

NUTRACEUTICI PER IL CONTROLLO DELLE DISLIPIDEMIE

Nutraceuticals for treatment of dyslipidemia

Franca Marangoni

Nutrition Foundation of Italy, Milano

Keywords

Lipid profile
Cholesterol
Triglycerides
Nutraceuticals

Abstract

Dyslipidaemia (i.e., pathologically altered circulating lipid levels) is an important cardiovascular risk factor. Data from epidemiological studies confirm the efficacy of dietary and lifestyle habits, aimed at improving the lipid profile, on the reduction of risk for cardiovascular events. There is scientific evidence of the efficacy of phytosterols, specific kinds of fibres, red yeast rice extract and monacolin K, and polyunsaturated fatty acids (especially linoleic acid) in cholesterol lowering, and of omega-3 polyunsaturated fatty acids in triglyceride control.

Introduzione

Tra i fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, le dislipidemie sono certamente i più diffusi anche nel nostro Paese, nel quale un anziano su tre è ipertrigliceridemico e valori non ottimali di colesterolo LDL riguardano oltre il 50% degli uomini e delle donne in età adulta [1].

La riduzione dell'impatto sociale ed economico delle dislipidemie passa soprattutto attraverso la prevenzione, basata principalmente sulla corretta alimentazione e sullo stile di vita, che deve essere quanto più possibile sano e attivo. Dai dati raccolti dall'Osservatorio dell'Istituto Superiore di Sanità emerge tuttavia che solo una parte della popolazione adulta che vive nel nostro Paese aderisce alle linee guida nutrizionali, consumando quindi le porzioni raccomandate di frutta e verdura e moderando i consumi di specifici alimenti e bevande (dolci e alcolici). Ancora meno sono poi gli italiani che praticano regolarmente attività fisica rifuggendo la sedentarietà. In questo contesto, acquisiscono particolare interesse i risultati della ricerca degli ultimi decenni che hanno messo in luce le potenzialità di nutraceutici di origine vegetale che si sono dimostrati particolarmente efficaci nel controllo delle dislipidemie [2].

Fitosteroli

L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli è dose-dipendente e garantito se l'assunzione è protratta nel tempo.

I fitosteroli, o steroli vegetali, sono composti naturalmente presenti negli alimenti di origine vegetale, in quantità piuttosto variabile (**Tabella 1**). Con una struttura molecolare molto simile a quella del colesterolo, ne riducono l'assorbimento a livello intestinale, principalmente sostituendosi al colesterolo stesso come componenti delle micelle miste [3]. Una volta trasportati nella cellula intestinale attraverso la proteina NPC1L1, i fitosteroli vengono riconosciuti da specifici meccanismi di pompa (ABCG5/G8) e nuovamente espulsi nel lume intestinale, dove possono ancora competere con l'assorbimento del colesterolo [4]. Inibendo l'assorbimento intestinale del colesterolo, i fitosteroli ne influenzano anche la sintesi epatica: il ridotto afflusso di colesterolo al fegato attraverso i chilomicroni veicolati dalla linfa si associa infatti da un lato ad un modesto aumento della sintesi endogena di colesterolo, e dall'altro all'aumento dell'espressione dei recettori per le LDL sulla superficie dell'epatocita (e di conse-

Tabella 1 Livelli medi di fitosteroli in alcuni alimenti di origine vegetale [3].

| Alimento | Fitosteroli (mg/100 g) |
|----------------------------|------------------------|
| Olio di mais (raffinato) | 909 |
| Olio di colza (raffinato) | 668 |
| Olio di soia (raffinato) | 320 |
| Olio d'oliva extra-vergine | 154 |
| Pane integrale | 86 |
| Broccoli | 39 |
| Arance | 24 |
| Carote | 16 |
| Mele | 13 |
| Pomodori | 5 |

guenza alla captazione delle LDL). Inoltre, l'inibizione dell'assorbimento del colesterolo da parte dei fitosteroli è potenziata dalla loro capacità di co-cristallizzare con il colesterolo stesso, aumentandone così l'escrezione fecale.

L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli è di tipo dose-dipendente, ed è significativo a partire da 1,5 g/die; la riduzione relativa della colesterolemia rispetto ai valori iniziali è maggiore al crescere dei livelli di assunzione [5]. Tuttavia, dosaggi superiori ai 3 g/die non sembrano comportare benefici aggiuntivi. Queste osservazioni sono state attentamente valutate dall'Autorità europea per la sicurezza degli alimenti (EFSA, *European Food Safety Authority*), che ha approvato per gli steroli di origine vegetale *claim* sia di tipo nutrizionale che di tipo salutistico, precisando che nel primo caso (se cioè si parla di "mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue") l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di almeno 0,8 g, mentre nel caso del *claim* di salute (e quindi "riduzione della colesterolemia"), l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 1,5-3 g di steroli vegetali [6]. Gli stessi effetti e gli stessi dosaggi sono stati approvati da EFSA anche per gli stanoli vegetali (fitostanoli). La stessa Autorità sottolinea come l'effetto sia condizionato dalla durata della supplementazione che non deve essere inferiore alle 2-3 settimane. I risultati degli studi di intervento disponibili dimostrano però che i maggiori benefici sono associati ad un'assunzione protratta nel tempo e che la sospensione del trattamento dopo un limitato periodo di assunzione comporta il ritorno ai valori plasmatici basali di colesterolo in breve tempo. Inoltre, è ormai accertato che protrarre nel tempo la riduzione dei livelli di colesterolo è determinante del calo della probabilità per il soggetto che li assume di incorrere in un evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico fatale o non fatale) [5, 7].

L'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli in termini quantitativi è ben definito: l'EFSA ha stabilito che la riduzione della colesterolemia è compresa tra il 7% e il 10% con un'assunzione di 1,5-2,4 g/die di steroli vegetali, e tra il 10% e il 12,5% per un apporto di 2,5-3 g/die [7, 8]. Si tratta di quantitativi difficilmente raggiungibili con la sola dieta, il cui apporto, nelle popolazioni che seguono un'alimentazione di tipo occidentale, è stato stimato essere inferiore ai 400 mg/die [9]. È quindi necessario ricorrere alla supplementazione, tenendo presente che l'assunzione insieme ai pasti principali è determinante dell'efficacia. Infatti, la maggiore presenza di colesterolo di origine alimentare nell'intestino, e soprattutto la secrezione biliare contenente colesterolo indotta dal pasto, ottimizzano l'effetto ipocolesterolemizzante dei fitosteroli [10]. I fitosteroli, a differenza del colesterolo di origine alimentare, vengono riescreti, come si ricordava, dopo il loro assorbimento nelle cellule intestinali, e in condizioni fisiologiche sono quindi presenti nel plasma in concentrazioni molto basse (500-10.000 volte meno rispetto al colesterolo) [11].

Beta-glucani

I beta-glucani sono fibre solubili contenute in quantità rilevanti esclusivamente nelle cariossidi di orzo e avena.

Risalgono agli inizi degli anni '60 le prime osservazioni degli effetti ipocolesterolemizzanti delle fibre di avena [12]. Da allora numerosi studi e una revisione sistematica della letteratura hanno confermato l'efficacia della fibra solubile derivata dall'avena e dall'orzo nella riduzione della colesterolemia totale e soprattutto LDL [13]. Ricerche sperimentali e cliniche hanno poi consentito di attribuire l'efficacia in particolare ai beta-glucani (1-3, 1-4 beta-D-glucani), polisaccaridi presenti nella crusca delle ca-

riossidi dei cereali, ma contenuti in concentrazioni elevate soprattutto in quelli dell'orzo e dell'avena. Grazie alla solubilità e all'elevato peso molecolare, in presenza di acqua i beta-glucani formano una massa viscosa in grado di condizionare diverse funzioni dell'organismo umano [14]. Il meccanismo d'azione di questi composti non è del tutto noto, ma è probabile che sia essenzialmente legato a effetti sull'assorbimento o sull'escrezione fecale del colesterolo o degli altri grassi alimentari [15].

Già i primi studi clinici hanno dimostrato che l'effetto dei beta-glucani sulla colesterolemia dipende in parte dalle dosi e in parte dai valori basali dei soggetti trattati, e che quindi dosi fino a 3 g al giorno sono sufficienti per ridurre i valori della colesterolemia totale di circa 3 mg/dL nei soggetti con colesterolemia basale inferiore a 229 mg/dL e di 10 mg/dL nei soggetti con colesterolemia basale superiore o uguale a 229 mg/dL [12]. L'efficacia di dosi moderate di beta-glucani è stata avvalorata da alcune metanalisi, dalle quali è stata ricavata una curva dose-risposta tra i livelli di assunzione di beta-glucani e la riduzione del colesterolo, con riduzioni medie di 1,73 e 2,21 mg/dL, rispettivamente, per i livelli del colesterolo totale e del colesterolo LDL per ogni grammo di fibra assunto con la dieta [16]. I più recenti studi controllati hanno dimostrato la capacità dei beta-glucani, a dosaggi dell'ordine di 3 g al giorno, di ridurre la colesterolemia LDL del 5-6% circa. Si tratta di risultati che, per quanto modesti in senso assoluto, acquisiscono tuttavia un peso rilevante in termini di prevenzione nella popolazione generale, dal momento che è stato stimato che ogni riduzione dell'1% della colesterolemia totale o LDL si traduce in una riduzione dell'1% anche del rischio di incorrere, nel tempo, in un evento coronarico [17].

L'utilizzo di *claim* salutistici per i beta-glucani è stato dapprima approvato dalla *Food and Drug Administration* che, già nel 1997, li associava alla salute del cuore, nell'ambito di una dieta a basso contenuto di grassi saturi e di colesterolo. In Europa il parere positivo dell'EFSA è stato espresso per i beta-glucani in merito a *claim* sia nutrizionali e sia di salute, che consentono di fare riferimento sia al "mantenimento di valori normali" della colesterolemia e sia di "riduzione della colesterolemia" (e della conseguente riduzione del rischio coronarico) [18]. In entrambi i casi l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 3 g di beta-glucani da avena, crusca d'avena, orzo o crusca d'orzo o da miscele di tali beta-glucani [19].

I beta-glucani svolgono altri effetti metabolici di tipo favorevole: probabilmente di tipo prebiotico (migliorano cioè selettivamente la presenza di alcuni ceppi batterici del microbiota intestinale) e, soprattutto, sembrano in grado di influenzare favorevolmente la glicemia (plausibilmente per un effetto di adsorbimento del glucosio liberato dagli enzimi digestivi, che ne rallenta l'assorbimento). La stessa Autorità europea ha riconosciuto il ruolo dell'assunzione di beta-glucani da orzo o avena nell'ambito di un pasto anche nella riduzione dell'aumento del glucosio ematico post-prandiale, ma solo per un apporto di almeno 4 g di beta-glucani per ogni 30 g di carboidrati disponibili [18]. Alla categoria delle fibre solubili appartengono anche le pectine, per le quali EFSA ha approvato un *claim* di tipo nutrizionale in merito al controllo della colesterolemia, alla dose di 6 g/die [18].

Riso rosso fermentato

La monacolina K è responsabile dell'effetto ipocolesterolemizzante del riso rosso fermentato.

Le monocoline e in particolare la monacolina K, una molecola con una struttura chimica identica alla lovastatina, sono i componenti più efficaci degli estratti di riso rosso fermentati da *Monascus Purpureus* (un fungo), che contengono anche steroli, isoflavoni, acidi grassi monoinsaturi. L'effetto di riduzione del colesterolo di questi estratti è confermato da numerosi studi di intervento e prospettici, che hanno anche confermato come alla riduzione della colesterolemia LDL si associ nel tempo (4 anni) una riduzione statisticamente significativa e clinicamente sensibile degli eventi coronarici fatali e non fatali, degli ictus cerebrali e della mortalità per qualunque causa (-31%, -4% e -32%, rispettivamente) [20, 21].

La monacolina K riduce la sintesi del colesterolo, inibendo l'enzima HMGCoA reduttasi. Nella matrice biologica dell'estratto fungino, la monacolina presenta una maggiore biodisponibilità rispetto alla forma farmaceutica tipica (lovastatina). A parità di dosaggio, la monacolina K esercita quindi un effetto ipocolesterolemizzante decisamente maggiore della statina. Ne consegue la possibilità di ottenere un effetto farmacologico

significativo a dosaggi inferiori rispetto al farmaco e quindi un minor rischio di effetti collaterali, a fronte di una maggiore compliance al trattamento [22].

Va al proposito sottolineato come l'Istituto Superiore di Sanità stia effettuando da circa 15 anni un costante monitoraggio del profilo di sicurezza della monacolina K e del riso rosso fermentato. Nell'ultimo documento pubblicato l'Istituto stesso definisce il profilo di sicurezza degli estratti di riso rosso fermentato e della monacolina K sovrapponibile a quello delle statine, auspicando pertanto il costante monitoraggio degli eventuali effetti avversi [23]. Un discorso a parte resta quello della qualità dei prodotti a base di riso rosso fermentato: qualora non ne sia garantita la purezza, aumenta il rischio di contaminazioni soprattutto da citrinina, una micotossina tossica a livello di fegato e reni [24].

Il rapporto di tipo causa-effetto tra il consumo di monacolina K da riso rosso fermentato e il mantenimento dei livelli normali di colesterolo LDL è stato riconosciuto dall'EFSA, per un dosaggio giornaliero di 10 mg di monacolina [25]. Il parere degli esperti si basa fondamentalmente su studi randomizzati controllati in doppio cieco nei quali è stata osservata una riduzione del colesterolo totale ed LDL del 16-20% e del 22-26% rispettivamente con 7,5 e 11,4 mg al giorno del principio attivo per 8-12 settimane. Nel 2016 il Ministero della salute italiano ha comunque ribadito l'inclusione della monacolina K tra le sostanze con effetto nutritivo o fisiologico.

Berberina

Nell'uomo è stata dimostrata l'efficacia della berberina in associazione con il riso rosso fermentato.

Contenuta nelle radici, nel rizoma e nella corteccia delle piante della specie *Berberis*, la berberina è un alcaloide il cui effetto di controllo della colesterolemia è stato studiato e ben caratterizzato [26]. La riduzione del colesterolo sembra essere mediata dall'aumento dell'espressione dei recettori epatici per le LDL, probabilmente dovuta all'inibizione della trascrizione dell'RNA messaggero che codifica per la PCSK9. Questa proteina favorisce il passaggio del recettore epatico per il colesterolo LDL dalla superficie cellulare verso i lisosomi, che lo distruggono; l'inibizione della trascrizione dell'RNA messaggero che la codifica aumenterebbe invece l'emivita del recettore e quindi la quantità di colesterolo legato alle LDL che verrebbe catturato dagli epatociti e successivamente eliminato con la bile [27].

Nell'uomo l'efficacia della berberina è stata studiata in associazione con il riso rosso fermentato e altri componenti in soggetti dislipidemicici intolleranti alle statine. Nel gruppo trattato con la combinazione di nutraceutici è stata rilevata una riduzione del 20% della colesterolemia totale e del 31% della colesterolemia LDL [28]. Sicurezza e tollerabilità dei nutraceutici a base di berberina sono state considerate in un numero di studi insufficiente per poter definire l'assenza di effetti indesiderati. È nota invece la bassa biodisponibilità orale.

Le informazioni disponibili sono state giudicate da EFSA inadeguate a supportare il *claim* relativo a controllo/riduzione della colesterolemia. La *Food and Drug Administration* non ha ancora approvato l'impiego della berberina sia come farmaco sia come prodotto da banco.

Acidi grassi polinsaturi

Gli effetti più importanti sono quello ipocolesterolemizzante dell'acido linoleico omega-6 e ipotrigliceridemizzante degli omega-3 a lunga catena.

Tra i composti per i quali EFSA ha approvato l'utilizzo di *claim* di salute associati al profilo lipidico ci sono anche i grassi insaturi, o meglio, la sostituzione dei grassi saturi con grassi mono e polinsaturi, in relazione sia al mantenimento che alla riduzione della colesterolemia.

L'effetto di contribuire al mantenimento dei normali livelli di colesterolo nel sangue è stato invece attribuito sia all'acido linoleico, il precursore a 18 atomi di carbonio della serie omega-6, che all'acido alfa-linolenico, precursore della serie omega-3.

Per contribuire invece al mantenimento dei livelli normali di trigliceridi nel sangue, sono necessari 2 g/die di EPA (acido eicosapentaenoico) e DHA (acido docosaesaenoico) o del solo DHA. Una metanalisi di 36 studi randomizzati controllati ha dimostrato che dosaggi intorno ai 4 g/die sono in grado di ridurre del 34% la trigliceridemia in pazienti con valori uguali o superiori ai 177 mg/dL e del 25% in pazienti con livelli di trigliceridi inferiori [29]. Studi successivi hanno confermato tale effetto, in aggiunta ad altri più complessi, sempre associati alla riduzione del rischio cardiovascolare (ad

es. effetti antiaritmico, antitrombotico, antinfiammatorio) [30]. È importante sottolineare che i livelli di assunzione necessari per ottenere l'azione ipotrigliceridemizzante non sono raggiungibili con l'alimentazione, anche se ricca di pesce grasso, che rappresenta la maggiore fonte di EPA e DHA.

Sulla base delle evidenze disponibili EFSA ha autorizzato il *claim* relativo al mantenimento dei normali livelli di trigliceridi nel sangue per prodotti che apportano almeno 2 g/die di EPA e DHA in combinazione o del solo DHA, stabilendo che per integratori e alimenti fortificati è necessario precisare che i benefici si ottengono con un consumo giornaliero di 5 g [31]. A dosaggi tanto elevati è stata registrata la completa sicurezza anche in termini di funzionalità epatica, l'assenza di effetti indesiderati e di interazioni con farmaci. Ampiamente descritta in letteratura è infatti la co-somministrazione di omega-3 a lunga catena e statine in pazienti con ipertrigliceridemia e ad elevato rischio cardiovascolare.

Altri principi attivi

Dati promettenti vengono dalla letteratura più recente a favore di composti vegetali con caratteristiche diverse.

Il potenziale ipocolesterolemizzante di altri composti è stato oggetto di numerose ricerche negli ultimi anni, i cui risultati, ancorché non conclusivi, appaiono comunque interessanti per il possibile impiego come nutraceutici. Si tratta ad esempio della soia (*Glycine max*), i cui effetti sono stati associati al contenuto in isoflavoni, lecitina e alla frazione proteica, che promuoverebbe l'espressione del recettore per le LDL. In realtà l'entità della riduzione della colesterolemia in risposta all'assunzione di 25 g/die di proteine della soia sembra essere piuttosto contenuta (4-6%) [2].

Anche per i policosanoli, una miscela di alcoli alifatici a lunga catena contenuti ad esempio nella canna da zucchero e nelle patate, i risultati degli studi randomizzati sono piuttosto eterogenei. Sembra comunque che l'effetto sulla colesterolemia sia di tipo dose-dipendente a dosaggi compresi tra i 2 e i 40 mg/die [2].

Studi piuttosto recenti hanno inoltre dimostrato l'efficacia nel controllo del profilo lipidico anche di composti di natura fenolica, come i polifenoli del bergamotto [32].

Infine, stanno acquistando sempre maggiore visibilità le combinazioni di nutraceutici finalizzate al controllo della colesterolemia, mirate alla sinergia degli effetti ipocolesterolemizzanti e alla riduzione del dosaggio dei singoli componenti senza diminuirne l'efficacia [32].

Conclusioni

Le ricerche degli ultimi decenni supportano il ruolo dei nutraceutici nella gestione del profilo lipidico. Nonostante solo alcuni composti vegetali come i fitosteroli, alcune fibre solubili (beta-glucani da orzo e avena e pectine), gli estratti di riso rosso fermentato (per la presenza di monacolina K) e gli acidi grassi polinsaturi abbiano superato l'esame dell'EFSA e possano essere associati a *claim* relativi al mantenimento o alla riduzione della colesterolemia, dagli studi più recenti emergono dati promettenti anche per altri nutraceutici con caratteristiche e meccanismi d'azione differenti.

Box Effetto e condizioni d'uso di alcuni nutraceutici e categorie di alimenti per i quali *claim* nutrizionali e salutistici sono stati approvati da EFSA e autorizzati dalla Commissione Europea [18, 34-35].

| Nutraceutico/categoria di alimenti | Effetto | Condizioni d'uso | Eventuali indicazioni obbligatorie |
|---|---|---|--|
| <i>Monascus purpureus</i> (riso rosso fermentato) | La monacolina K del riso rosso fermentato contribuisce al mantenimento delle concentrazioni fisiologiche di colesterolo nel sangue | Monacolina K: ≥ 10 mg/die | L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 10 mg di monacolina K da preparazioni di riso rosso fermentato |
| Beta-glucani | I beta-glucani contribuiscono alla riduzione/al mantenimento dei livelli di colesterolo nel sangue. | Beta-glucani: ≥ 1 g per porzione quantificata | L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione media giornaliera di 3 g di beta-glucani |
| Steroli e stanoli vegetali | Steroli/stanoli vegetali contribuiscono al mantenimento dei livelli di colesterolo nel sangue. | Steroli e stanoli vegetali: $\geq 0,8$ g/die | L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di almeno 0,8 g di steroli/stanoli vegetali. |
| Steroli e stanoli vegetali | Steroli/stanoli vegetali contribuiscono alla riduzione dei livelli di colesterolo nel sangue. L'ipercolesterolemia costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatie coronariche | Steroli e stanoli vegetali: $\geq 1,5$ g/die | L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 1,5-3 g di steroli/stanoli vegetali |
| Acido oleico | La sostituzione dei grassi saturi con grassi insaturi contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue. L'acido oleico è un grasso insaturo | Acidi grassi insaturi: $\geq 70\%$ degli acidi grassi totali e $\geq 20\%$ En | |
| Acido linoleico | L'acido linoleico contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue | Acido linoleico: $\geq 1,5$ g/100 g e 1,5 g/100 kcal; | L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 10 g di acido linoleico |
| Acido alfa-linolenico | L'acido alfa-linolenico contribuisce al mantenimento di normali livelli di colesterolo nel sangue | Acido alfa-linolenico: $\geq 0,3$ g/100 g e 0,3 g/100 kcal; | L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 2 g di acido alfa-linolenico |
| Alimenti a basso contenuto di acidi grassi saturi | La riduzione dell'assunzione di grassi saturi contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue | Acidi grassi saturi + acidi grassi trans: $< 1,5$ g /100 g o 0,75 g/100 ml e $\leq 10\%$ En | |
| Alimenti a ridotto contenuto di acidi grassi saturi | La riduzione dell'assunzione di grassi saturi contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue | Acidi grassi saturi+acidi grassi trans: -30% (almeno) rispetto ad un prodotto simile | |
| Acidi grassi monoinsaturi e/o polinsaturi | La sostituzione dei grassi saturi con grassi insaturi contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue | Acidi grassi insaturi: $\geq 70\%$ degli acidi grassi totali e $\geq 20\%$ En | |
| Acidi grassi monoinsaturi e/o polinsaturi | La sostituzione dei grassi saturi con grassi insaturi riduce i livelli di colesterolo nel sangue. L'ipercolesterolemia costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di cardiopatie coronariche | Acidi grassi insaturi: $\geq 70\%$ degli acidi grassi totali e $\geq 20\%$ En (solo per oli e grassi) | |

Bibliografia

- [1] Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C et al. OsservatorioEpidemiologicoCardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: OsservatorioEpidemiologicoCardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J PrevCardiol.* 2015; 22 (2 Suppl.): 9-37.
- [2] Pirro M, Vetrani C, Bianchi C et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *NutrMetabCardiovasc Dis.* 2017; 27: 2-17.
- [3] Marangoni F, Poli A. Phytosterols and cardiovascular health. *Pharmacol Res.* 2010; 61: 193-9.
- [4] Stitzel NO, Won HH, Morrison AC et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2072-82.
- [5] Katan MB, Grundy SM, Jones P et al. Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 965-78.
- [6] EFSA. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission and a similar request from France in relation to the authorisation procedure for health claims on plant sterols/stanols and lowering/reducing blood LDL-cholesterol pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *The EFSA Journal.* 2009; 1175: 1-9.
- [7] Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr.* 2014; 112: 214-9.
- [8] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to 3 g/day plant sterols/stanols and lowering blood LDL-cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 19 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2012; 10: 2693. [13 pp.].
- [9] AbuMweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering effect of plant sterols. *CurrAtheroscler Rep.* 2008; 10: 467-72.
- [10] Doornbos AM, Meynen EM, Duchateau GS, van der Knaap HC, Trautwein EA. Intake occasion affects the serum cholesterol lowering of a plant sterol-enriched single-dose yoghurt drink in mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J ClinNutr.* 2006; 60: 325-33.
- [11] Gylling H, Plat J, Turley S et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2014; 232: 346-60.
- [12] Ripsin CM, Keenan JM, Jacobs DR Jr et al. Oat products and lipid lowering. A meta-analysis. *JAMA.* 1992; 267: 3317-25.
- [13] Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J ClinNutr.* 1999; 69: 30-42.
- [14] Wood PJ, Tosh SM. Concerning the effects of oat and barley beta-glucan and molecular weight on blood lipids. *Br J Nutr.* 2008; 99: 691
- [15] Zhu X, Sun X, Wang M, et al. Quantitative assessment of the effects of beta-glucan consumption on serum lipid profile and glucose level in hypercholesterolemic subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015; 25: 714-23.
- [16] Whitehead A, Beck EJ, Tosh S, Wolever TM. Cholesterol-lowering effects of oat β -glucan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100: 1413-21.
- [17] Poli A, Marangoni F, Paoletti R et al. Non-pharmacological control of plasma cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2008; 18: S1-16.
- [18] Regulation EU. 432/2012. Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. *Official Journal of the European Union.* 2012; L 136: 1-40.
- [19] European Parliament and the Council. "Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No 1924/2006..." *Off J Eur Union.* 2011; 50: 18-63.
- [20] Ye P, Lu ZL, Du BM et al. CCSPS Investigators. Effect of xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the China Coronary Secondary Prevention Study. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55: 1015-22.
- [21] Cicero AF, Derosa G, Parini A et al. Red yeast rice improves lipid pattern, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular remodeling parameters in moderately hypercholesterolemic Italian subjects. *Nutr Res.* 2013; 33: 622-8.
- [22] Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *AnnIntern Med.* 2009; 150: 830-9.
- [23] Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, et al. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharmacol.* 2017.
- [24] Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products: buyer beware! *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1722-7.
- [25] EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA), 2011. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 2011; 9: 2304-20.
- [26] Pirillo A, Catapano AL. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies. *Atherosclerosis.* 2015; 243: 449-61.
- [27] Mannarino MR, Ministrini S, Pirro M. Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Intern Med.* 2014; 25: 592-9.
- [28] Dong H, Zhao Y, Zhao L, Fuer L. The effects of berberine on blood lipids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Planta Med.* 2013; 79: 437-46.
- [29] Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(5 Suppl.): 1645S-1654S.
- [30] Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006; 296: 1885-99.
- [31] COMMISSION REGULATION (EU) No 536/2013 of 11 June 2013 amending Regulation (EU) No 432/2012 establishing a list of permitted health claims made on foods other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. *Off J Eur Union.* 2013; 160: 4-8.
- [32] Giglio RV, Patti AM, Nikolic D, Li Volti G, Al-Rasadi K, Katsiki N, Mikhailidis DP, Montalto G, Ivanova E, Orekhov AN, Rizzo M. The effect of bergamot on dyslipidemia. *Phytomedicine.* 2016; 23: 1175-81.
- [33] Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V et al. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2016; 110: 76-88.
- [34] COMMISSION REGULATION (EU) No 116/2010 of 9 February 2010 amending Regulation (EC) No 1924/2006 of the European Parliament and of the Council with regard to the list of nutrition claims. *Off J Eur Union.* 2010; 37: m16-18.
- [35] COMMISSION REGULATION (EU) No 1047/2012 of 8 November 2012 amending Regulation (EC) No 1924/2006 with regard to the list of nutrition claims. *Off J Eur Union.* 2012; 310: 36-37.