

Studio randomizzato controllato, in doppi cieco, per valutare l'efficacia e la tollerabilità di alcuni preparati erboristici della medicina ayurvedica (Guggulu e triphala) verso placebo nel trattamento di soggetti con ipercolesterolemia e in sovrappeso



F. DONATO

Il razionale scientifico
Il controllo della colesterolemia totale, o del rapporto LDL/HDL, è uno dei cardini fondamentali della prevenzione delle malattie cardiovascolari ischemiche secondo le attuali linee guida internazionali (De Baker et al 2003). L'efficacia di alcuni farmaci, come le statine, per ridurre la colesterolemia in soggetti con livelli elevati è stata definitivamente provata, anche se l'uso continuativo di tali farmaci comporta un costo considerevole per il Servizio Sanitario e non è esente da rischi (Pasternak et al, 2002). Per questo motivo

oggi la decisione di somministrare tali farmaci per ridurre la colesterolemia in genere viene presa sulla base del rischio cardiovascolare globale e non solo sul livello della colesterolemia. In Italia, attualmente, non vi è un'indicazione assoluta all'impiego di tali farmaci nei soggetti con rischio coronario assoluto inferiore al 20% in 10 anni, definito in base alle carte del rischio cardiovascolare (Progetto Cuore), in prevenzione primaria, secondo le indicazioni della Nota 13 dell'AIFA. Tuttavia, la riduzione della colesterolemia totale a livelli inferiori a 190

mg/dl anche in soggetti a basso rischio cardiovascolare viene considerata un obiettivo prioritario in prevenzione primaria, secondo le raccomandazioni della Task Force europea per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (Pasternak et al, 2002). L'utilizzo di prodotti con effetto ipocolesteremizzante anche su soggetti con livelli moderati di colesterolo e rischio cardiovascolare basso sarebbe dunque giustificato, in presenza di prodotti efficaci, privi di importanti effetti avversi ed economici. Anche in Sanità Pubblica appare fondamentale la prevenzione

primaria delle malattie cardiovascolari anche in soggetti a rischio coronario relativamente basso, in una strategia di popolazione.

L'impiego delle statine in soggetti a basso rischio cardiovascolare appare attualmente limitato, a causa dello sfavorevole rapporto costi/benefici, dell'elevato numero di pazienti da trattare per prevenire un evento, e del frequente abbandono della terapia da parte dei pazienti in trattamento, che invece per definizione dovrebbero continuare tale trattamento tutta la vita (bassa compliance). Per tutti questi motivi, appare importante ampliare il bagaglio terapeutico del trattamento della colesterolemia elevata in soggetti a rischio coronario relativamente basso anche mediante l'impiego di terapie complementari.

Nella medicina ayurvedica vengono utilizzati tradizionalmente diversi farmaci che hanno sia azione ipocolesterolemica che di riduzione del peso corporeo in soggetti in sovrappeso, un fattore, quest'ultimo, considerato di per sé un importante fattore di rischio coronario e spesso associato all'ipercolesterolemia. In particola-

re, per tale condizione viene consigliata la combinazione di due prodotti fitoterapici: il guggulu e il triphala.

Il guggulu è un estratto dalla resina della *Commiphora Mukul*, e fin dall'antichità è stato utilizzato nell'ambito della medicina ayurvedica con indicazione per la terapia di aterosclerosi e obesità. (Satyvati 1988 e Dev 1997). Una revisione del 2005 ha raccolto i lavori relativi a questo composto, conducendo una ricerca estesa su nove database medico-biologici (tra cui Medline, the Cochrane Library ed EMBASE), su 20 riviste aggiuntive non indicizzate nei comuni database e analizzando le bibliografie degli articoli selezionati (Ulbricht et al 2005). Non sono stati posti criteri di esclusione in base alla lingua di pubblicazione e alla qualità degli studi. In totale sono stati presi in considerazione 20 studi citati nella revisione, uno dei quali pubblicato di recente e di elevata qualità (Szapary et al 2003). La maggior parte degli studi è di piccole dimensioni e di bassa qualità. Lo studio più recente e di più elevata qualità è un trial randomizzato controllato con

uso di placebo, in doppio cieco, in cui è stato utilizzato un estratto del guggulu, il guggulesterone, non riportando alcuna differenza nella colesterolemia totale, LDL e HDL nei soggetti sottoposti al trattamento sperimentale rispetto a quelli con placebo al termine delle 8 settimane di trattamento (Szapary et al 2003). Altri studi hanno invece evidenziato effetti positivi del trattamento con guggulu sulla colesterolemia, anche se le piccole dimensioni o il disegno non ottimale dello studio non consentono di raggiungere conclusioni certe. Gli autori della review concludono che attualmente non vi è una sufficiente evidenza scientifica per proporre l'uso del guggulu per qualsiasi condizione clinica.

Il triphala è un composto di tre piante (*Terminalia chebula*, *Terminalia bellerica* e *Phyllanthus emblica*), che trova la sua applicazione nella medicina ayurvedica per favorire l'attività digestiva e la funzionalità intestinale, con effetti positivi anche per il trattamento dell'obesità e la riduzione della colesterolemia. In letteratura sono presenti studi sperimentali che



mostrano un effetto ipolipidemico dei componenti del triphala su animali da esperimento con ipercolesterolemia indotta (Saravanan et al 2007, Anila e Vijayalakshmi 2002, Augusti et al 2001, Shaila et al 1998). Inoltre i tre composti mostrano proprietà antiossidanti in studi in vitro (Naik et al 2005), e per quanto riguarda l'Emblica sia in vivo che in vitro (Kim et al 2005), che potrebbero contrastare la diffusione di processi aterosclerotici spesso compresenti in soggetti con ipercolesterolemia.

Obiettivi della ricerca
L'obiettivo primario è la riduzione della colesterolemia totale in pazienti con colesterolemia totale di 200-300 mg/dl e in sovrappeso e con rischio cardiovascolare assoluto inferiore al 20% come risulta dall'applicazione delle carte del rischio cardiovascolare (Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità). Obiettivi secondari

sono:

- ▶ riduzione dei livelli sierici di LDL e dei trigliceridi
- ▶ riduzione del peso corporeo
- ▶ riduzione del rischio cardiovascolare assoluto valutato come precedentemente descritto
- ▶ assenza di effetti avversi rilevanti

Il Disegno sperimentale

Lo studio è un trial randomizzato controllato di fase III, in doppio cieco, a 2 bracci, per la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di Guggulu e Triphala in pazienti adulti con colesterolemia totale di 200-300 mg/dl e body mass index (BMI) ≥ 25 e < 35 . I gruppi di trattamento sono i seguenti:

- ▶ Guggulu e Triphala: 3 mesi di terapia orale al dosaggio descritto successivamente (punto 4)
- ▶ Placebo: 3 mesi di terapia orale al dosaggio descritto successivamente

gio descritto successivamente

In questo studio viene inserito un gruppo trattato con placebo in quanto non vi sono attualmente indicazioni alla prescrizione di farmaci "tradizionali" (statine) per la riduzione della colesterolemia in pazienti nelle condizioni indicate dai criteri di inclusione.

La randomizzazione viene effettuata mediante impiego dei numeri casuali. Per assicurare il doppio cieco, la randomizzazione viene effettuata da un epidemiologo che opererà presso il Servizio di Epidemiologia dell'ASL di Brescia - Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Brescia, e che invia l'indicazione dei trattamenti (A o B) da assegnare ai soggetti inclusi nella ricerca sulla base di una lista di numeri casuali, senza avere alcun contatto diretto con i medici che somministreranno i trattamenti o con i pazienti. Le capsu-

FIGURA 1. FASI E TEMPI PREVISTI PER LO SVOLGIMENTO DELLA RICERCA

1a fase: messa a punto del progetto in **2 mesi**



2a fase: reclutamento dei pazienti in **3 mesi**



3a fase: trattamento dei pazienti, analisi di laboratorio e variabili di outcome in **3 mesi**



4a fase: follow-up post-trattamento, analisi di laboratorio e variabili di outcome in **3 mesi**



4a fase: analisi statistica e stesura del report finale: **1 mese**



Nel soprastante schema è riportato il cronogramma dello studio. Dopo la messa a punto iniziale del progetto con la predisposizione del materiale necessario e l'approvazione del Comitato Etico, gli arruolamenti dei pazienti vengono effettuati nei primi 3 mesi dello studio, il trattamento dura 3 mesi, il follow-up post-trattamento 3 mesi e in un mese verrà effettuata l'analisi finale dei dati e la stesura del report conclusivo. Il progetto ha quindi una durata complessiva di 12 mesi.

le del preparato sperimentale e quelle del placebo sono state confezionate in modo tale da non consentire di distinguere le une dalle altre. I soggetti vengono assegnati ai due gruppi secondo l'ordine di entrata nello studio con una randomizzazione semplice a blocchi fino a costituire due gruppi di uguale numerosità. Tutti gli esami di laboratorio e le visite cli-

Investigatori principali e collaboratori

L'investigatore principale è il Prof. **Francesco Donato**, Responsabile del Servizio Epidemiologico in staff alla Direzione Sanitaria dell'ASL di Brescia e Professore Ordinario presso la Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, dell'Uni-

partimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, dell'Università degli Studi di Brescia; **Dr. Marina Crisetig**, Dipartimento di Prevenzione Medico, Servizio Medicina di Comunità, ASL di Brescia. Collaborano inoltre alla ricerca: **Dr. Fulvio Lonati**, Direttore del Dipartimento Cure Primarie, Direzione Sanitaria dell'ASL di Brescia e il **Dr. Fabrizio Speziani**,



niche vengono effettuate durante il periodo di trattamento e durante il follow-up su tutti i soggetti in cieco, nei tempi qui di seguito riportati. L'analisi dei dati verrà effettuata dall'epidemiologo partecipante alla ricerca del Servizio di Epidemiologia dell'ASL di Brescia - Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Brescia su dati anonimi, in cieco (**Fig. 1**).

versità degli Studi di Brescia. Gli altri investigatori della ricerca sono: **Dr. Daniela Cecchi**, Responsabile Servizio Assistenza Specialistica, Dipartimento Cure Primarie, Direzione Sanitaria dell'ASL di Brescia; **Prof. Maurizio Castellano**, Professore Ordinario di Clinica Medica, Università degli Studi di Brescia; **Dr. Grazia Orizio**, Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Di-

Direttore del Dipartimento di Prevenzione Medico, Servizio Medicina di Comunità, ASL di Brescia. Oltre 20 MMG hanno finora dato la propria adesione al progetto.

Dipartimento e UO della struttura presso cui viene svolta effettivamente la sperimentazione e dove vengono conservate le informazioni della sperimen-

TABELLA 1. FLOW-CHART RIASSUNTIVA DEI PARAMETRI PREVISTI E RELATIVI COSTI

ESAMI E TEMPI	SCREENING	GIORNO 1 (BASALE)	MESE 1	MESE 2	MESE 3	MESE 6	COSTI AGGIUNTIVI TARIFFA €
Consenso informato	X	X					
Criteri inclusione / esclusione	X	X					
Anamnesi	X	X					
Tabagismo	X	X					
Esame obiettivo	X	X	X	X	X	X	
Peso e altezza (misurati non riferiti)	X	X	X	X	X	X	
Circonferenza addominale	X	X	X	X	X	X	
Pressione arteriosa	X	X	X	X	X	X	
Glicemia	X		X		X	X	1,70 x 4 = 6,8
Colesterolemia totale, LDL, HDL	X		X		X	X	5,14 (2,27 + 1,17 + 1,70) x 4 = 20,56
Creatininemia	X		X		X		1,70 x 3 = 5,1
Trigliceridemia	X		X		X		1,70 x 3 = 5,1
AST ALT	X		X		X		3,4 (1,70 + 1,70) x 3 = 10,2
LDH	X		X		X		1,70 x 3 = 5,1
CPK	X		X		X		2,27 x 3 = 6,81
Emocromo con Formula	X		X		X		3,98x3=11,94
Esame urine	X		X		X		2,27x3=6,81
Eventi avversi			X	X	X		
Consegna farmaco		X	X	X	X		
Totale costi per paziente							= 78,42

tazione:

La sperimentazione viene svolta presso gli ambulatori di medici di medicina generale (MMG) dell'ASL di Brescia.

Le informazioni raccolte vengono conservate presso il Servizio Epidemiologico in staff alla Direzione Sanitaria dell'ASL di Brescia - Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, dell'Università degli Studi di Brescia, Via Cantore 20, 25123 Brescia

Descrizione del trattamento e delle procedure

Tutti i pazienti vengono sottoposti alla valutazione del rischio cardiovascolare globale, utilizzando le carte del rischio cardiovascolare o l'apposito programma. Inoltre viene misurata la circonferenza

addominale e il peso e l'altezza per calcolare l'indice di massa corporea. Se il rischio cardiovascolare assoluto risulta inferiore al 20%, il paziente risulta arruolabile sulla base dei criteri di inclusione e di esclusione precedentemente elencati. Vengono prescritti quindi gli esami di laboratorio necessari per la rilevazione degli altri principali fattori di rischio vascolare, quali colesterolemia totale e frazionata (LDL e HDL), glicemia a digiuno e trigliceridemia.

I pazienti ritenuti eleggibili per la ricerca sulla base dei dati clinici rilevati dal medico di medicina generale (MMG), e sulla base dei dati di laboratorio, vengono invitati a prendere parte allo studio. Al paziente viene spiegato il razionale dello studio e la metodologia di conduzione e gli vengono fornite tutte le informazioni ineren-

ti i possibili vantaggi e svantaggi che avrà nel partecipare alla ricerca e la possibilità di ritirarsi in qualsiasi momento senza conseguenze. Se il paziente accetta di partecipare alla ricerca firma il modulo di consenso informato e viene quindi invitato a presentarsi ad una data prefissata per l'inizio della terapia.

Ai soggetti appartenenti al gruppo in trattamento viene somministrato un preparato contenente i seguenti estratti erboristici:

- ▶GUGGULU (Commiphora mukul Hook (gommoresina) - estratto secco standardizzato 200 mg): una compressa da 200 mg x 3 volte al giorno
- ▶TRIPHALA, composta da estratti di tre erbe (Mirobolano chebula - Terminalia chebula Retz., frutto - polvere 150 mg, Mirabolano belerico - Terminalia belerica Roxb., frutto - polvere 150 mg e Mirabolano em-

blico - Phyllanthus emblica, frutto - polvere 150 mg): due compresse da 150 mg (per ciascun componente) x 3 volte al giorno.

Il MMG consegna a ciascun paziente una confezione appositamente fornite (preparati A e B, indistinguibili tra loro, contenenti l'uno i due preparati erboristici e l'altro due preparati di placebo), sulla base della lista di assegnazione di pazienti al trattamento fornita dall'epidemiologo afferente alla Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Brescia - Servizio di Epidemiologia dell'ASL di Brescia, ignorando la corrispondenza delle confezioni A e B al trattamento sperimentale o al placebo.

In considerazione di possibili effetti avversi dei farmaci impiegati, considerando anche la possibilità che essi manifestino effetti simili a quelli delle statine, viene effettuata la rilevazione dei seguenti indicatori di danno a carico di fegato, reni e tessuto muscolare scheletrico (miopatia): transaminasi (ALT e AST), creatininemia, LDH, CPK, e un esame delle urine completo. Nello stesso tempo, viene rilevata la presenza di disturbi gastrointestinali, rash cutanei, cefalea, e dolenzia muscolare o astenia mediante un questionario mirato.

Tutti gli esami e le valutazioni cliniche descritte vengono effettuati all'esame di screening, per decidere se includere il soggetto nella sperimentazione, dopo 1 mese dall'inizio, e alla fine del trattamento (3° mese). Inoltre 3 mesi dopo la cessazione dello stesso (6° mese) viene rivalutato il rischio cardiovascolare.

In linea con le attuali raccomandazioni per la riduzione del rischio cardiovascolare e con il programma "Progetto Cuore" in atto nell'ASL di Brescia, il MMG fornisce inoltre alcune semplici indicazioni sulle modalità per ridurre il rischio cardiovascolare, individualizzate in funzione degli specifici

rischi del paziente.

Follow-up.

Il paziente si reca ogni mese nel periodo di trattamento e 3 mesi dopo la conclusione del trattamento (mese 6 dall'inizio dello studio) presso l'ambulatorio del proprio curante, per un controllo clinico e una valutazione di alcuni parametri di laboratorio come in tabella 1. Al termine del 3° mese il paziente cessa l'assunzione del preparato o del placebo e viene rivisto per l'ultima volta 3 mesi dopo la cessazione della terapia. Qualora il paziente non si presenti alla visita prestabilita, viene contattato telefonicamente per fissare di nuovo l'appuntamento. In caso di impossibilità a stabilire un contatto o di rifiuto del paziente di sottoporsi a ulteriori controlli il soggetto viene considerato perso all'ultima osservazione. In caso di interruzione della terapia, il soggetto resta nello studio e viene invitato egualmente a sottoporsi alle visite ed ai controlli di laboratorio previsti.

Cessazione anticipata dello studio.

I pazienti possono ritirarsi dallo studio in qualsiasi momento. Inoltre la partecipazione allo studio viene sospesa nei seguenti casi:

- ▶ necessità di effettuare terapia per altra patologia concomitante
- ▶ insorgenza di eventi avversi
- ▶ non aderenza del paziente

Eventi avversi.

Vi sono in letteratura alcune segnalazioni di possibili eventi avversi dovuti all'uso del trattamento, per lo più di modica entità e transitori, concernenti soprattutto disturbi gastrointestinali e rash cutanei. In via prudenziale, considerando gli effetti avversi osservati con l'impiego delle statine, nell'ipotesi che anche i preparati erboristici in studio possano determinare simili effetti, viene effettuato un monitoraggio di alcuni parametri indicativi di possibile

danno epatico, muscolare e renale (CPK, transaminasi, creatininemia). A tal fine è stata anche predisposta una scheda di rilevazione di eventi avversi da parte del paziente. Il medico che segue il paziente verifica ed eventualmente completa la scheda di segnalazione eventi avversi e valuta di volta in volta la possibilità di sospendere la terapia, oltre che effettuare una terapia degli effetti riscontrati.

Raccolta dei dati.

Tutti i dati di interesse clinico ed epidemiologico, inclusi i risultati degli esami di laboratorio, vengono rilevati durante le visite di screening e successive valutazioni, fino al termine del follow-up, utilizzando un'apposita scheda informatizzata predisposta ad hoc (Case Report Form, CRF).

Gli eventuali eventi avversi vengono inizialmente segnati dai pazienti su di una scheda e quindi riportati sulla CRF dal MMG alla visita successiva.

L'eventuale comparsa di eventi avversi sub-clinici a carico di fegato e tessuto muscolare e eventuali alterazioni della funzionalità renale verranno valutate nel corso del trattamento e al termine dello stesso mediante esami ematochimici mirati come riportato nella **Tabella 1**.

Verranno inoltre registrati eventuali cambiamenti nello stile di vita della persona, relativamente ai soli fattori di rischio cardiovascolare (alimentazione, esercizio fisico, abitudine fumatoria) nel corso della ricerca (**tabella 1**).

Descrizione della popolazione **Caratteristiche dei pazienti**

Vengono reclutati i pazienti con colesterolemia totale di 200-300 mg/dl e con BMI ≥ 25 e BMI < 35 , di età compresa fra i 35 e i 65 anni d'età, che non hanno avuto precedenti eventi cardiovascolari, con una probabilità di andare incontro a un primo evento cardio-

vascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nei 10 anni successivi inferiore al 20%, calcolata mediante applicazione delle carte del rischio cardiovascolare o l'apposito programma "cuore.exe", che soddisfino i criteri di inclusione e non rientrino nei criteri di esclusione descritti successivamente.

Sono stati individuati 20 MMG interessati a condurre la sperimentazione. Ciascuno di essi si impegna a reclutare almeno 6 soggetti in 3 mesi di tempo, secondo i criteri di inclusione e di esclusione del protocollo, e a seguire tutte le procedure della ricerca.

L'individuazione dei pazienti avviene nell'ambito della normale attività clinica, sulla base di una precedente conoscenza della situazione da parte del MMG (rilevazione anamnestica) o di una nuova valutazione. In ogni caso, prima di essere reclutato per lo studio, il paziente viene sottoposto agli esami di laboratorio "di screening" previsti per la valutazione del rischio cardiovascolare globale e per verificare se le condizioni del paziente sono idonee a effettuare la sperimentazione.

I pazienti che, sulla base delle caratteristiche cliniche rilevate nel corso degli esami di screening, soddisfino ai criteri di inclusione e di esclusione vengono invitati a partecipare allo studio. In un arco di tempo di 3 mesi vengono contattati tutti i pazienti ritenuti idonei.

Numero di pazienti arruolati

E' previsto l'arruolamento nello studio di 120 pazienti, 60 per ogni braccio della ricerca. La dimensione del campione permette la valutazione adeguata dell'obiettivo primario, che consiste nella direzione della colesterolemia totale di almeno il 10% nel gruppo sottoposto a trattamento rispetto ai controlli che ricevono il placebo. Considerando un valore medio di colesterolemia totale nei soggetti arruolati di 250 mg/dl (deviazione standard, DS=25), ciò

comporta una riduzione attesa a 225 mg/dl al termine del trattamento. Ipotizzando una perdita o interruzione della terapia in un massimo di 10 dei 60 soggetti inclusi nel gruppo in trattamento, si avrebbe una riduzione complessiva della colesterolemia nel gruppo di intervento a 229 mg/dl (8%), rispetto ad un valore di 250 mg/dl nel gruppo di controllo. L'arruolamento di 60 soggetti per gruppo consentirà quindi di evidenziare tale differenza tra i due gruppi come statisticamente significativa con test statistici a due code con $\alpha = 0,05$ con una potenza del 95%.

Criteri di inclusione

- Entrambi i sessi ed età > 35 anni e < 65 anni.
- Colesterolemia totale compresa tra 200 e 300 mg/dl.
- BMI ≥ 25 e < 35
- Rischio cardiovascolare assoluto di eventi coronarici nell'arco di 10 anni inferiore al 20%.
- Volontà e capacità di aderire al trattamento ed a tutte le procedure previste dallo studio.
- Volontà e capacità di esprimere un consenso informato scritto.
- Per le donne in età fertile, impegno ad evitare il concepimento per tutta la durata dello studio

Criteri di esclusione

- Anamnesi positiva per ipersensibilità al trattamento in studio o a preparati simili
- Anamnesi positiva per cardiopatia ischemica
- Anamnesi positiva per diabete mellito
- Rischio cardiovascolare assoluto di eventi coronarici nell'arco di 10 anni superiore al 20% e/o opportunità di trattamento con statine
- Presenza di patologie croniche severe
- Trattamento continuativo con altri farmaci
- Gravidanza o allattamento
- Assunzione di farmaci per il controllo della colesterolemia nei 3 mesi precedenti

Criteri generali di valutazione dell'efficacia/tollerabilità

La variabile di efficacia primaria è la colesterolemia totale

E' inoltre di interesse rilevare:

- ▶ La riduzione dei livelli sierici di LDL e dei trigliceridi
- ▶ La riduzione del peso corporeo

▶ La riduzione del rischio cardiovascolare assoluto valutato come riferito precedentemente

▶ L'assenza di effetti avversi rilevanti

A tal fine tutti i pazienti vengono sottoposti a una rilevazione del rischio cardiovascolare assoluto mediante impiego delle carte del rischio o dell'apposito programma (Progetto cuore). Vengono inoltre valutati altri parametri che concorrono al rischio coronario, quali l'attività fisica regolare, la familiarità, la presenza di soprappeso/obesità e la circonferenza addominale. Gli esami di laboratorio di screening comprendono anche la misurazione della trigliceridemia e della glicemia a digiuno, per evidenziare condizioni di intolleranza al glucosio. Viene valutata anche la presenza di sindrome metabolica in accordo con le attuali definizioni. Per la tolleranza del trattamento vengono rilevati i seguenti parametri emato-chimici: creatininemia, transaminasi, LDH, CPK, emocromo con formula e viene effettuato un esame delle urine standard.

Metodologia statistica

La superiorità del trattamento rispetto al placebo viene valutata sottoponendo a test l'ipotesi nulla, H_0 : non esiste differenza tra le medie aritmetiche della colesterolemia totale confrontando i pazienti trattati con i preparati sperimentali e quelli trattati con placebo. Si valutano le differenze tra i due gruppi ai seguenti tempi:

- ▶ basale
- ▶ al termine del trattamento (3 mesi)
- ▶ al termine del follow-up (dopo 3 mesi dalla fine della terapia)

La differenza tra le medie dei due gruppi viene analizzata a ciascun tempo mediante test t di Student. Verranno effettuate anche sottanalisi per i seguenti gruppi, separatamente: maschi e femmine, soprappeso e obesi.

Nel caso in cui la distribuzione della colesterolemia sia log-normale, si procederà ad effettuare tutti i test sulle trasformate logaritmiche e se gli

assunti del test parametrico non risulteranno soddisfatti si procederà con test non parametrici. Inoltre è prevista un'analisi mediante regressione multipla con la colesterolemia al termine del trattamento come variabile di risposta e tutte le variabili note in letteratura come fattori di rischio o protettivi nei confronti degli eventi coronarici e misurati nella ricerca inserite nel modello come variabili indipendenti, per tenere conto di eventuali confondenti.

La superiorità della terapia rispetto al placebo viene dichiarata se l'ipotesi nulla è rifiutata in favore nella terapia usando un test a due code a un livello di significatività del 5%.

Tutti i test vengono condotti secondo il principio "Intention to treat". Tuttavia è prevista anche una sottoanalisi dei soggetti che hanno effettuato almeno 2 mesi completi e ininterrotti di terapia nel braccio sottoposto a trattamento sperimentale.

cardiovascolari. Se tale trattamento comporta anche una riduzione del peso corporeo, con una riduzione della massa grassa addominale, come risulta in alcuni studi, ciò porta ad un'ulteriore riduzione del rischio coronario globale.

Il costo attuale del trattamento con i prodotti in studio è simile a quello delle statine, come appare dalla **Tabella 2**. Nella definizione dei costi del trattamento di MC rispetto a quello tradizionale, i costi per le vi-



Quali obiettivi secondari della ricerca, vengono valutate anche, con le medesime procedure, le differenze tra i due gruppi ai medesimi tempi per le seguenti variabili:

- ▶ La riduzione dei livelli sierici di LDL e dei trigliceridi
- ▶ La riduzione del peso corporeo
- ▶ La riduzione del rischio cardiovascolare assoluto valutato come riferito precedentemente
- ▶ L'assenza di effetti avversi rilevanti

Valutazione del rapporto rischio/beneficio

Possibili vantaggi e svantaggi

Un successo terapeutico del trattamento pari ad una riduzione di almeno il 10% della colesterolemia totale costituisce un risultato di qualche rilievo nella riduzione del rischio cardiovascolare assoluto di un soggetto e ciò può comportare considerevoli vantaggi di carattere sanitario e quindi in termini di riduzione della spesa sanitaria per le patologie

site e gli esami di controllo dei pazienti in trattamento vanno considerati del tutto sovrapponibili per i due tipi di trattamento. Attualmente, non vi sono dati precisi sui costi indotti dagli effetti collaterali per l'uso dei preparati ayurvedici qui impiegati, poiché la frequenza degli stessi è ancora mal definita. La valutazione teorica dei costi indotti dal mancato utilizzo della terapia con i preparati ayurvedici dipende dalla frequenza di eventi cardiovascolari

TABELLA 2. CONFRONTO DEL COSTO DELLE TERAPIE DI MEDICINA COMPLEMENTARE (MC) CON I COSTI DELLA TERAPIA TRADIZIONALE

DESCRIZIONE	TERAPIA MC	TERAPIA TRADIZIONALE
Farmaci e/o principi attivi	GUGGULU (Commiphora mukul Hook standardizzato 200 mg): +	Statine: da 0,23 a 2,19 euro per giornata di terapia a dosaggio medio
	TRIPHALA (Terminalia chebula, frutto - polvere 150 mg, Terminalia bellerica Roxb., frutto - polvere 150 mg e Phyllanthus emblica, frutto - polvere 150 mg): 1,77 euro per giornata di terapia a dosaggio medio	
Materiali per il trattamento	-	-
Visite del medico	Visite di controllo del MMG per l'assunzione di farmaci ipocolesterolemizzanti (1-2 volte l'anno): compresi nelle quote forfetarie pro-capite	Visite di controllo del MMG per l'assunzione di farmaci ipocolesterolemizzanti (1-2 volte l'anno): compresi nelle quote forfetarie pro-capite
Esami strumentali (biologici e biochimici)	colesterolemia totale e frazionata (LDL e HDL), trigliceridemia, CPK = 9.11 euro x 1-2 volte l'anno	colesterolemia totale e frazionata (LDL e HDL), trigliceridemia, CPK = 9.11 euro x 1-2 volte l'anno
Giornate di lavoro perse per la esecuzione del percorso diagnostico/terapeutico	Quelle per i controlli periodici (1-2 volte l'anno): 2 ore per visita/prelievo = 4-8 ore / anno	Quelle per i controlli periodici (1-2 volte l'anno): 2 ore per visita/prelievo = 4-8 ore / anno
Valutazione teorica dei costi indotti dal mancato utilizzo di una metodica di MC		Sono i casi di malattie cardiovascolari non prevenuti perché i soggetti a rischio cardiovascolare < 20% non sono stati sottoposti ad alcun trattamento; il numero di tali casi non è valutabile con precisione perché dipende dal rischio cardiovascolare globale dei pazienti arruolati

ischemici nei pazienti con le stesse caratteristiche di quelli arruolati nello studio, con ipercolesterolemia e sovrappeso ma rischio cardiovascolare assoluto < 20%. E' evidente che la frequenza di tali eventi dipende dall'entità del rischio cardiovascolare globale di tali pazienti, che pur essendo < 20% potrebbe tuttavia essere superiore alla soglia considerata da altre linee guida internazionali per somministrare trattamenti

farmacologici.

Va infine osservato che l'attuale indicazione del trattamento con i preparati erboristici in studio è per soli tre mesi continuativi. Pertanto, se la ricerca mostra una sostanziale riduzione della colesterolemia anche dopo la sospensione del trattamento, e se tale riduzione si mantiene fino al termine dei 3 mesi di follow-up, si avranno importanti indicazioni sulla possibilità per un soggetto

nelle condizioni in studio di effettuare una terapia non continuativa. Ciò sarebbe quindi differente da quanto comporta l'impiego delle statine che, secondo le attuali indicazioni, non può essere interrotto pena il rapido innalzamento della colesterolemia totale ai valori pre-trattamento. E' inoltre importante evidenziare se questi preparati sono ben tollerati, o se possono dare effetti avversi seri (**Tab.2**).

Alternative diagnostico-terapeutiche

A tutti i pazienti vengono raccomandate modifiche dello stile di vita atte a ridurre il rischio di eventi coronarici come da linee guida nazionali e internazionali.

I pazienti che rientrano nei criteri di inclusione potrebbero essere sottoposti a trattamenti con farmaci di provata efficacia, come le statine. Tuttavia attualmente non vi è un'indicazione assoluta all'impiego di tali farmaci nei soggetti con rischio coronario assoluto inferiore al 20% in 10 anni, sulla base della Nota 13 dell'AIFA.

Precauzioni a salvaguardia dei pazienti

Tutti i pazienti vengono seguiti durante il periodo di trattamento ed il successivo di follow-up come da protocollo (vedi tabella). Essi pertanto sono sottoposti a esami per la valutazione del rischio coronario e per l'evidenziazione di possibili effetti avversi.

In via prudenziale, inoltre, considerando gli effetti avversi osservati con l'impiego delle statine, viene effettuato un monitoraggio di alcuni parametri indicativi di possibile danno epatico, muscolare e renale. Il medico che segue il paziente verifica ed eventualmente completa la scheda di segnalazione eventi avversi e valuta di volta in volta la possibilità di sospendere la terapia, oltre che effettuare una terapia degli effetti riscontrati.

In presenza di condizioni tali da sospettare un'intolleranza al trattamento o una reazione di tipo allergico, considerate anche le condizioni cliniche del soggetto, si vede se il soggetto sta assumendo il trattamento sperimentale o il placebo, e quindi si valuta l'opportunità di sospendere il trattamento in atto.

Ai pazienti che nel corso dello studio presentano condizioni tali da essere candidati alle attuali terapie farmacologiche previste per il controllo dell'ipercolesterolemia e/o degli altri fattori di rischio coronario vie-

ne proposta l'uscita dallo studio e il trattamento suggerito dalle attuali linee guida nazionali e internazionali.

Consenso informato

Ad ogni soggetto partecipante alla ricerca vengono fornite informazioni complete sullo scopo dello studio, sulle modalità di effettuazione dello stesso, sui vantaggi e possibili rischi derivanti dalla partecipazione alla ricerca e sulla possibilità di interrompere comunque la partecipazione alla ricerca, in qualsiasi momento e senza alcuna conseguenza. A tutti i soggetti viene quindi richiesto di firmare un modulo di consenso informato.

Aspetti Etici

Il protocollo ha ottenuto parere favorevole dal comitato etico (CE) dell'ASL della provincia di Brescia nella seduta del 21/06/2007. Lo studio viene condotto secondo i principi espressi nella dichiarazione di Helsinki. E' stata completata la procedura di attivazione del Codice EudraCT a seguito della registrazione del protocollo del trial presso l'Osservatorio Nazionale sulla sperimentazione Clinica dei Medicinali dell'AIFA.

Tutte le informazioni cliniche relative ai pazienti partecipanti vengono conservate e trattate a fini statistici nel rispetto della normativa vigente che tutela la privacy.

Si garantisce la diffusione e la pubblicazione dei risultati, secondo le disposizioni di cui art. 5, comma 3. lettera c) del DM 12/05/06.

Copertura assicurativa nel caso della presenza di sponsor

Lo studio non è sponsorizzato e pertanto, ai sensi del Decreto 17/12/2004, poiché la sperimentazione non è finalizzata né utilizzata allo sviluppo commerciale di un farmaco o comunque ai fini di lucro, ma che anzi è finalizzata al miglioramento della pratica clinica, la copertura assicurativa prevista è a carico dell'ASL di Brescia in cui la ricerca viene effettuata, nell'ambito della copertura assicurativa prevista per l'attività clinica generale o di ricerca della struttura.

Aspetti finanziari

Riassunto delle spese previste e risorse disponibili.

La ricerca verrà coordinata dal Servizio di Epidemiologia dell'ASL di - Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica dell'Università di Brescia e svolta da alcuni MMG dell'ASL di Brescia. Gli esami di laboratorio saranno eseguiti presso il Laboratorio di Sanità Pubblica dell'ASL di Brescia. La gestione e l'elaborazione dei dati e la stesura di report di attività verrà svolta da personale del Servizio di Epidemiologia dell'ASL - Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica del-



AGGIORNARSI È UN DOVERE QUALIFICANTE.



Il volume **"IMMUNITÀ E PATOLOGIE CORRELATE"** è certamente un punto fermo per l'aggiornamento dei medici di ogni singola specialità. Un libro che non può mancare nella biblioteca del medico

l'Università di Brescia utilizzando proprio hardware e software già disponibile.

Non sono previste sponsorizzazioni per questa ricerca.

Le confezioni dell'integratore alimentare e del placebo sono state fornite gratuitamente dall'Azienda Dabur India.

Poiché la ricerca viene interamente svolta da MMG su base volontaria e da personale ASL e universitario convenzionato senza alcun compenso aggiuntivo, le uniche spese del trial sono costituite dagli esami di laboratorio, che risultano coperte dal finanziamento della ricerca che la Regione Lombardia ha deli-

berato di stanziare, pari a 7.600 euro.

Conflitto di interessi

Il principale sperimentatore e i co-sperimentatori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse nella ricerca. Lo studio non è sponsorizzato e ha finalità eminentemente scientifiche. La ditta "Dabur India" non ha alcun ruolo nella conduzione della ricerca.

La proprietà dei dati è degli sperimentatori che renderanno noti i risultati della ricerca mediante comunicazione a convegni scientifici e pubblicazioni possibilmente su riviste scientifiche a diffusione inter-

nazionale.

Prof. Francesco Donato

Responsabile della Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica Università di Brescia

References

- Anila L, Vijayalakshmi NR.** Flavonoids from *Emblica officinalis* and *Magifera indica* - effectiveness for dyslipidemia. *J Ethnopharmacol.* 2002; 79: 81-7.
- Augusti KT, Arathy SL, Asha R, Ramakrishnan J, Zaira J, Lekha V, Smitha S, Vijayasee VM.** A comparative study on the beneficial effects of garlic (*Allium sativum* Linn), amla (*Amblica Officinalis* Gaertn) and onion (*Allium cepa* Linn) on the hyperlipidemia induced by butter fat and beef fat in rats. *Indian J Exp Biol.* 2001; 39: 760-6.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D;** Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003 Sep;24(17):1601-10.
- Dev S.** Ethnotherapeutics and modern drug development: the potential of Ayurveda. *Curr Sci.* 1997; 73: 909-928.
- Kim HJ, Yokozawa T, Kim HY, Todha C, Rao TP, Juneja LR.** Influence of amla (*Emblica officinalis* Gaertn.) on hypercholesterolemia and lipid peroxidation in cholesterol-fed rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2005; 51: 413-8.
- Naik GH, Priyadarsini KI, Bhagirathi RG, Mishra B, Mishra KP, Banavaliakar MM, Mohan H.** In Vitro Antioxidant Studies and Free Radical Reactions of Triphala, an Ayurvedic Formulation and its Constituents. *Phytother Res.* 2005; 19: 582-586.
- Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C;** American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 7;40(3):567-72.
- Progetto Cuore.** <http://www.cuore.iss.it/>
- Saravanan S, Srikumar R, Manikandan S, Jeya Parthasarathy N, Sheela Devi R.** Hypolipidemic Effect of Triphala in Experimentally Induced Hypercholesteremic Rats. *Yakugaku Zasshi.* 2007; 127: 385-8.
- Satyavati GV.** Gum guggul (*Commiphora mukul*) - the successor of an ancient insight leading to a modern discovery. *Indian J Med Res.* 1988; 87: 327-335.
- Shaila HP, Udupa SL, Udupa AL.** Hypolipidemic activity of three indigenous drugs in experimentally induced atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 1998; 67: 119-124.
- Szapary P, Wolfe M, Bloedon L, Cucchiara A, DerMarderosian A, Cirigliano M, Rader D,** Guggulipid for the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 290: 765-772.
- Ulbricht C, Basch E, Szapary P, Hamneress P, Axentsev S, Boon H, Kroll D, Garraway L, Vora M, Woods J.** Guggul per Hyperlipidemia: A review by the Natural Standard Research Collaboration. *Complement Ther Med.* 2005; 13: 279-290.

Curriculum vitae Francesco Donato

Il Prof. Francesco Donato è nato a Brescia l'11/4/1954 e si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Milano con la votazione di 110/110 e lode. Si è specializzato in Igiene e Medicina Preventiva e in Statistica Medica con la votazione di 70/70 e lode. Ha frequentato l'International Agency for Research on Cancer dell'OMS. È stato ricercatore universitario, quindi professore di II fascia e infine professore di I° fascia presso la Sezione di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Brescia, di cui è il Responsabile. È Presidente del Consiglio di Corso di Laurea in Assistenza Sanitaria presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Brescia dall'a.a. 2005-06. È Presidente della Commissione Nazionale del Corso di Laurea in Assistenza Sanitaria nella Conferenza Permanente dei Corsi di Laurea delle Professioni Sanitarie per il biennio 2009-10. È stato Presidente della Sezione Lombardia della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItP) per il biennio 2008-2009.

È Direttore del Servizio Epidemiologico dell'ASL di Brescia. È Direttore anche del Registro Tumori dell'ASL, accreditato presso l'Associazione Italiana Registri Tumori e presso l'International Association of Cancer Registries.

È titolare di insegnamenti nel Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia e nei Corsi di Laurea in Assistenza Sanitaria e in Tecniche della Prevenzione negli Ambienti di vita e nei Luoghi di Lavoro della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli studi di Brescia. Ha inoltre diversi incarichi di insegnamento in Scuole di Specializzazione, Corsi di Perfezionamento e altro.

Ha pubblicato circa 150 articoli scientifici (85 su riviste con impact factor). Ha curato la stesura di due manuali di epidemiologia per la sanità pubblica e ha scritto diversi capitoli per libri di epidemiologia e sanità pubblica. La sua attività di ricerca si è svolta soprattutto nel campo dell'eziologia dei tumori, e in particolare sulle cause del tumore del fegato e sulla relazione gene-ambiente, in particolare sulle interazioni tra fattori di rischio ambientali e polimorfismi genetici.

È stato coordinatore nazionale di un progetto di ricerca multicentrico nel 2000-2001 e di un altro progetto di ricerca nel 2006-2007, entrambi cofinanziati dal Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca. Nel 2007 ha ricevuto finanziamenti dalla Regione Lombardia per due progetti di ricerca clinica sulla medicina ayurvedica, di cui è coordinatore scientifico, nell'ambito di un bando per progetti di ricerca in medicina complementare.