigote si manifesta in modo grave fin dall'infanzia: si formano placche (xantomi) all'interno della pelle su gomiti, ginocchia e natiche, ma anche depositi di colesterolo nella pelle, nei tendini e intorno alla cornea dell'occhio (archi cornei). Inoltre, i valori di colesterolo totale sono compresi tra 600 e 1200 mg/dL<sup>ii</sup>. I soggetti eterozigoti hanno invece manifestazioni più lievi, spesso poco evidenti durante l'infanzia. I problemi a carico dell'apparato cardiovascolare cominciano in genere verso i 35-40 anni negli uomini e verso i 45-55 anni fra le donne. Sebbene la grande maggioranza degli studi abbia dimostrato che la riduzione della colesterolemia si accompagna alla diminuzione degli eventi ischemici cardiaci (fatali + non fatali), fra tutti gli studi condotti prima del 1994 (anno della pubblicazione dello studio *4 S*, primo grande trial con statine), soltanto in due studi di prevenzione secondaria si è avuta una riduzione significativa della mortalità per cardiopatia ischemica (*Newcastle Study*, con clofibrato, 1971; *Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study*, studio in aperto con clofibrato più acido nicotinico, 1988) ed in uno solo si è ridotta in modo significativo la mortalità totale (*Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study*, 1988).

Per una corretta interpretazione dei risultati dei trials clinici, è però opportuno considerare che<sup>iii</sup>:

1. la mortalità per cardiopatia ischemica in soggetti non coronaropatici (come nel caso della prevenzione primaria) rappresenta il 50% della mortalità totale, mentre in quelli coronaropatici ne costituisce l'80%
2. la riduzione della colesterolemia totale con farmaci diversi dalle statine è relativamente modesta, circa il 10%
3. nei gruppi trattati, la riduzione assoluta (rischio assoluto) della mortalità cardiovascolare è di pochi punti percentuali, anche se in termini di riduzione relativa (rischio relativo) la percentuale può superare il 20-30 %
4. nei pazienti trattati con terapie diverse dalle statine l'impatto della mortalità non-coronarica sulla mortalità totale risulta avere un peso maggiore, a causa della relativamente modesta riduzione della mortalità coronarica.

I risultati degli studi clinici condotti in quest'ultimo decennio con le statine hanno definitivamente dimostrato che la riduzione farmacologica della colesterolemia determina una diminuzione degli eventi ischemici e (nel caso del *4S*, del *WOSCOP* ( $p=0.051$ ), del *LIPID* e dell'*HPS*) un aumento della sopravvivenza rispetto ai soggetti non trattati, confermando così l'importanza della colesterolemia quale fattore di rischio cardiovascolare.

Gli studi clinici, disegnati con lo scopo di valutare gli effetti del colesterolo della dieta sulla colesterolemia, hanno rilevato che esiste un rapporto positivo tra contenuto in colesterolo della dieta e aumento della colesterolemia.

Una recente meta-analisi di questi trias (D. J. McNamara, *Journal of the American College of Nutrition*, 540S-548S, 2000), comprendente 167 studi dal 1960 al 1999, per complessivi 3519 individui, ha stabilito che per ogni 100 mg di colesterolo dietetico giornaliero si verifica un aumento medio di 2,2 mg/dl della colesterolemia.

Soltanto quando l'introito di colesterolo diviene particolarmente elevato (oltre 1200 mg giornalieri), l'incremento della colesterolemia rallenta progressivamente, probabilmente come

conseguenza della progressiva saturazione dei meccanismi di assorbimento intestinale di colesterolo.

Né il contenuto in grassi della dieta né il tipo di grassi assunti sembrano, invece, influenzare l'aumento della colesterolemia per ogni 100 mg di contenuto in colesterolo della dieta.

È stato stimato che il 15-25% della popolazione ha una risposta esaltata al colesterolo dietetico, mentre la restante parte mostra una risposta attenuata, con una differenza tra i due gruppi di circa il 300%. L'efficienza dei meccanismi di feedback, che regolano il metabolismo del colesterolo, è probabilmente la responsabile delle variazioni individuali delle risposte al colesterolo dietetico.

Come accennato sopra, i risultati a 25 anni del *Seven Countries Study* hanno evidenziato che il contenuto in acidi grassi saturi della dieta era fortemente correlato alla mortalità per cardiopatia ischemica, così come lo erano, in minor grado, gli acidi grassi trans-monoinsaturi e il colesterolo della dieta.

Poiché l'incidenza della mortalità per cardiopatia ischemica, a parità di colesterolemia, presentava notevoli differenze fra le diverse popolazioni, è stato ipotizzato che la relazione tra dieta e colesterolo spieghi solo in parte gli effetti della dieta sulla mortalità coronarica.

Infatti, è probabile che ad un dato valore di colesterolemia totale corrispondano differenti livelli di LDL ossidate (le vere responsabili dell'aterosclerosi) e che differenze qualitative e quantitative nella composizione della dieta potrebbero avere notevole influenza sul grado di ossidazione delle LDL (es. le vitamine antiossidanti C, E e beta-carotene oppure i flavonoidi).

La dieta mediterranea e quella giapponese, a basso contenuto di grassi saturi e ricche di antiossidanti e grassi insaturi, oltre ad un effetto diretto sui livelli delle LDL, potrebbero avere azioni favorevoli sia sull'ossidazione delle LDL che sulla trombogenesi. Naturalmente, oltre alla dieta, altri fattori, ambientali e genetici, hanno probabilmente un ruolo nel creare le differenze di mortalità coronarica tra le varie popolazioni.

A queste considerazioni va ricondotto il cosiddetto "paradosso francese"<sup>iv</sup>. Diversi studiosi hanno evidenziato la relativamente bassa incidenza di cardiopatia ischemica in Francia rispetto ad altri paesi industrializzati, con simile introito dietetico di grassi saturi e colesterolo.

Questo apparente contrasto è stato definito il "paradosso francese"<sup>iv</sup> (anche se può essere rilevato in altri paesi). Sebbene non si abbia certezza sulle cause di tale discrepanza, sono state chiamate in causa abitudini dietetiche, quali il consumo di vegetali e di vino in quantità moderate<sup>vi</sup>.

Sembra, inoltre, che la colesterolemia aumenti con l'aumentare dei tipici ormoni di stress: adrenalina, noradrenalina e cortisolo.

Pare che il cortisolo promuova la lipolisi (il che aumenta la trigliceridemia) e nel medesimo tempo inibisca l'elaborazione di LDL da parte del fegato (il che fa aumentare la colesterolemia e peggiora la relazione HDL/LDL)<sup>vii</sup>. Questa relazione è stata ripetutamente confermata da altri AA<sup>viii</sup>. Pertanto, secondo vari studiosi, la dieta, oltre avere poca incidenza sul livello di LDL è antiterapeutica, perché un cambiamento dietetico di solito è parecchio stressante (come ogni modifica di abitudini).

Le forme genetiche e le espressioni più gravi abbisognano di dieta più terapia con statine<sup>ix</sup>.

Poiché le statine sono ricche di effetti indesiderati (fra cui epatosi e ramiomilisi), si è pensato a vari sostituti.

Nel naturale, grande enfasi è stato dato di recente all'impiego di Fitosterine (sitosterolo, fitosteroli). Queste sono sostanze lipidiche vegetali, strutturalmente simili al colesterolo animale. Si trovano in leguminacee (soia), grano e nocispecie e in dosi rilevanti nei loro olii pressati a freddo. L'industria alimentare li usa in grande stile (specialmente olio di soia) in margarine e grassi industriali per pasti prefabbricati con l'indicazione "senza colesterolo" per la loro clientela salutistica e vegetariana.

Questo fatto è sorprendente perché è contro la legislazione alimentare della maggioranza di Stati industrializzati, perché<sup>x xi</sup>:

1. in malattie genetiche che biosintetizzano fitosterine al posto di colesterolo la sopravvivenza è ridotta;
2. si usa il sitosterolo come medicamento per prostataipertrofia;
3. sitosteroli in dosi rilevanti aumentano notevolmente le malattie coronarie.

Per chiarezza e completezza va detto che, malauguratamente, il termine "ipercolesterolemia" viene spesso usato ambigualmente (nelle nazioni benestanti) per indicare un valore di colesterolo aumentato.

Partendo dalla discutibile deduzione

*colesterolo => aterogenesi => infarto coronario*

viene fatta la deduzione inversa

prevenzione infarto coronario => prevenzione dell'aterogenesi => cura della colesterolemia elevata

(scientificamente un peccato mortale).

Risulta un comportamento (non *lege artis medicae*) che si concentra esclusivamente sulla colesterolemia e non affronta più il discorso dell'aterogenesi e dei tanti fattori rischio coinvolti, talvolta fatale per il paziente.

L'ipotesi di un nesso tra colesterolemia e malattie aterogene (arteriosclerosi, infarti cardiaci) e la susseguente deduzione inversa hanno portato a una campagna di prevenzione che non ha paragone nella medicina umana delle nazioni industrializzate.

Dopo tanti anni si può ormai fare un bilancio, ed è deludente: una sventata morte cardiovascolare per terapia anticolesterolica costa (in Svizzera) circa 200.000 sFr.

Le statistiche parlano chiaro: sono state osservate 1.000 persone con colesterolemia alta tra i 50 e 60 anni per 10 anni (secondo criteri clinici), metà era trattata con le solite statine, che abbassano la colesterolemia a valori ritenuti normali, l'altra metà non era trattata.

I risultati erano i seguenti:

- Hanno subito una malattia cardiovascolare:
  - tra i non medicati 114 per mille;
  - tra i medicati 80 per mille;
  - malattie evitate 34 per mille in 10 anni.

I costi tra visite mediche, controlli e trattamenti sono stati circa 7.000.000 di franchi svizzeri (7.000 pro capite). Ripartito su 34 scampate malattie, il costo è stato di circa 200.000 Fr. per avvenimento impedito.

Per paragone, il trattamento di un infarto cardiaco (evento non impedito) costa da 20.000 a 30.000 franchi svizzeri<sup>xii</sup>.

In contrasto con la precedente teoria, secondo cui era l'accrescersi della placca aterosclerotica sull'intima a produrre ischemia, ora si sa che il vaso si rimodella: la parete si estroflette affinché il lume si mantenga il più possibile libero ed entro certi limiti una riduzione del flusso si verifica solo in condizioni di aumentata richiesta.

Il pericolo non sta perciò tanto nell'aumento di volume, quanto nella destabilizzazione della placca, che si frammenta, liberando sostanze trombogeniche. La placca instabile (la cui evoluzione sfavorevole è più probabile in soggetti giovani) è spesso piccola, ma con un nucleo ricco di monociti che hanno conglobato le molecole di LDL ossidate (cellule schiumose) e da cellule infiammatorie che rilasciano una metalloproteinasi (MMP-9) che distrugge la matrice proteica della capsula fibrosa, rendendola più suscettibile alla rottura.

Se, in realtà, è ormai stabilito che gli inibitori del HMG CoA riducono del 30 per cento il rischio relativo di eventi coronarici maggiori, la comprensione della modalità del beneficio è ancora in via di precisazione; accanto alla teoria causale, secondo la quale l'azione di abbassamento dei lipidi è determinante, esiste una teoria non causale, che individua il meccanismo protettivo soprattutto nei cosiddetti effetti pleiotropici delle statine<sup>xiii</sup>.

Quest'ultimo punto di vista, attualmente accreditato dalle ricerche internazionali, sposta le indicazioni di questa famiglia di farmaci da agenti ipolipemizzanti ad agenti anti aterosclerotici.

È noto che, a livello dell'endotelio, l'ipercolesterolemia riduce la produzione di ossido nitrico (NO) e ne aumenta la degradazione; tuttavia, sia simvastatina sia pravastatina hanno dimostrato di incrementare l'NO endoteliale (in modelli sperimentali) e di proteggere dagli eventi ischemici (in osservazioni cliniche) con un meccanismo che non è associato al grado di abbassamento di LDL.

Tra l'altro, le statine ridurrebbero la produzione del MMP-9. Secondo l'AIFA<sup>xiv xv</sup> le statine (atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina) inibiscono in modo competitivo la 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasi, enzima coinvolto nella sintesi del colesterolo soprattutto nel fegato. Sono più efficaci di altri farmaci ipolipemizzanti nel ridurre i livelli di colesterolo LDL ma meno efficaci dei fibrati nel ridurre i livelli di trigliceridi.

Tuttavia, le statine riducono gli eventi cardiovascolari e la mortalità a essi associata a prescindere dai livelli iniziali di colesterolo. Le statine dovrebbero essere considerate per tutti i pazienti,

compresi gli anziani, con malattia cardiovascolare sintomatica come per esempio quelli affetti da coronaropatia, malattia occlusiva arteriosa (vasculopatia periferica, ictus non emorragico o attacco ischemico transitorio) o diabete mellito.

Nei pazienti con diabete mellito il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari dipende dal tempo intercorso dall'insorgenza del diabete, dalle complicanze, dall'età e da fattori di rischio concomitanti. La terapia con statine dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i pazienti con diabete mellito (tipo 1 e 2) di età superiore a 40 anni. Nei pazienti più giovani con diabete mellito il trattamento con le statine dovrebbe essere preso in considerazione se è presente un danno d'organo, uno scarso controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub> superiore al 9%), bassi livelli di colesterolo HDL, aumento della trigliceridemia, ipertensione o storia familiare di eventi cardiovascolari precoci. Le statine sono utilizzate anche per la prevenzione di eventi cardiovascolari nei pazienti asintomatici con rischio aumentato.

I soggetti con rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni del 20% o più traggono beneficio dal trattamento con le statine a prescindere dai livelli plasmatici di colesterolo e l'utilizzo di statine dovrebbe essere associato a cambiamenti dello stile di vita e ad altre misure che riducano il rischio di eventi cardiovascolari.

Il trattamento con statine dovrebbe essere preso in considerazione anche se il rapporto tra la concentrazione di colesterolo totale e colesterolo HDL è superiore a 6. eccessivo (non dovrebbero essere somministrate a pazienti con malattia epatica in atto).

Prima dell'inizio di un trattamento con statine si dovrebbe correggere un eventuale ipotiroidismo in modo adeguato).

Dovrebbero essere eseguiti test di funzionalità epatica prima del trattamento ed entro 1-3 mesi dall'inizio, poi ogni 6 mesi per un anno a meno che non compaiano segni o sintomi indicativi di epatotossicità.

Il trattamento deve essere sospeso se si ha un aumento persistente delle transaminasi sieriche 3 volte superiore rispetto ai valori di riferimento.

Le statine dovrebbero essere usate con cautela nei soggetti con fattori di rischio per miopatia e rabdomiolisi<sup>4</sup>.

I pazienti devono essere avvertiti di segnalare subito eventuali dolori muscolari inspiegati. Le statine dovrebbero essere evitate nella Porfiria anche se si ritiene che rosuvastatina sia sicura.

Questi farmaci, pertanto, sono indicati solo in caso di:

- ipercolesterolemia primaria,
- ipercolesterolemia familiare eterozigote,
- ipercolesterolemia familiare omozigote o dislipidemia combinata (mista) in pazienti che non hanno risposto adeguatamente alla dieta o ad altre misure appropriate;
- prevenzione di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2 (indicazione non specificata in Italia) che abbiano almeno un fattore di rischio addizionale per eventi cardiovascolari.

Il rischio di incorrere in un evento ischemico cardiaco o cerebrale non è quindi appannaggio solo di chi ha un colesterolo alto; la consapevolezza di questo dato ha di recente risvegliato l'interesse dei ricercatori per la proteina C reattiva, un marker infiammatorio la cui aumentata presenza nel siero avrebbe valore prognostico sfavorevole per la coronaropatia<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> Sono state riportate mialgia, miosite e miopatia; se la creatinasi è molto aumentata (più di 5 volte i limiti di riferimento) o se i sintomi muscolari sono gravi, o si sospetta miopatia, il trattamento dovrebbe essere sospeso. Nei pazienti ad alto rischio di effetti muscolari non si deve iniziare il trattamento con statine se la creatinasi è elevata. Vi è un aumento dell'incidenza di miopatia se le statine sono somministrate ad alte dosi o associate a un fibrato, ad acido nicotinic usato come ipolipemizzante o a immunosoppressori come la ciclosporina; nei pazienti che assumono questi farmaci è richiesto uno stretto controllo della funzionalità epatica e, se sintomatici, della creatinasi. E' stata anche descritta rabdomiolisi con insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria.

<sup>5</sup> La proteina C reattiva è presente in tracce nei soggetti sani (1 mg / L di concentrazione media), ma nella fase acuta delle infiammazioni o delle infezioni può superare i 400 mg / L. Gli attuali metodi di rilevazione quantitativa sono molto sensibili; si è visto che, in una popolazione asintomatica, le concentrazioni al terzo superiore della distribuzione delle medie (2,4 mg / L) segnalavano un rischio di futuro evento coronarico doppio rispetto a quelle del terzo più basso (1,0 mg / L), anche dopo aggiustamento per i fattori noti per aumentare la PCR (fumo di sigaretta, sovrappeso). Il tessuto adiposo è una riserva di interleuchina 6, il principale mediatore per la produzione di PCR, quindi l'aumento di questa proteina segnalerebbe uno stato infiammatorio pre aterosclerotico. E' però anche riconosciuto il ruolo della PCR nell'estensione del danno da infarto miocardico, via attivazione del complemento e induzione di rilascio di fattore tissutale pro coagulante (trombogenico) da parte dei macrofagi: la PCR, nell'assolvere i compiti cui è deputata contro le infezioni, sarebbe quindi anche un elemento di peggioramento del rischio cardiovascolare.

Le statine sono in grado di abbassare i livelli di PCR, facendo ipotizzare che il loro effetto protettivo cardiovascolare si espliciti mediante una soppressione dell'infiammazione.

Dal punto di vista pratico, se il numero di pazienti da trattare (NNT) è una misura dell'efficacia di una terapia preventiva (vedi il riquadro in basso in questa pagina), il dosaggio della PCR può essere un criterio aggiuntivo per indirizzare la prescrizione delle statine.

D'altra parte, l'incertezza sul meccanismo con cui diminuiscono la proteina C reattiva, pone qualche interrogativo sulla pertinenza di un'estensione del loro utilizzo.

Le ipotesi prospettate sono due: secondo la prima, la risposta di fase acuta dell'infiammazione arteriosa sarebbe innescata dal deposito nella placca di LDL ossidate; per la seconda ipotesi, invece, altri stimoli renderebbero cronica la risposta di fase acuta contribuendo all'aterogenesi in persone predisposte o iperlipidemiche.

Tali stimoli sarebbero identificabili nel fumo, in ripetute infezioni mucose (come bronchiti, gastriti, periodontiti), nell'invecchiamento stesso (con l'accumulo di stress ossidativo), nella menopausa (col calo degli estrogeni che mediano la produzione di NO), nell'obesità, nei prodotti di glicazione del diabete, nell'alta concentrazione plasmatica di omocisteina.

Le due ipotesi possono non escludersi reciprocamente; tuttavia, se il modo di agire prevalente fosse il primo, una terapia con statine anche ad alte dosi non interferirebbe con i meccanismi reattivi alle infezioni e adattativi allo stress; se invece le statine inibissero direttamente la risposta infiammatoria coi suoi effetti benefici, vi sarebbe motivo per limitare il loro impiego.

Una prima prova che questo rischio non sussiste viene da un recente confronto tra soggetti in terapia concomitante con statine e soggetti non trattati con questi farmaci, in termini di mortalità ospedaliera in corso di batteriemia (3 per cento contro 20 per cento).

La posologia varia in rapporto alla patologia, all'età e alla preparazione farmaceutica:

- ipercolesterolemia o iperlipidemia combinata, all'inizio 20-40 mg al giorno la sera, da aggiustare a intervalli di almeno 4 settimane; può essere necessario fino a un massimo di 80 mg al giorno; bambini e adolescenti sotto i 18 anni: uso sconsigliato.
- Prevenzione della progressione dell'aterosclerosi coronarica, 40 mg al giorno la sera.
- Dopo angioplastica coronarica, 80 mg al giorno.
- Iperlipidemia post trapianto, all'inizio 20 mg 1 volta al giorno la sera, aumentabili se necessario (sotto stretto controllo medico) fino a un massimo di 40 mg.
- Formulazioni a rilascio modificato, 80 mg 1 volta al giorno (formulazione non appropriata per la titolazione iniziale della posologia).

Nella letteratura scientifica vi sono effetti dimostrati sull'azione protettiva cardiaca<sup>xvi xvii</sup> e riducente i livelli di LDL<sup>xviii xix</sup> relativi all'uso di olio d'Argane, grazie alla ricchezza di acidi grassi polinsaturi, vitamina E e polifenoli<sup>xx</sup>.

Circa il *Crysanthellum americanum* nostre pregresse osservazioni, peraltro aneddotiche, indicherebbero un ruolo nel ridurre i livelli sierici di colesterolo, con un'azione legata alla sintesi epatica dello stesso<sup>xxi</sup>.

Le analisi scientifiche non rubricano, comunque, tale principio fra quelli in grado di ridurre, in modo significativo, le LDL<sup>xxii xxiii xxiv xxv</sup>.

Studio Clinico

Su una coorte di pazienti adulti di ambo i sessi, suddivisi in tre gruppi e affetti da forme varie di ipercolesterolemia familiare (etero e omozigote) o acquisita e mista, senza segni predittivi di incidente vascolare ischemico (PCR, ECG da sforzo, familiarità cardiaca o per stroke), né diabete, insufficienza epatica o ipotiroidismo, si valuterà di olio di Argani (con aggiunta come correttore di mandorle tostate) e *Crysanthellum americanum* in cp.

Un Gruppo sarà tenuto solo a dieta, un secondo a dieta più olio di Argane 100ml per os ed un terzo aggiungerà anche cp. Di *Crysanthellum americanum* 400g, due volte al dì (dopo pranzo e cena).

Saranno esclusi forti fumatori, alcolisti e donne in gravidanza.

La fase attiva durerà tre mesi e sei il follow-up, con sola dieta. I risultati relativi a colesterolo e livelli di LDL e HDL saranno confrontati mediante test ANOVA a tre criteri di classificazione (quadrati latini)<sup>xxvi</sup>.

## **<sup>i</sup>Bibliografia**

- Prospisil E.: Colesterolo. Come sconfiggere un pericoloso nemico del nostro benessere, Ed. L'Airone, Roma, 2008.
- <sup>ii</sup> Andreani D., Tamburrano G.: Manuale di terapia delle malattie endocrine e metaboliche, Ed. Delfino, Napoli, 2001.
- <sup>iii</sup> Sampietro T.: Le ipercolesterolemie, Ed. Primula Multimedia, Milano, 2000.
- <sup>iv</sup> Charpentier L.: Il mistero del vino. Mito e storia della bevanda sacra agli dei, Ed. L'Età dell'Acquario, Milano, 2007.
- <sup>v</sup> Reinwein D., Benker G.: Checklist endocrinologia e malattie metaboliche, Ed. CIC Internazionali, Roma, 1997.
- <sup>vi</sup> Bologna M., Di Stanislao C., Corradin M. et al.: Dietetica Medicina scientifica e Tradizionale. Curarsi e prevenire con il cibo, Ed. CEA, Milano, 1999.
- <sup>vii</sup> Timio M.: Stress e cardiopatie, Ed. Lombardo, Roma, 1980.
- <sup>viii</sup> Rosenman R.H.: Psychological Influence on the Variability of Plasma Cholesterol, Homeostasis, 1993,34: 129-136.
- <sup>ix</sup> Airoldi G.: Manuale di farmacologia clinica. Tutti i farmaci secondo l'evidenza scientifica. Con CD-ROM, ed. Medico-Scientifiche, Roma, 2007.
- <sup>x</sup> Silvestrini B.: Medicina naturale. Analisi, riflessioni, prospettive, Ed. Franco Angeli, Milano, 2007.
- <sup>xi</sup> Assmann G. et al: Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, 2006, 16: 13 -21.
- <sup>xii</sup> Anonimo: Colesterolo, <http://it.wikipedia.org/wiki/Colesterolo>, 2008.
- <sup>xiii</sup> Anonimo: Aterosclerosi. Le mocce facce delle statine, Occhio Clinico, <http://www.zadig.it/news2002/med/new-03-18-1.htm>, 2003.
- <sup>xiv</sup> AIFA: Guida all'Uso dei Farmaci, <http://www.guidausofarmaci.it/pag1250.htm>, 2008.
- <sup>xv</sup> AAVV: Guida all'uso dei farmaci, ed. AIFA, Roma, 2007.
- <sup>xvi</sup> Cherki M., Berrougui H., Drissi A., Adlouni A., Khalil A.: Argan oil: which benefits on cardiovascular diseases? Pharmacol Res., 2006, 54(1):1-5.
- <sup>xvii</sup> Cherki M., Derouiche A., Drissi A., El Messal M., Bamou Y., Idrissi-Ouadghiri A., Khalil A., Adlouni A.:
- <sup>xviii</sup> Berrougui H., Cloutier M., Isabelle M., Khalil A.: Phenolic-extract from argan oil (*Argania spinosa* L.) inhibits human low-density lipoprotein (LDL) oxidation and enhances cholesterol efflux from human THP-1 macrophages, Atherosclerosis, 2006, 184(2):389-396.
- <sup>xix</sup> Drissi A., Girona J., Cherki M., Godàs G., Derouiche A., El Messal M., Saile R., Kettani A., Solà R., Masana L., Adlouni A.: Evidence of hypolipemiant and antioxidant properties of argan oil derived from the argan tree (*Argania spinosa*), Clin. Nutr., 2004, 23 (5): 1159-1166.
- <sup>xx</sup> Khallouki F., Younos C., Soulimani R., Oster T., Charrouf Z., Spiegelhalder B., Bartsch H., Owen R.W: *Argania spinosa*, Clin. Nutr., 2004, 22 (4): 921-923
- <sup>xxi</sup> Di Stanislao C., Paoluzzi L.: Phytos, Ed. MeNaBi, Terni, ristampa, 2008.
- <sup>xxii</sup> Benjamin P.: Cristiano L.: Piante officinali. Prontuario, Ed. Apogeo, Milano, 2008.
- <sup>xxiii</sup> Jenkins D.J., Josse A.R., Wong J.M., Nguyen T.H., Kendall C.W.: The portfolio diet for cardiovascular risk reduction, Curr. Atheroscler. Rep., 2007, 9(6):501-507.
- <sup>xxiv</sup> Donnarumma A.: Racconti di fitoterapia, Ed. Mursia, Milano, 2007.
- <sup>xxv</sup> Campanini E.: Dizionario di Fitoterapia e Piante Medicinali, Ed. Tecniche Nuove, Milano, 2004.
- <sup>xxvi</sup> Camusi B. et al.: Analisi statistica per la sperimentazione biologica, Ed. Zanichelli, Bologna, 2000.