



# **NUOVE FRONTIERE NELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE**

*Coordinatore Scientifico  
Giuseppe Trisolino*

**ATTI DEL CONVEGNO**

Bologna, 18 febbraio 2023



# **NUOVE FRONTIERE NELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE**

*Coordinatore Scientifico  
Giuseppe Trisolino*

**ATTI DEL CONVEGNO**

Bologna, 18 febbraio 2023





## **Moderatori e Relatori**

*Stefania Alfieri*

*Alessandra Francesca Barbanti*

*Maurizio Baroni*

*Marco Biagi*

*Arrigo F. G. Cicero*

*Raffaella Di Luzio*

*Giuseppe Di Pasquale*

*Gianni Leonardi*

*Annalisa Maghetti*

*Giulio Marchesini Reggiani*

*Gabriello Marchetti*

*Maria Grazia Modena*

*Roberto Pescatori*

*Giuseppe Trisolino*

*Mauro Voza*



# Prefazione

La prevenzione cardiovascolare è considerata l'arma più importante per mantenere cuore e vasi in salute e per contrastare l'insorgenza e la progressione di disturbi cardiovascolari, in particolare quelli di origine aterosclerotica, considerati i più diffusi e correlati con l'avanzare dell'età. Sebbene il rischio di malattie cardiovascolari aumenti con l'età, tuttavia, i problemi di salute non sono una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento; l'età avanzata, infatti, non è necessariamente una preconditione di malattia.

La vita frenetica odierna e la bassa percezione del rischio ci portano, talvolta, a sottovalutare i segnali d'allarme che il nostro corpo lancia. Da un'analisi della popolazione italiana per fattori di rischio modificabili (fumo di sigaretta, alcol, sovrappeso/obesità, alimentazione scorretta e sedentarietà), emerge un quadro piuttosto preoccupante: il 31% degli italiani è iperteso, ci sono 10 milioni di fumatori, 3.200.000 diabetici e 6 milioni di obesi (fonte: Istat, 2019, SIIA). Per questo è necessario ribadire l'importanza dell'identificazione dei propri fattori di rischio cardiovascolari per poter impostare una serie di comportamenti virtuosi con alla base uno stile di vita sano ed equilibrato e con esami e controlli utili per intercettare eventuali malattie in fase precoce.

ANCE Emilia-Romagna, con la volontà di coinvolgere cardiologi del territorio, medici di medicina generale, medici dello sport, diabetologi e nutrizionisti, ha dato vita ad una prima giornata di confronto sul tema "Nuove frontiere nella prevenzione cardiovascolare".

Il primo tema dibattuto ha visto la relazione farmaco-integratore nel panorama del rischio cardiovascolare. Attraverso gli interventi del Professor Cicero e delle Dottoresse Maghetti e Barbanti, si è approfondito come il mondo nutraceutico, soprattutto per la cura delle dislipidemie, abbia un forte razionale epidemiologico, in modo particolare per il soggetto a basso rischio.

Si è poi passati ad esaminare una panoramica riguardante vecchi e nuovi fattori di rischio cardiovascolare il ruolo dell'imaging per una corretta valutazione di esso. Il Professor Di Pasquale ha, così, ricordato quanto sia importante avere una piena consapevolezza del proprio rischio cardiovascolare, perché da qui parte la prevenzione.

Successivamente, si è trattato del ruolo dell'acido alfa-linolenico in prevenzione cardiovascolare primaria ed in menopausa; il Professor Biagi e la Dottoressa Alfieri hanno descritto i meccanismi di azione ed i benefici di questo acido grasso essenziale, focalizzandosi sulla sua azione anti-infiammatoria ed ipolipemizzante, utile per il trattamento delle dislipidemie e per la riduzione dei sintomi associati ad una delle fasi più delicate della vita della donna, quale la menopausa.

Da ultimo, grazie ai Dottori Voza e Pescatori ed al Professor Marchesini Reggiani, si è visto come la nutrizione sia al tempo stesso prevenzione e terapia; una dieta sana ed equilibrata, ricca di pesce, frutta e verdura, ma povera di alcol, latticini e carne è stata associata, infatti, ad un tasso inferiore di malattie cardiovascolari incidenti (CVD). Evidenze sperimentali indicano come, ad esempio, l'assunzione di fibre alimentari, acidi grassi polinsaturi n-3 e carotenoidi sia efficace nella riduzione significativa di markers infiammatori circolanti.

Infine, l'ultimo tema dibattuto ha riguardato il ruolo dell'attività fisica nella prevenzione primordiale; la Professoressa Maria Grazia Modena si è soffermata sull'importanza degli interventi sullo stile di vita; uno stile di vita attivo, una dieta sana ed equilibrata ed un'adeguata igiene del sonno si sono dimostrati fondamentali nella riduzione, non solo delle malattie cardiovascolari, ma anche contemporaneamente di numerose altre condizioni patologiche, tra cui le malattie oncologiche.

Si potrebbe ipotizzare un futuro in cui la prevenzione cardiovascolare potrebbe evolvere dalla prevenzione delle cause vascolari di cardiopatia verso quelle più propriamente tissutali e degenerative che riconoscono alla propria base numerosi meccanismi a livello cellulare, che includono la senescenza replicativa, l'apoptosi e processi infiammatori.

Buona lettura!

Giuseppe Trisolino



# Integratori e prevenzione cardiovascolare: mito mediatico o realtà scientifica?

**Arrigo F.G. Cicero**

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche - Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Società Italiana di Nutraceutica (SInut)

Il mercato dei nutraceutici è in continua crescita, dal periodo pre-grande crisi economica, passando per la fase pandemica del SARS-CoV-2 ed ora durante la guerra russo-ucraina. I pazienti quindi richiedono, apprezzano e si fidano di questo tipo di supporto.

Sempre a ragione veduta? E quando in particolare per quanto riguarda la gestione dei fattori di rischio cardiovascolari?

Per quanto riguarda le dislipidemie, l'impiego di integratori ad azione ipocolesterolemizzante ha ancora un forte razionale epidemiologico se considerassimo come indicazione il soggetto a basso rischio cardiovascolare aggiuntivo con colesterolemia subottimale (LDL-C >115 mg/dL ma <160 mg/dL), ovvero in tutte le condizioni in cui non è indicato da linee guida un trattamento farmacologico. Infatti, avere valori ottimali di LDL-C fin dalla giovane età coincide chiaramente con essere esposti ad un minor rischio di patologia coronarica. Questi integratori non devono essere considerati in nessun modo un'alternativa alla terapia medica.

Fra i nutraceutici più studiati abbiamo il riso rosso fermentato (la cui efficacia è stata molto ridotta dall'introduzione della recente normativa europea che vieta la commercializzazione di prodotti contenenti più di 3 mg di monacoline totali per dose), berberina, estratti di carciofo, frazione polifenolica del bergamotto, beta-glucani da avena e fitosteroli.

Per quanto riguarda la diatriba sul tipo di acidi grassi polinsaturi da impiegare per la prevenzione cardiovascolare secondaria, è da ricordare che l'esposizione lifetime ad acidi grassi polinsaturi della serie omega 3 (eicosapentaenoico, docosaesaenoico, ma anche linolenico) sono associati in modo inversamente proporzionale al rischio di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause in prevenzione primaria. Quindi i dubbi sull'efficacia preventiva sono secondari al tempo di osservazione usualmente limitata nel tempo negli studi clinici randomizzati.

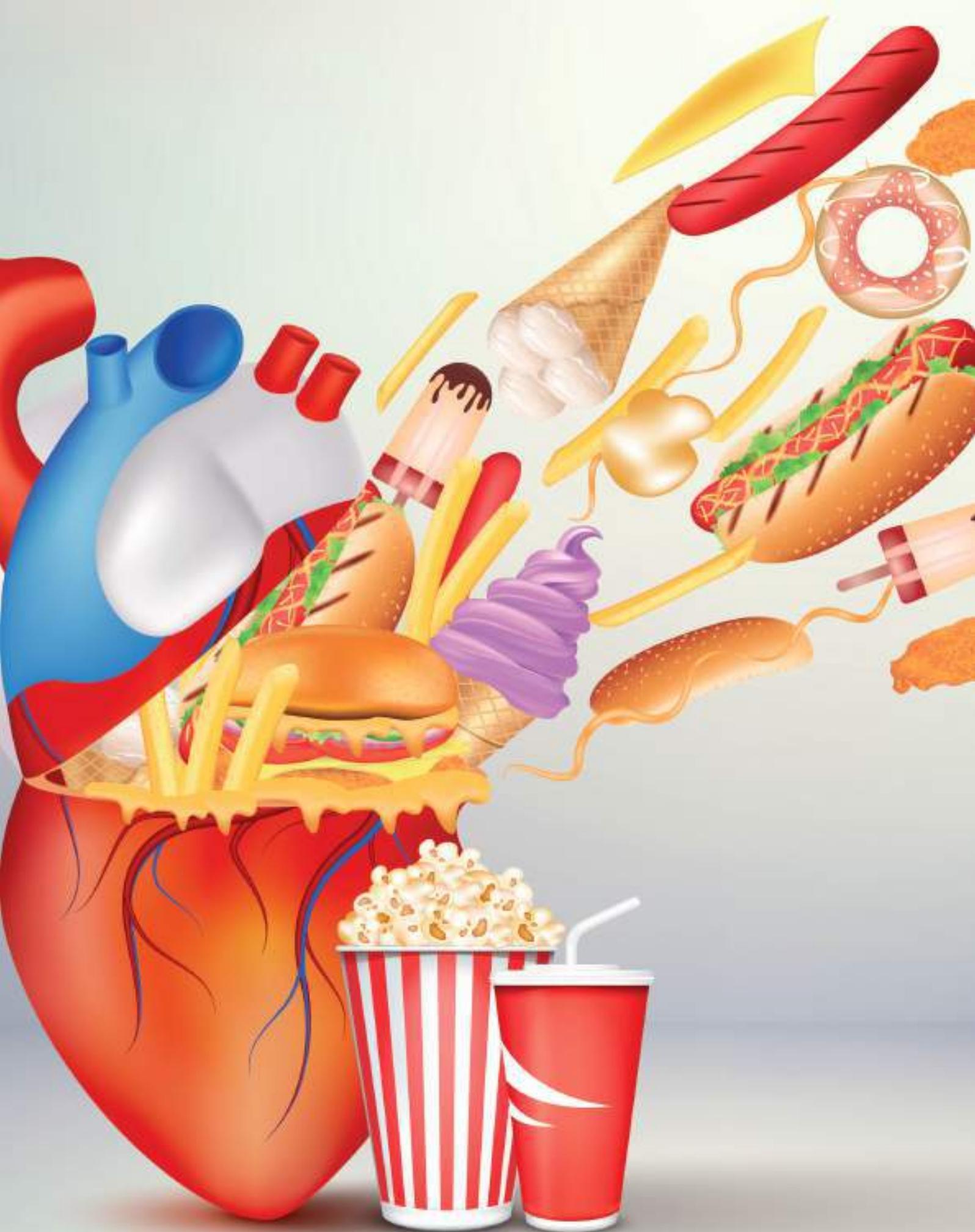
Nell'ambito della pre-ipertensione, vi sono prove di evidenza di efficacia per supplementazioni con magnesio chelato, potassio, vitamina C, frazione flavonoica del cacao e altri, ma mancano test di lunga durata e test strumentali.

Molto interessante è l'effetto dell'acido folico, la cui supplementazione sul medio-lungo termine è associata al miglioramento della funzionalità endoteliale e riduzione del rischio di eventi cerebrovascolari (anche se non coronarici). Il limite della supplementazione è che i dati disponibili riguardano dosaggi molto più elevati di quelli consentiti per l'impiego con integratori standard.

L'impiego di nutraceutici a scopo preventivo deve essere gestito con competenza, prevedendo assunzione cronica a dosaggio adeguato di bioattivi la cui efficacia e sicurezza sia stata ampiamente dimostrata in trials clinici controllati.

## Bibliografia essenziale

1. 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.
2. Borghi C, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Burnier M, Cicero AFG, Clement D, Coca A, Desideri G, Grassi G, Lovic D, Lurbe E, Kahan T, Kreutz R, Jelakovic B, Polonia J, Redon J, Van De Borne P, Mancia G. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *J Hypertens.* 2020 May;38(5):799-812. doi: 10.1097/HJH.0000000000002353.



# Sindrome metabolica nell'adolescente e rischi per il futuro adulto

**Annalisa Maghetti**

Specialista in Scienza dell'Alimentazione

Presidente ADI - Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica Sezione Emilia Romagna

La Sindrome Metabolica nell'adulto è caratterizzata da un insieme di fattori di rischio che concorrono allo sviluppo di malattie cardiovascolari e del diabete mellito di tipo II. I criteri che vengono utilizzati per diagnosi sono ipertensione arteriosa, aumentata circonferenza vita e alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico. Nei bambini e adolescenti, tutt'oggi, non esistono criteri condivisi per la diagnosi di Sindrome Metabolica (SM).

Nonostante la diversa modalità di interpretazione della SM, nei ragazzi con obesità, la prevalenza è elevata, dal 6% al 38% ed è tanto più significativa tanto più è elevato il BMI, essendo presente nel 50% dei soggetti con obesità grave. La diagnosi di sovrappeso/obesità nei bambini è il punto di partenza per poi sondare le alterazioni metaboliche. Per la diagnosi di obesità utilizziamo i valori soglia raccomandati dalla International Obesity Task Force IOTF con i percentili di Cole o le curve di crescita per la popolazione italiana della SIEDP, che identificano i soggetti in sovrappeso quelli con percentile superiore al 75° e soggetti con obesità quelli con percentile superiore al 95°.

Per la valutazione della circonferenza vita, della pressione arteriosa, dell'assetto lipidico e dell'indice HOMA ci rifacciamo a specifiche tabelle con i percentili e cut-off definiti oppure a tabelle semplificate e a rapporti fra due misurazioni, in particolare in una prima valutazione clinica orientativa. Altre complicanze sono presenti negli adolescenti con problemi di peso come la NAFLD, che si trova nel 34% dei soggetti, la sindrome delle apnee notturne nel 45% e la sindrome dell'ovaio policistico che risulta di difficile diagnosi per la giovane età delle ragazze ma che deve essere indagata, monitorata e trattata nelle singole componenti, in tutte le giovani che manifestano un eccesso ponderale.

Essendo l'obesità pediatrica il punto di partenza ed il punto di arrivo dei disturbi metabolici nei bambini e nei futuri adulti, tutta la letteratura nazionale ed internazionale è concorde nel promuovere come primo intervento il miglioramento dello stile di vita attraverso una dieta salutare e l'incremento dell'attività fisica. Semplice a dirsi, molto più complesso a farsi perché cambiare i comportamenti di bambini/adolescenti e delle loro famiglie prevede un intervento multidisciplinare concordato con competenze in area clinico nutrizionale, psicologico-motivazionale e nell'area dell'attività motoria. Importante è sottolineare l'influenza negativa che ha lo stigma per l'obesità nei ragazzi, poiché li allontana dai luoghi di cura e li rende più fragili sul piano emotivo e sociale.

Per l'aspetto motorio si consiglia di seguire le ultime indicazioni dell'OMS per bambini/adolescenti che propongono 60 min/die di attività moderata-vigorosa e 3 volte alla settimana di attività fisica vigorosa strutturata con allenamento aerobico e di potenziamento muscolare, riducendo al minimo la sedentarietà.

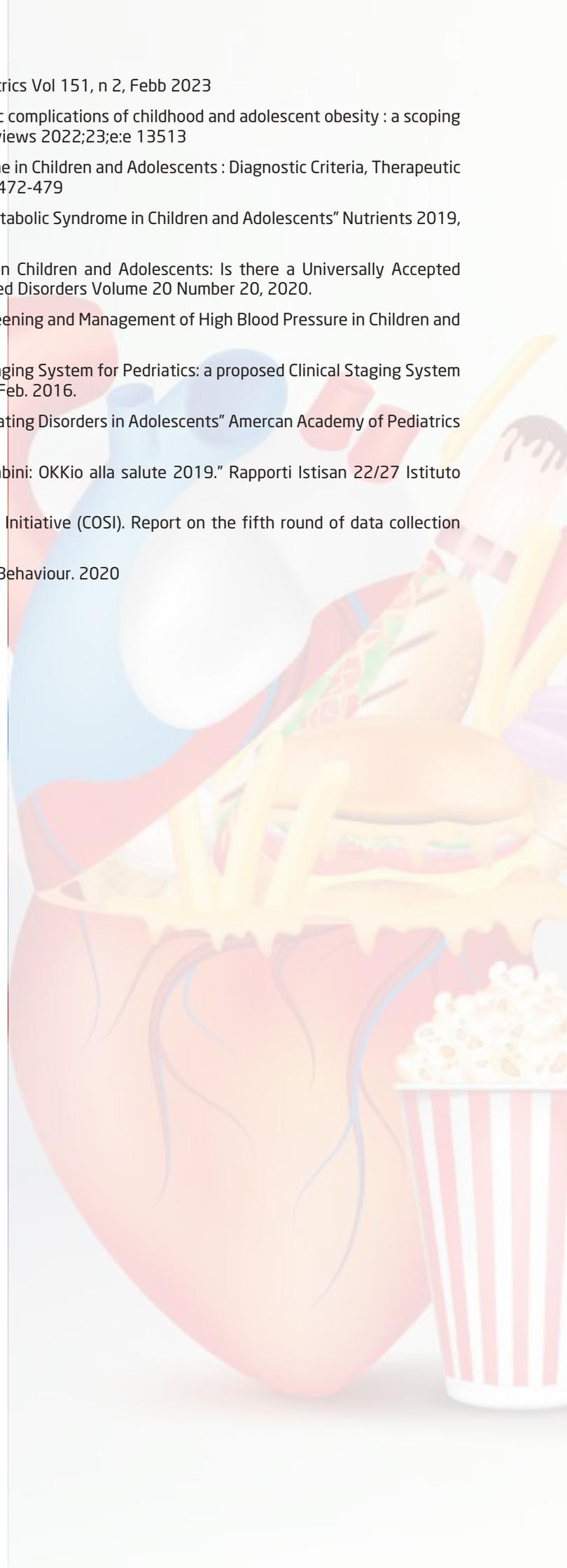
Per la dieta l'orientamento è verso un pattern salutare, non impositivo, con aumento del consumo dei prodotti ortofrutticoli, dei cereali non raffinati, dei legumi ed una riduzione dei cibi troppo ricchi in zuccheri, grassi saturi e sale. I setting di cura devono prevedere diversi livelli di intervento e gli osservatori nazionali ed internazionali (Okkio alla Salute, HBSG, e COSI) aiutano le varie strutture ad organizzare percorsi di cura finalizzati ad una presa in carico di lunga durata, poiché l'obesità va considerata come una patologia cronica ed i disturbi metabolici ad essa correlati devono essere monitorati attentamente nel corso della vita per evitare complicanze cardiovascolari anche gravi nell'adulto.

## Bibliografia essenziale

1. Sarah E. Hampl et al. "Clinical Practice Guideline for The Evaluation and treatment of Children and Adolescents

With Obesity" - American Academy of Pediatrics AAP. Pediatrics Vol 151, n 2, Febb 2023

2. 2. Carey Yun Shan Lim et al "Screening for metabolic complications of childhood and adolescent obesity : a scoping review of national and international guidelines" Obesity Reviews 2022;23;e 13513
3. 3. P. Weihe s. Weihrauch-Bluher "Metabolic Syndrome in Children and Adolescents : Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and prospectives" Current Obesity Report 2019 8 : 472-479
4. 4. Mark D. DeBoer " Assessing and Managing The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents" Nutrients 2019, 11, 1788.
5. 5. Anastasios Serbis et. al. "Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Is there a Universally Accepted Definition? Does is Matter?" Metabolic Syndrome and Related Disorders Volume 20 Number 20, 2020.
6. 6. Flynn JT, et al. " Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents" Pediatrics 2017.
7. 7. Stasia Hadjiyannakis " The Edmonton Obesity Staging System for Pediatrics: a proposed Clinical Staging System for Pediatric Obesity" Paediatr Child Health Vol.21 N.1 , Jan/Feb. 2016.
8. 8. Neville H Golden et al " Preventing Obesity and Eating Disorders in Adolescents" American Academy of Pediatrics AAP . Pediatrics Vol 138, no 3 sept 2016
9. 9. P. Nardone et al. "Obesità e stili di vita dei bambini: OKKio alla salute 2019." Rapporti Istisan 22/27 Istituto Superiore di Sanità.
10. 10. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Report on the fifth round of data collection 2018-2020. WHO European Region.
11. WHO Guideline on Physical Activity and Sedentary Behaviour. 2020







# L'associazione farmaco-integratore nel rischio cardiovascolare

**Francesca Alessandra Barbanti**

UOC Medicina Interna ad indirizzo Diabetologico, AUSL di Modena

Nonostante la terapia farmacologica consenta ad oggi l'ottimizzazione dei fattori di rischio per malattie cardiovascolari, esse rimangono la principale causa di mortalità nel mondo occidentale. Nel paziente a rischio cardiovascolare alto o molto alto, la terapia farmacologica è imprescindibile. Recenti studi clinici randomizzati controllati hanno dimostrato che l'associazione tra farmaco e integratore può risultare particolarmente efficace nell'ottimizzare il controllo dei fattori di rischio classici e nell'intervenire su bersagli terapeutici emergenti nella gestione del rischio cardiovascolare residuo, ossia il rischio che permane nonostante l'ottimizzazione dei parametri standard (ipertensione arteriosa, abitudine tabagica, profilo lipidico, obesità viscerale, diabete mellito e pre-diabete).

I pazienti con malattia cardiovascolare, anche se con ottimo controllo dei fattori di rischio, presentano infatti livelli aumentati di markers infiammatori circolanti - indicativi di infiammazione cronica sistemica di basso grado - e un pattern di disfunzione endoteliale che rappresenta la fase precoce e reversibile dell'aterosclerosi coronarica. Intervenire su tali target con molecole che riducono la flogosi sistemica e agiscono positivamente sulla disfunzione endoteliale - in aggiunta alla terapia standard - ridurrebbe il rischio cardiovascolare residuo.

Nello studio REDUCE-IT (Bhatt DL et al. 2019) una formulazione altamente purificata di acido eicosapentaenoico (icosapent-etile) a dosaggio farmacologico (4 g/die) confrontata con placebo ha dimostrato di ridurre i primi eventi cardiovascolari del 25% e gli eventi cardiovascolari totali del 32% in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata o DM, già in terapia con statina, indipendentemente dal fatto che la trigliceridemia basale fosse superiore o inferiore a 150 mg/dL dunque con effetto protettivo non spiegabile solo con la riduzione della trigliceridemia (follow up mediano 4.9 anni).

Segue lo studio EVAPORATE (Budoff MJ et al. 2020), che ha testato icosapent-etile sempre a dosaggio di 4 g/die versus placebo in pazienti con aterosclerosi coronarica documentata angiograficamente già in terapia con statina: a 18 mesi icosapent-etile ha dimostrato di ridurre del 17% il volume di placca a bassa attenuazione (aumentato invece del 109% nel gruppo placebo) con riduzione del core necrotico e di altri volumi di placca, indipendentemente da trigliceridemia e colesterolemia LDL. D'altronde, l'effetto antiossidante e protettivo dell'acido eicosapentaenoico su cellule sottoposte a stress metabolico e con disfunzione endoteliale era già stato dimostrato da studi in vitro.

Questi risultati andrebbero confermati da studi randomizzati controllati con follow-up più esteso ma nel complesso configurano un nuovo approccio nella gestione del rischio cardiovascolare che non comprende più unicamente l'ottimizzazione dei parametri di laboratorio, ma target nascenti come la stabilizzazione della placca ateromasica e la modulazione della disfunzione endoteliale.

## Bibliografia essenziale

1. Bhatt DL et al. "REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia". *N Engl J Med* 2019
2. Budoff MJ et al. "Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial". *European Heart Journal* 2020
3. Mason RP et al. "Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin". *Biomed Pharmacother* 2018
4. Mason RP et al. "Eicosapentaenoic acid inhibits glucose-induced membrane cholesterol crystalline domain formation through a potent antioxidant mechanism". *Biochim Biophys Acta* 2015



# La prevenzione cardiovascolare: il fil rouge della nostra vita

**Giuseppe Di Pasquale**

Editor Giornale Italiano di Cardiologia

Coordinamento di rete cardiologica e chirurgica cardiovascolare regione Emilia-Romagna

L'aumento dell'attesa di vita di oltre 10 anni registrata negli ultimi 50 anni è dovuta soprattutto ai progressi in ambito di prevenzione cardiovascolare. In Italia, un'analisi condotta dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha stimato che la riduzione di mortalità cardiovascolare dal 1980 al 2000 è attribuibile per più della metà (55%) alla riduzione dei fattori di rischio in prevenzione primaria e meno della metà (40%) alle terapie farmacologiche in fase acuta o in prevenzione secondaria (1).

La conoscenza del rischio cardiovascolare

Alla base della prevenzione cardiovascolare c'è la conoscenza del proprio rischio cardiovascolare. A tale proposito le linee guida ESC 2021 sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica danno una raccomandazione di Classe I (livello di evidenza C) per una valutazione sistematica del rischio cardiovascolare nei soggetti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (2). Esistono strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare globale, come la carta del rischio del progetto CUORE dell'ISS disponibile dal 2003, costruita con dati derivati da coorti di popolazione generale adulta seguiti longitudinalmente. Alla carta del rischio italiana si è successivamente affiancata la carta SCORE della ESC recentemente aggiornata. A prescindere dal tipo di carta del rischio utilizzata, purtroppo questi strumenti non sono mai stati adeguatamente implementati nella pratica clinica, in particolare nel setting della medicina generale e di comunità.

Vecchi e nuovi fattori di rischio cardiovascolari

Nelle ultime due decadi sono stati proposti numerosi nuovi fattori di rischio cardiovascolare determinabili attraverso esami ematochimici (es. proteina C reattiva) o esami strumentali (es. spessore intima-media carotideo) per i quali è sorto un grande interesse, anche in parte stimolato da un'informazione non sempre controllata. Tuttavia lo studio INTERHEART (3), studio osservazionale multicentrico caso-controllo condotto su 15.000 pazienti con infarto e altrettanti soggetti sani ci ha insegnato che 9 fattori di rischio potenzialmente modificabili (fumo attivo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità addominale, stress, mancata assunzione giornaliera di frutta e verdura, mancata assunzione giornaliera di modica quantità di alcool, vita sedentaria) sono in grado da soli di spiegare il 90% degli infarti miocardici. Il peso attribuibile maggiore è per il fumo (35.7%) e i lipidi (49.2%). Negli ultimi 15 anni si sono riposte molte speranze negli studi di genetica che hanno portato alla elaborazione di score poligenici fortemente predittivi di rischio cardiovascolare. Uno studio recente ha evidenziato come persone con livelli di colesterolo LDL intermedi (tra 130 e 160 mg/dL), ma con score elevato abbiano lo stesso rischio di chi ha una severa ipercolesterolemia (4).

Ruolo dell'imaging per la valutazione del rischio cardiovascolare

L'imaging cardiovascolare, come ad esempio il Calcium score coronarico valutabile attraverso la TAC coronarica, costituisce sicuramente una metodica attraente per la stratificazione del rischio cardiovascolare, ma il suo impiego routinario nella pratica clinica non è raccomandato dalle linee guida. Recentemente il follow-up a 5 anni dello studio danese DANCAVAS nel quale 46.611 soggetti di età 65-74 anni erano stati randomizzati a screening cardiovascolare mediante metodiche di imaging oppure a usual care ha dimostrato che lo screening non riduce l'incidenza di morte per tutte le cause nel follow-up (5).

Stili di vita e farmaci

Abolizione del fumo, attività fisica e controllo di sovrappeso e obesità costituiscono il cardine della prevenzione cardiovascolare. L'importanza della lotta al fumo di sigaretta è dimostrata dal fatto che a distanza di appena 1 anno dall'emanazione della legge antifumo Sirchia del 10 gennaio 2005, che

vietava il fumo nei luoghi di lavoro e nei locali pubblici, in Italia nel primo anno è stata osservata una riduzione del 12% di ricoveri per sindrome coronarica acuta (6). Una riduzione sovrapponibile dell'11% è stata osservata in Irlanda che poco prima dell'Italia aveva emanato una simile legge anti-fumo. Anche un'attività semplice e di moderata intensità come quella del cammino è in grado di ridurre il rischio cardiovascolare. Una recente metanalisi di 8 studi prospettici nei quali i partecipanti misuravano il numero di step giornalieri mediante appositi dispositivi ha dimostrato una stretta associazione tra numero di step giornalieri e diminuzione del rischio cardiovascolare (7). Non è necessario fare 10.000 passi al giorno, ma incrementare da 2.000 passi a 6.000-7.000 passi al giorno consente di ridurre del 50% il rischio di eventi cardiovascolari. Un'altra misura semplice di prevenzione cardiovascolare è la riduzione dell'apporto di sale. Uno studio condotto su 176.570 soggetti adulti all'interno della UK Biobank ha dimostrato che la non aggiunta di sale ai cibi comporta una significativa riduzione di eventi cardiovascolari, ancora maggiore se questo si associa ad una buona aderenza alla dieta mediterranea (8). Lo studio PURE (9) ha ridimensionato il ruolo degli acidi grassi saturi nel determinare il rischio CV mostrando come diete ad alto contenuto di carboidrati e/o basso contenuto di grassi sono associate a un maggior rischio di mortalità. L'apporto alimentare di acidi grassi saturi deve essere quindi sì limitato, ma non deve creare squilibri nutrizionali e non deve portare al bando di alimenti per altri motivi importanti. Ne sono un esempio il latte e i derivati tipicamente ricchi di questi acidi grassi. Mentre negli USA l'apporto di grassi saturi si associa a un aumento degli eventi CV, nell'Europa invece ciò non sembra avvenire; probabilmente legata ai differenti tipi di alimenti che contengono gli acidi grassi. Negli Stati Uniti, infatti, si fa un abbondante uso di carne rispetto a prodotti derivanti dal latte più tipici di una dieta mediterranea; per quanto riguarda i farmaci, numerosi studi e metanalisi hanno dimostrato che l'aspirina in prevenzione primaria non ha un rapporto beneficio/rischio favorevole. È stato valutato che l'NNT per prevenire 1 infarto miocardico è 357, ma l'NNH per 1 sanguinamento maggiore è 222 e l'NNH per un sanguinamento gastrointestinale è 385 (10). Al contrario l'efficacia delle statine è dimostrata da numerosi trial e metanalisi. Esiste una correlazione lineare tra riduzione del colesterolo LDL e riduzione degli eventi cardiovascolari sia in prevenzione primaria che secondaria. Un'altra misura semplice da attuare per ridurre il rischio cardiovascolare è costituita dalla vaccinazione antinfluenzale, per la quale non esiste sufficiente attenzione da parte del cardiologo. Il recente studio clinico randomizzato IAMI condotto in 2571 pazienti infartuati, insieme a precedenti trial clinici randomizzati e studi osservazionali, hanno dimostrato che la vaccinazione antinfluenzale è in grado di ridurre il rischio di eventi cardio-cerebrovascolari, in particolare nei soggetti con malattia coronarica e in quelli ad elevato rischio cardiovascolare (11).

La prevenzione cardiovascolare dopo i 70 anni

A lungo si è discusso se nei soggetti anziani fosse ancora utile attuare una prevenzione cardiovascolare. In realtà due metanalisi dei trial con statine che hanno preso in considerazione il sottogruppo dei pazienti anziani hanno dimostrato che nei soggetti di età > 70 anni la riduzione del colesterolo LDL per ogni millimole (circa 40 mg) comporta una riduzione di eventi avversi cardiovascolari di entità comparabile a quella ottenuta nei soggetti più giovani (12,13). Le linee guida di prevenzione cardiovascolare del 2021 hanno introdotto una carta del rischio anche per i soggetti di età ≥ 70 anni (SCORE OP - old person) e sulla base di questa è oggi possibile anche nel soggetto anziano stratificare il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali a 10 anni. Tutto questo è importante, tenuto conto che, nei paesi occidentali, i soggetti di 75 anni di età hanno un'aspettativa di vita di almeno 10 anni.

Uno sguardo al futuro

È probabile che la prevenzione cardiovascolare nel futuro evolverà dalla prevenzione delle cause vascolari di cardiopatia verso quelle più propriamente tissutali e degenerative che riconoscono alla propria base numerosi meccanismi a livello cellulare, che includono la senescenza replicativa, l'apoptosi e processi infiammatori. In questo ambito assume particolare importanza la prevenzione della stenosi valvolare aortica degenerativa, dello scompenso cardiaco e della fibrillazione atriale destinate a diventare le epidemie cardiovascolari del nuovo millennio.

Bibliografia essenziale

1. Palmieri L, Bennet K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010;12:88.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical

practice. *Eur Hear J* 2021; 42: 3227-3337.

3. Yusuf S, Hawken S, Onpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case - control study. *Lancet* 2004; 364:937-952.
4. Bolli A, Di Domenico P, Pastorino R, Rusby GB, Bottà R. Risk of coronary artery disease conferred by low-density lipoprotein cholesterol depends on polygenic background. *Circulation* 2021;143:1452-1454.
5. Lindholt JS, Sogaard R, Rasmussen LM et al. Five-year outcomes of the Danish cardiovascular screening (DANCAVAS) Trial. *N Engl J Med* 2022; 387:1385-1394.
6. Cesaroni G, Forastiere F, Agabiti N, Valente P, Zuccaro P, Perucci CA. Effect of the Italian smoking ban on population rates of acute coronary events. *Circulation* 2008;117: 1183-1188.
7. Paluch AE, Bajpai S, Ballin M et al. Prospective association of daily steps with cardiovascular disease: a harmonized meta-analysis. *Circulation* 2023; 147:122- 131.
8. Ma H, Wang X, Li X, Heianza Y, Qi L. Adding salt to foods and risk of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80:2157-2167.
9. Dehghan M, Mente A, Zhang X et al., on behalf of the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study investigators. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390:2050-2062.
10. Abdelaziz HK, Saad M, Pothineni NVK et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2017; 73:2915-2929.
11. Coutsoumbas G, Di Pasquale G. Lo studio IAMI: un'importante conferma dell'efficacia della vaccinazione antinfluenzale nella prevenzione cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2022; 23:319-321.
12. Cholesterol Treatment trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393:407-415.
13. Gencer B, Marston NA, Im K et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2020; 396:1637-1643.



# L'acido $\alpha$ -linolenico in prevenzione primaria

**Marco Biagi**

Dip. di Scienze Fisiche, della Terra e dell'Ambiente - Università degli Studi di Siena

Società Italiana di Fitoterapia

L'uomo è in grado di sintetizzare ex novo la maggior parte degli acidi grassi saturi e insaturi fino a lunga catena, ma non è in grado di biosintetizzare acidi grassi della serie omega-3 ( $\Omega$ -3) e omega-6 ( $\Omega$ -6) che sono pertanto essenziali; gli  $\Omega$ -3 e  $\Omega$ -6 più lunghi, con oltre 18 atomi di carbonio, possono essere assunti direttamente con la dieta oppure biosintetizzati a partire dai precursori essenziali C18 acido linoleico (LA),  $\Omega$ -6 e acido  $\alpha$ -linolenico (ALA)  $\Omega$ -3 (Zhang et al., 2016).

Acidi grassi polinsaturi  $\Omega$ -3 e  $\Omega$ -6 hanno un'importanza fondamentale perché sono componenti delle membrane cellulari e regolano funzioni immunitarie e metaboliche. La nostra dieta mediterranea è molto ricca di LA, per cui raramente si osserva una carenza di  $\Omega$ -6; al contrario gli  $\Omega$ -3 sono spesso carenti e dovrebbero essere assunti con la dieta, ma solo alcuni alimenti ne sono sufficientemente ricchi. ALA è l' $\Omega$ -3 più presente nelle fonti vegetali ed è il principale acido grasso, ad esempio, dei semi di lino o del gheriglio di noce; oli vegetali come la canapa, invece, possiedono un interessante rapporto  $\Omega$ -3:  $\Omega$ -6 1:3. Fonti ittiche come pesce azzurro e salmone sono viceversa più ricche di acido docosaesaenoico (DHA) e acido ecosapentaenoico (EPA) (Marangoni e Poli, 2013).

Metabolismo e effetti biologici di ALA, EPA e DHA sono diversi e per questo è possibile inquadrare correttamente il ruolo di ognuno di essi nel mantenimento della salute. EPA e DHA sono deputati soprattutto a svolgere funzioni strutturali e di riserva e alcuni organi, come per esempio la retina o il cervello sono molto ricchi di DHA; viceversa, ALA ha un rapido assorbimento plasmatico e raggiunge alte concentrazioni a livello epatico e nel tessuto adiposo (Lin e Salem, 2007).

Proprio a livello circolatorio e attraverso le funzioni del fegato e del tessuto adiposo, ALA svolge importanti funzioni che si riflettono soprattutto nella prevenzione dalle disregolazioni cardiovascolari. Le vecchie metanalisi avevano già sottolineato come il consumo di ALA dietetico potesse migliorare il profilo glicemico in soggetti borderline (Wendland et al., 2006). La letteratura più recente ha messo in luce come i livelli di ALA nel tessuto adiposo siano in effetti inversamente correlati all'indice di insulino-resistenza negli adulti normopeso; lo studio eseguito su EPA e DHA non ha registrato una simile tendenza di correlazione (Heskey et al., 2016). Il meccanismo proposto per la spiegazione del ruolo di ALA coinvolge la modulazione dei recettori PPAR- $\alpha$  e PPAR- $\gamma$  e l'aumento della spesa energetica attraverso la fosforilazione ossidativa (González-Mañán et al., 2012).

Un effetto consolidato di ALA è quello di ridurre i livelli di colesterolo totale (CT) e lipoproteine a bassa e bassissima densità (LDL e VLDL) (Yue et al., 2021), effetto che è stato oggetto di opinione da parte dell'Autorità Europea sulla Sicurezza Alimentare (EFSA) che già nel 2009 ha sostanzialmente il claim salutistico associato ad ALA: "contribuisce a mantenere i normali livelli di colesterolo nel sangue". Il meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante di ALA è multitarget e vede l'azione diretta sulla sintesi epatica di LDL e di nuovo la mediazione dei recettori PPAR (González-Mañán et al., 2012).

Un effetto di ALA strettamente collegato al normale metabolismo del colesterolo è la sua capacità di intervenire sull'efflusso di colesterolo dalle cellule schiumose implicate nella progressione della placca aterosclerotica mediante l'inibizione dell'espressione dell'enzima sterolo-Coenzima A desaturasi 1 (Zhang et al., 2012) e sulla sintesi di acidi grassi monoinsaturi pro-aterogeni (da Silva Afonso et al., 2014). Il consumo di ALA è stato associato ad un effetto endotelio-protettore e vaso attivo, in questo caso attraverso la sovraregolazione dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOs), dell'attivazione di sirtuina-3 e grazie all'importante capacità antinfiammatoria (Li et al., 2020).

Tutti gli effetti biologici finora descritti per ALA si legano in effetti in maniera indissolubile alla sua funzionalità antinfiammatoria. ALA infatti, consumato a livelli adeguati, permette di (a) aumentare la sintesi di prostaglandine  $\Omega$  trombossani e leucotrieni regolatori, attraverso il passaggio a EPA;

(b) spiazzare l'acido linoleico (LA),  $\Omega$ -6 molto presente nella nostra dieta, dal legame con elongasi e desaturasi che ALA stesso utilizza, limitando pertanto la formazione di acido arachidonico (AA), precursore di eicosanoidi proinfiammatori (Zhang et al., 2016).

I benefici di ALA possono essere associati all'ottimo profilo di sicurezza di questo acido grasso: gli effetti collaterali riportati dalla letteratura sono sostanzialmente riferibili a episodi di lievi disturbi gastrointestinali e mal di testa per dosaggi superiori ai 3 g/die, mentre le interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche sono praticamente trascurabili (Saito et al., 2016).

In considerazione delle abitudini alimentari della maggior parte della popolazione europea, a fronte di una forte assunzione di LA e  $\Omega$ -6, quella di ALA (e  $\Omega$ -3 in generale) spesso è insufficiente per cui una loro integrazione è fortemente consigliata, in particolare con l'intenzione di operare un'efficace prevenzione primaria. Il consumo di oli vegetali molto concentrati in ALA può proporsi come l'integrazione più semplice da fare, vista la disponibilità sul mercato di prodotti di buona qualità anche nel settore degli integratori alimentari, ma anche più razionale, poiché gli  $\Omega$ -3 sono meglio assorbiti e metabolizzati quando assunti nella naturale forma di trigliceride. Il dosaggio classico giornaliero di ALA come integrazione nutrizionale va da 500 a 2000 mg.

A conclusione di questa breve sintesi, è possibile inquadrare ALA come un  $\Omega$ -3 forse meno noto e reclamizzato rispetto a EPA o DHA, ma con un profilo di attività biologiche non certo secondarie che lo rendono un ottimo alleato per la salute cardiovascolare.

#### Bibliografia essenziale:

1. Zhang JY, Kothapalli KS, Brenna JT. Desaturase and elongase-limiting endogenous long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016 Mar;19(2):103-10. doi: 10.1097/MCO.0000000000000254.
2. Marangoni F, Poli A. n-3 fatty acids: functional differences between food intake, oral supplementation and drug treatments. *Int J Cardiol*. 2013 Dec 20;170(2 Suppl 1):S12-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.039.
3. Lin YH, Salem N Jr. Whole body distribution of deuterated linoleic and alpha-linolenic acids and their metabolites in the rat. *J Lipid Res*. 2007 Dec;48(12):2709-24. doi: 10.1194/jlr.M700369-JLR200.
4. Wendland E, Farmer A, Glasziou P, Neil A. Effect of alpha linolenic acid on cardiovascular risk markers: a systematic review. *Heart*. 2006 Feb;92(2):166-9. doi: 10.1136/hrt.2004.053538.
5. Heskey CE, Jaceldo-Siegl K, Sabaté J, Fraser G, Rajaram S. Adipose tissue  $\alpha$ -linolenic acid is inversely associated with insulin resistance in adults. *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1105-10. doi: 10.3945/ajcn.115.118935.
6. González-Mañán D, Tapia G, Gormaz JG, D'Espessailles A, Espinosa A, Masson L, Varela P, Valenzuela A, Valenzuela R. Bioconversion of  $\alpha$ -linolenic acid to n-3 LCPUFA and expression of PPAR-alpha, acyl Coenzyme A oxidase 1 and carnitine acyl transferase I are incremented after feeding rats with  $\alpha$ -linolenic acid-rich oils. *Food Funct*. 2012 Jul;3(7):765-72. doi: 10.1039/c2fo30012e.
7. Yue H, Qiu B, Jia M, Liu W, Guo XF, Li N, Xu ZX, Du FL, Xu T, Li D. Effects of  $\alpha$ -linolenic acid intake on blood lipid profiles: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(17):2894-2910. doi: 10.1080/10408398.2020.1790496.
8. Zhang J, Kris-Etherton PM, Thompson JT, Hannon DB, Gillies PJ, Heuvel JP. Alpha-linolenic acid increases cholesterol efflux in macrophage-derived foam cells by decreasing stearyl CoA desaturase 1 expression: evidence for a farnesoid-X-receptor mechanism of action. *J Nutr Biochem*. 2012 Apr;23(4):400-9. doi: 10.1016/j.jnutbio.2011.01.004.
9. Da Silva Afonso M, Castilho G, Lavrador MS, Passarelli M, Nakandakare ER, Lottenberg SA, Lottenberg AM. The impact of dietary fatty acids on macrophage cholesterol homeostasis. *J Nutr Biochem*. 2014 Feb;25(2):95-103. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.10.001.
10. Li G, Wang X, Yang H, Zhang P, Wu F, Li Y, Zhou Y, Zhang X, Ma H, Zhang W, Li J.  $\alpha$ -Linolenic acid but not linolenic acid protects against hypertension: critical role of SIRT3 and autophagic flux. *Cell Death Dis*. 2020 Feb 3;11(2):83. doi: 10.1038/s41419-020-2277-7.
11. Saito S, Fukuhara I, Osaki N, Nakamura H, Katsuragi Y. Consumption of alpha-Linolenic Acid-enriched Diacylglycerol Reduces Visceral Fat Area in Overweight and Obese Subjects: a Randomized, Double-blind Controlled, Parallel-group Designed Trial. *J Oleo Sci*. 2016 Jul 1;65(7):603-11. doi: 10.5650/jos.ess16059.





Menopause

# Menopausa e acido alfa-linolenico: un matrimonio intelligente

## Stefania Alfieri

Specialista in Ginecologia

Dir. Centro Menopausa Villa MediPrò Sanità (Bologna)

Membro del consiglio Direttivo SIM (Società Italiana Menopausa)

Le donne generalmente trascorrono l'ultimo terzo della loro vita in menopausa, la quale è quindi una fase transitoria, ma alcune donne possono risentire del calo ormonale e necessitano di una sostituzione.

I fastidi menopausali dovuti alla carenza estrogenica sono vari, tra cui disturbi del sonno, alterazioni del tono umore, vampate di calore, ridotta QoL, alterazioni cognitive, osteoporosi, problematiche uro-ginecologiche, ipertensione, sindrome metabolica e non ultime CVD. La carenza estrogenica favorisce l'aumento delle resistenze periferiche con aumento dei valori pressori.

Principi generali per una corretta TOS (terapia ormonale sostitutiva):

- Selezione delle donne
- Timing
- Personalizzazione

Gli effetti della TOS a lungo termine possono influire positivamente sulla patologia cardiovascolare riducendone il rischio di malattia coronarica e mortalità cardiaca, se iniziata prima dei 60 anni di età ed entro 10 anni dall'arrivo della menopausa. La terapia ormonale, inoltre, migliora il profilo pressorio anche attraverso la modulazione dei livelli di renina e dei peptidi natriuretici cardiaci con regolazione del tono vascolare, modifica la risposta allo ione calcio, favorendo la vasodilatazione e la sintesi di ossido nitrico attraverso la NO-sintetasi e la sua liberazione a livello endoteliale.

Come riportato dal FRAMINGHAM STUDY, le donne in post-menopausa hanno un'incidenza di malattie cardiovascolari da 2 a 6 volte maggiore rispetto alle donne in premenopausa nella fascia di età 40-54 anni. Un'attenzione particolare merita la scelta del progestinico che sia ad attività anti-mineralcorticoide.

Si prende in considerazione anche l'integrazione di acido alfa-linolenico su importanti molecole di adesione e citochine infiammatorie.

Da non dimenticare è che la donna in menopausa, ma già in pre-menopausa, deve modificare le abitudini alimentari ed integrare un corretto stile di vita con abolizione del fumo, riduzione del sovrappeso e/o obesità quindi modificare il regime alimentare, regolare attività fisica e un'adeguata implementazione di vitamina D e di calcio.

Bibliografia essenziale:

1. Traci A Takahashi, Kay M Johnson, Menopause, 2015 May;99(3):521-34
2. Gerber LM, Sievert LL, Warren K et al, Hot flashes are associated with increased ambulatory systolic blood pressure, Menopause. 2007; 14:308-315
3. Cagnacci A, Palma F, Romani C, Xholli A, Bellafrente M, Di Carlo C., Are climacteric complaints associated with risk factors of cardiovascular disease in peri-menopausal women? Gynecol Endocrinol. 2015; 31:359-62
4. Gambacciani M, Biglia N, Cagnacci A, Caruso S, Cicinelli E, DE Leo V, DI Carlo C, Farris M, Gambera A, Guaschino S, Lanzone A, Paoletti AM, Russo N, Vicariotto F, Villa P, Volpe A, Italian Menopause Society (SIM). Menopause and hormone replacement therapy: the 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society. Minerva Ginecol. 2018; 70:27-34. [www.simenopausa.it](http://www.simenopausa.it)

5. Nanette Santoro, C Neill Epperson, Sarah B Mathews, Menopausal Symptoms and Their Management, *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015 Sep;44(3):497-515
6. Howard N. Hodis and Wendy J Mack, Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease: It's About Time and Timing, *Cancer J*. 2022 May-Jun; 28(3): 208-223.
7. Amos Pines, David W Sturdee, Martin H Birkhäuser, Hermann P G Schneider, Marco Gambacciani, Nick Panay, IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy, *Climacteric*, 2007 Jun;10(3):181-94
8. Moein Askarpour, Mohammadreza Karimi, Amir Hadi, Ehsan Ghaedi, Micheal E. Symonds, Maryam Miraghajani, Parisa Javadian, Review article Effect of flaxseed supplementation on markers of inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis, *Cytokine*, 2020 Feb;126:154922.





# Ansia e insonnia al tempo della pandemia: la fitoterapia puo' essere un'alternativa farmacologica?

**Mauro Voza**

Medico di Medicina Generale; Specialista in Clinica Pediatrica

Presidente SNAMID Bologna

Le restrizioni che la recente pandemia ha causato, gli allontanamenti sociali, lo stesso smart working sono le situazioni che hanno sovvertito e condizionato le abitudini di ciascuno di noi negli anni 2020-21. Quel periodo, che tuttora mostra le sue conseguenze, ha accentuato forme fobiche, moderatamente depressive ovvero ansiose, se non sovvertire,

in molti casi, il normale ritmo sonno-veglia o i comportamenti alimentari in bambini, adolescenti, adulti, anziani di entrambi i sessi e di ogni classe sociale. I disturbi riferiti all'ansia sono diventati, persistendo, condizioni debilitanti sia sul piano funzionale che organico.

Tensione muscolare, eccessiva preoccupazione, perdita dell'attenzione e insonnia sono le manifestazioni cliniche più ricorrenti che hanno richiesto il ricorso all'uso di farmaci, come il GABA, acido gamma-amminobutirrico, neurotrasmettitore ad azione inibitoria nel SNC. All'efficacia dal punto di vista clinico, non si può disconoscere la comparsa di effetti collaterali, a volte indesiderati, se non la cronica dipendenza farmacologica ed i disturbi cognitivi.

Favorito anche da un importante battage pubblicitario, il ricorrere "all'integratore", sempre nella convinzione che "vegetale" sia sinonimo di "naturale" e quindi non pericoloso né tantomeno induttore di "dipendenza", ne ha favorito un incremento nel consumo.

Purtroppo, la mancata specificazione della qualità, provenienza, corretta estrazione del principio "vegetale" non garantisce il consumatore né della sicurezza, ma soprattutto degli effetti del prodotto utilizzato. Una serie di ricerche condotte utilizzando MEDLINE (PubMed) e il database online della Cochrane per valutare la possibilità di utilizzare "farmaci vegetali", in toto o in parte, come coadiuvanti o in alternativa, nella terapia dell'ansia o dell'insonnia, ha eletto una decina di piante che hanno avuto effetti di modulazione sul GABA, sia in vitro che studi su animali (test sugli effetti ansiolitici) che trials clinici umani.

Tra i dieci farmaci vegetali più frequentemente indagati (kava, ashwaganda, ginkgo biloba, camomilla, centella asiatica, scutellaria, melissa) particolare attenzione è stata data a escolzia, valeriana, luppolo e passiflora per l'azione farmacologica dei loro componenti chimici e alla combinazione delle diverse piante in prodotti galenici, "ad personam", rivolti ad ottenere un effetto antiansia piuttosto che sedativo o miorilassante o ipnotico.

All'indagine si aggiunge una considerazione anche alla melatonina, ormone ipnoinducente, utilizzata in una molteplice quantità di integratori alimentari. La possibilità di comporre un prodotto galenico con farmaci vegetali, dei quali si conoscano provenienza, percentuale del principio attivo e soprattutto dosaggio opportuno, può costituire un valido aiuto per il MMG, o anche per lo Specialista, che vogliono affrontare le forme ansioso-depressive a carattere lieve moderato con discreto benessere per l'Assistito. Inoltre, la corretta conoscenza del farmaco vegetale eviterebbe "autoprescrizioni" di prodotti che, in presenza di patologie concomitanti, potrebbero ridurre o accentuare l'assorbimento di farmaci di sintesi, per altro motivo prescritti.

## Bibliografia essenziale

1. Dietmar Benke, Andrea Barberis, Sascha Kopp, Karl-Heinz Altmann, Monika Schubiger, Kaspar E Vogt, Uwe udolph, Hanns Möhler, GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts, *Neuropharmacology*, 2009 Jan;56(1):174-81.
2. Becker A, Felgentreff F, Schröder H, Meier B, Brattström A., The anxiolytic effects of a Valerian extract is based on valerianic acid. *BMC Complement Altern Med*. 2014 Jul 28; 14:267.

3. Khom S, Baburin I, Timin E, Hohaus A, Trauner G, Kopp B, Hering S., Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: molecular mechanism and subunit specificity, *Neuropharmacology*. 2007 Jul;53(1):178-87.
4. Felgentreff F, Becker A, Meier B, Brattström A., Valerian extract characterized by high valerenic acid and low acetoxy valerenic acid contents demonstrates anxiolytic activity, *Phytomedicine*. 2012 Oct 15;19(13):1216-22.
5. Orhan IE, A Review Focused on Molecular Mechanisms of Anxiolytic Effect of Valerina officinalis L. in Connection with Its Phytochemistry through in vitro/in vivo Studies, *Curr Pharm Des*. 2021;27(28):3084-3090
6. Karen Savage, Joseph Firth, Con Stough, Jerome Sarris, GABA-modulating phytomedicines for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence 23 November 2017
7. Zanolli P, Zavatti M, Rivasi M et al., Evidence that the beta-acids fraction of hops reduces central GABAergic neurotransmission, *J Ethnopharmacol*. 2007;109(1):87-92.





# Infiammazione e malattie associate all'età: ruolo dell'intervento nutrizionale

**Giulio Marchesini Reggiani**

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche - Alma Mater Studiorum Università di Bologna

L'invecchiamento è un processo fisiologico, delicato e influenzato da molti fattori, alcuni esterni come lo stile di vita e l'alimentazione, altri interni come i processi infiammatori. In realtà, i due fattori non sono indipendenti; evidentemente, l'infiammazione può avere origine da molte cause, ma viene spesso avviata e sostenuta da agenti esterni e, tra questi, l'alimentazione gioca un ruolo cruciale.

L'invecchiamento prende origine da lontano, fin da fenomeni epigenetici e poi si sviluppa attraverso fenomeni rigenerativi, il turn-over proteico, il danno delle macromolecole, i fenomeni metabolici e lo stress; tutti sono in grado di generare uno stato infiammatorio che si accresce con un andamento ad archi successivi, fino a raggiungere uno stato patologico [1].

L'alimentazione può assumere un ruolo cardine in questo alternarsi di acuzie e remissione, ritmato quotidianamente sul pasto. L'assunzione di cibo mette in moto una serie di processi, finalizzati alla digestione degli alimenti, alla produzione degli ormoni che attivano il metabolismo dei nutrienti, a facilitare il transito del materiale alimentare all'intestino, ove regola il microbiota intestinale, e da qui gli assi intestino-fegato, intestino-cervello, intestino-tessuto adiposo.

Alcuni alimenti si caratterizzano per una spiccata attività infiammatoria (carboidrati raffinati come pane bianco e dolci, cibi fritti, bevande zuccherate, carne rossa - hamburger, bistecche -, insaccati e carne lavorata - hot dog, salsiccia -, margarina, latticini), che si esplica attraverso la produzione di citochine, stress ossidativo, attivazione della glicazione delle proteine); altri cibi, al contrario, si caratterizzano per un'attività anti-infiammatoria (pomodori, verdure a foglia verde - spinaci, cavolo nero, bietole, cavolo cappuccio, cicoria -, pesci grassi - salmone, sgombro, tonno e sardine -, frutta secca - mandorle e noci -, olio d'oliva).

Questa grossolana classificazione può essere estesa a comprendere anche alcuni nutrienti: tra gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) vi sono molte differenze tra quelli della serie omega-3 (derivati dall'acido alfa-linolenico - EPA e DHA -, ad attività anti-infiammatoria) e quelli della serie omega-6 (derivati dall'acido linoleico) che danno origine ai trombossani ed alle prostaglandine. Attraverso la loro interazione nei tessuti e col microbiota intestinale, questi acidi grassi agirebbero come mediatori nei processi infiammatori e per queste caratteristiche i PUFA omega-3 ha trovato spazio nelle malattie cardiovascolari.

Nella dieta abituale, il rapporto omega-6/omega-3 si caratterizza per valori tra 6:1 e 10:1, ma può essere modificato anche attraverso scelte alimentari mirate. Molti tentativi sono stati fatti per saggiare gli effetti benefici di una dieta modificata o della supplementazione in omega-3 in varie patologie (cardiovascolari, reumatologiche).

Nel 2019 lo studio Reduce-IT ha dimostrato il vantaggio della supplementazione con omega-3 sul rischio cardiovascolare in soggetti con ipertrigliceridemia già trattati con statine [2], vantaggio dimostrato anche da metanalisi [3]. Nelle malattie reumatologiche (spondiloartriti, artrite reumatoide, artrite psoriasica), i risultati sono più incerti e generalmente negativi nella psoriasi, peraltro con studi giudicati di scarsa qualità [4]. In un'esperienza personale nella quale abbiamo trattato pazienti con spondiloartrite per 6 mesi con una dieta modificata nella quale eravamo riusciti a portare il rapporto omega-6/omega-3 a 2:1, abbiamo potuto osservare una diminuzione della sintomatologia dolorosa ed un miglioramento della mobilità articolare.

Le recenti raccomandazioni alimentari della Società Francese di Reumatologia concludono che la supplementazione con PUFA omega-3 (2g/die) può esser proposta per un miglioramento dei sintomi nell'artrite reumatoide e nelle altre malattie croniche infiammatorie articolari [5].

La manipolazione dell'alimentazione (o la supplementazione con omega-3) si pone quindi come una possibile terapia di supporto per i processi infiammatori, legati all'immunità e all'invecchiamento.

#### Bibliografia essenziale

1. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):576-590.
2. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent-ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):11-22.
3. Bernasconi AA, Wiest MM, Lavie CJ, et al. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials. *Mayo Clin Proc*. 2021 Feb;96(2):304-313.
4. Gwinnutt JM, Wieczorek M, Rodriguez-Carrio J, et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and metaanalyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open*. 2022 Jun;8(2).
5. Daien C, Czernichow S, Letarouilly JG, et al. Dietary recommendations of the French Society for Rheumatology for patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2022 Mar;89(2):105319.





# Low-grade inflammation (LGI) e nutrizione: il punto di vista del MMG

## Roberto Pescatori

Medico di Medicina Generale; Specialista in Cardioangiochirurgia

Responsabile SIC SPORT Liguria

Vicepresidente SIT Liguria

Casa di Cura "Villa Montallegro", Genova

La relazione della Low Grade Inflammation (LGI) associata alla nutrizione nella realtà quotidiana della medicina generale non è uno degli aspetti principali ai quali non si riesce a dedicare, pur volendo, uno spazio adeguato della visita quotidiana nel proprio studio. La LGI è una situazione di infiammazione che possiamo definire subdola in quanto all'inizio, quando sarebbe utile intervenire attivamente, non manifesta segni clinici o sintomi tali da indurre il paziente a presentarsi dal medico. Pertanto, la funzione del Medico di Medicina Generale sarebbe quella del cercare di prevenirla, consigliando al paziente di adottare comportamenti nutrizionali che siano il meno dannosi possibili per il proprio organismo. Infatti, una corretta nutrizione può influenzare la risposta alle malattie infettive a più livelli, tra cui, non certo ultimo, quello della funzione immunitaria; poca attenzione è stata posta agli aspetti nutrizionali e più spesso riferita al solo trattamento nutrizionale del paziente acuto, grave, allettato o con specifiche complicanze.

Le possibili cause dell'infiammazione includono suscettibilità genetica, obesità viscerale, cambiamenti nel microbiota intestinale e nella permeabilità, infezioni croniche e senescenza cellulare. L'infiammazione cronica, chiamata "inflamm-aging", ha un ruolo nello sviluppo di molte malattie legate all'età, come la fragilità. L'infiammazione cronica di basso grado può anche aumentare il rischio di aterosclerosi e resistenza all'insulina, che sono i principali meccanismi nello sviluppo delle malattie cardiovascolari (CVD). Poiché è noto che il rischio di CVD è maggiore nelle persone anziane con fragilità e il rischio di fragilità è maggiore nei pazienti con CVD, potrebbe esserci una relazione tra infiammazione, sviluppo di CVD e fragilità. (1)

Una dieta sana ricca di pesce, frutta e verdura, ma moderata di alcol e povera di latticini e carne è stata associata ad un tasso inferiore di malattie cardiovascolari incidenti (CVD). I meccanismi, tuttavia, rimangono poco chiari (2). In uno studio pubblicato nel 2017 su *Nutritional Journal* è stato rilevato che una dieta pro-infiammatoria era associata a un rischio elevato di primo infarto miocardico negli uomini. In un altro studio, è stata messa in evidenza come l'attività fisica e il comportamento sedentario siano associati a biomarcatori di disfunzione endoteliale e infiammazione di basso grado e le associazioni tra attività fisica e comportamento sedentario erano costantemente più forti nel pre-diabete che nel normale metabolismo del glucosio (3). Anche nei confronti del Covid, in particolare del Long Covid si è visto come una dieta sana possa intervenire favorevolmente come dimostrato in un recente studio pubblicato nel febbraio 2022 (4).

La composizione della dieta si è dimostrata in grado di influenzare significativamente l'insorgenza dell'infiammazione cronica di basso grado. Evidenze sperimentali indicano come, ad esempio, l'assunzione di carboidrati a maggior indice glicemico (cioè digeriti, metabolizzati e assorbiti più velocemente) e di acidi grassi saturi siano associati ad un aumento dell'infiammazione sistemica, mentre l'assunzione di fibra alimentare, acidi grassi polinsaturi n-3 e monoinsaturi e carotenoidi è stata invece dimostrata essere associata a bassi livelli di marker infiammatori circolanti.

In particolare, gli omega-3 esercitano un ruolo strutturale, antinfiammatorio, antiaggregante, fluidificante, antitrombotico, vasodilatatorio, positivo sulle patologie metaboliche, protettivo sugli eventi cardio-cerebro-vascolari e migliorativo su alcune funzioni cerebrali. In nutrizione, l'aggettivo "essenziale" definisce la totale incapacità dell'organismo di sintetizzare un elemento o di farlo in quantità adeguate al proprio fabbisogno; ciò implica la relativa necessità di introdurlo con la dieta. Gli Omega-3 e gli Omega-6 sono molecole che appartengono alla categoria dei lipidi. In particolare,

due di essi, l'acido alfa-linolenico e l'acido linoleico sono considerati essenziali, in quanto l'organismo umano non è in grado di sintetizzarli e quindi andrebbero inseriti. Nonostante questo, la problematica più cocente con la quale si scontra il medico di medicina generale è quella di convincere il paziente ad essere il più possibile aderente e persistente sia nella dieta, sempre sottostimata dal paziente e a volte, per inerzia, anche dallo stesso medico, che nelle terapie. Il problema della scarsa aderenza dei pazienti alle prescrizioni terapeutiche è noto da più di 2000 anni, come citava Ippocrate; infatti, le problematiche legate all'assunzione dei farmaci, come la difficoltà ad aderire ai regimi prescritti e gli effetti avversi degli stessi possono essere più fastidiosi per i pazienti rispetto agli stessi trattamenti. Alcuni colleghi hanno definito l'aderenza terapeutica "il fattore di rischio occulto" (5). Per esempio, un approccio farmacologico ottimale alle malattie cardiovascolari (MCV) prevede che il 70% dei pazienti necessitino di 2 o più farmaci per raggiungere il target, mentre 4 pazienti su 10 non continuano il trattamento farmacologico prescritto (6), con la conseguenza che la mortalità per patologie cardiovascolari aumenta nei pazienti con scarsa aderenza alla terapia, causando circa 200.000 morti l'anno in Europa (6)

In molti paesi si è cercato di trovare soluzioni e strategie che potessero ridurre la scarsa aderenza; è stato osservato che l'azione di counselling, svolta in contesti differenti (domicilio, farmacia, luoghi di lavoro, ambiente clinico) sia da professionisti appositamente formati che da personale sanitario, può migliorare l'aderenza. Il counselling potrebbe essere più efficace qualora venga rivolto, oltre che al paziente, ad un familiare al quale viene affidato un ruolo di supporto. Tra gli interventi non dipendenti da persone fisiche, invece, hanno dimostrato effetti positivi l'uso di sistemi di promemoria, recapitati con mezzi informatici, telefonate automatizzate o perfino posta convenzionale. L'esecuzione di telefonate da parte di persone ha invece portato complessivamente a risultati deludenti. Il MMG utilizzando anche il personale dello studio o fornito dalla ASL stessa, potrebbe cercare di essere più efficace sull'aderenza dei pazienti, senza aumentare il carico di lavoro attuale già oneroso. Fino ad ora, purtroppo, il lavoro del MMG è sempre stato solo valutato dalla rendicontazione economica della spesa farmaceutica trimestrale, senza valutare l'ottimo operato in prevenzione sia primaria che secondaria che molti colleghi attuano ogni giorno sul territorio. Magari cercando di interagire più attivamente con il farmacista e implementando sistemi telematici/elettronici come la tessera sanitaria, ancora poco utilizzata, memorizzando tutta la vita sanitaria del paziente, si potrebbe avere aderenza e persistenza maggiori per la tutela del paziente stesso.

#### Bibliografia essenziale

1. Inflammation, Frailty, and Cardiovascular Disease (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31894547>) Genn 2020
2. Bas CT van Bussel et Al (J.Nutri 2015; 145:532-40)
3. Diabetologia 2022, 65 : 777-789
4. Siwen Wang, MD; et al. JAMA Febb 2022
5. F. Colivicchi et Al. - G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 3): 124S-127S
6. M. Volpe et al. Il ruolo dell'aderenza alla trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso - Cardiol 2014;15(10 Suppl 1): 3S-10S.





# Ruolo dell'attività fisica nella prevenzione primordiale

**Maria Grazia Modena, Elisa Lodi**

Dip. Chirurgico, Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa - Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Centro P.A.S.C.I.A. (Programma Assistenziale Scopenso cardiaco, Cardiopatie dell'Infanzia e a rischio) AOU Policlinico di Modena

Le malattie cardiovascolari (MCV) costituiscono la più frequente causa di morbidità e mortalità nei paesi industrializzati. In Italia incidono per oltre il 40% della mortalità. Le MCV rappresentano la fondamentale conclusione dell'aterosclerosi, processo cronico-degenerativo che ha le sue origini in età pediatrica, e, anzi, sin dalla vita intrauterina. Ad esempio, la dislipidemia materna durante la gravidanza ha la capacità di condizionare la progressione delle lesioni aterosclerotiche in età pediatrica e l'ipertensione arteriosa in gravidanza o nei primi anni di vita può essere un fenomeno premonitore di un successivo aumentato rischio di MCV.

Le MCV sono nella maggioranza dei casi prevenibili attraverso una correzione dei fattori che ne generano direttamente o indirettamente l'insorgenza. Negli anni, molteplici studi hanno consentito di individuare quelli che sono i principali fattori di rischio per le MCV, alcuni dei quali modificabili (inattività fisica, fumo, dislipidemia, ipertensione arteriosa, diabete, obesità, dieta, consumo di alcool, fattori psicologici...), altri non modificabili (età, familiarità per eventi ischemici precoci, sesso, storia anamnestica di precedenti MCV, razza, fattori genomici).

Tuttavia, gli interventi di prevenzione devono iniziare il più precocemente possibile, in quanto sugli adulti possono risultare in qualche modo già tardivi. Identificare i fattori di rischio cardiovascolare il più precocemente possibile nel corso della vita ed eliminarli, o quantomeno ridurli il prima possibile, offre maggiori garanzie di successo all'intervento preventivo. In quest'ottica, oltre ai noti interventi di prevenzione primaria e secondaria, è ormai innegabile la necessità di intervenire con strategie di prevenzione primordiale, un concetto che precede la prevenzione primaria e si concentra sulla prevenzione dell'insorgenza dei fattori di rischio.

Gli interventi di prevenzione primordiale consistono sostanzialmente in strategie comportamentali, che includono uno stile di vita attivo, una dieta sana ed equilibrata ed una adeguata igiene del sonno. L'infanzia è un periodo cruciale per l'efficacia della prevenzione primordiale e per costruire una vita più sana in età adulta, ma la prevenzione primordiale comprende anche il periodo prenatale. Già durante la gestazione e l'infanzia è doveroso indagare e riconoscere la presenza di fattori di rischio cardiovascolare per poterli prevenire ove possibile e correggere tempestivamente una volta insorti.

La prevenzione ed il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari nell'infanzia è associato ad una riduzione del rischio per morbidità nell'adulto, sottolineando l'importanza e l'urgenza di interventi precoci. Non è poi di secondaria rilevanza l'aspetto "globale" degli interventi di prevenzione. Infatti, interventi sullo stile di vita (comprensivi di adeguati programmi di attività fisica e regime alimentare) si sono dimostrati necessari ed essenziali nella prevenzione delle MCV, ma anche, contemporaneamente, di numerose altre condizioni patologiche, come le malattie oncologiche.







*Questo volume è stato impresso nel mese di marzo 2023  
Stampato in Italia - Printed in Italy*





Con il patrocinio di



ORDINE PROVINCIALE  
DEI MEDICI CHIRURGHI  
E DEGLI ODONTOIATRI DI  
BOLOGNA

**SINut**  
Società Italiana di Nutraceutica

Con il contributo non condizionato di

