

Integratori a base di riso rosso fermentato: chiarimenti ed esemplificazioni

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

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

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

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

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

Colesterolemia subottimale come fattore di rischio per le malattie cardiovascolari

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

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

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

Riso rosso fermentato: efficacia clinica e sicurezza

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

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

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

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

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

Integratori contenenti basse dosi di riso rosso fermentato: quando usarli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TABELLA 1

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

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

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

COSA CAMBIA RISPETTO AL PASSATO?

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

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

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

Bibliografia

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

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

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

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