

Nuove prospettive nella gestione dell'ipercolesterolemia: ezetimibe

Furio Colivicchi

Divisione di Cardiologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma

Introduzione

Le statine ¹, insieme a ezetimibe ², sono farmaci di dimostrata efficacia nel migliorare l'assetto lipidico e ridurre il rischio cardiovascolare (CV). Tuttavia, mentre ezetimibe ha un profilo di tollerabilità particolarmente favorevole, con un'incidenza di effetti collaterali simile al placebo ², in una minoranza di pazienti (10-20%) la terapia con statine si associa a effetti collaterali o reazioni avverse ¹. Tali eventi sfavorevoli determinano una riduzione dell'aderenza alla terapia con statine e ne limitano il pieno potenziale nella riduzione del rischio CV ³. Da tempo, pertanto, molti pazienti con ipercolesterolemia e possibile intolleranza alle statine ricorrono, in modo autonomo, oppu-

re su indicazione medica, a prodotti alternativi per modificare i propri livelli di lipidi plasmatici. Spesso, inoltre, anche pazienti con sindrome metabolica utilizzano prodotti alternativi alle statine per abbassare i livelli di colesterolo ⁴. È opinione comune tra i professionisti e nella popolazione generale che queste sostanze "naturali", appartenenti al grande gruppo degli integratori alimentari, riducano il colesterolo plasmatico senza significativi problemi di sicurezza. Di recente, a questi preparati è stato dato il nome generale di "nutraceutici", ossia "sostanze contenute negli alimenti cui sono attribuiti effetti benefici sulla salute" (termine coniato da Stephen De Felice nel 1989).

Si deve sottolineare che tali preparati non sono rimborsati dal Servizio Sanitario

Nazionale e che la spesa per il loro acquisto è interamente sostenuta da chi ne decide l'assunzione.

Il riso rosso fermentato

Tra gli integratori con effetto ipocolesterolemizzante, l'estratto di riso rosso fermentato (RRF) è quello maggiormente conosciuto e impiegato. In effetti, anche se a diversi altri integratori viene attribuita una possibile azione ipolipemizzante (Tab. I), le evidenze scientifiche riguardanti meccanismi di azione ed efficacia clinica risultano nel complesso molto limitate ⁶. La capacità del RRF di ridurre i livelli di colesterolo LDL si deve al suo contenuto di monacolina K, sostanza chimicamente identica alla lovastatina, una

TABELLA I.

Meccanismi di azione ipotetici dei differenti nutraceutici con suggerito effetto ipolipemizzante (da Barbagallo et al., 2013, mod.)⁵.

	Sintesi epatica colesterolo			Uptake LDL	Assorbimento intestinale colesterolo	Metabolismo acidi biliari	
	HMGCoA Reduttasi	ACAT2	MTP	PCSK9		BSH	FXR
Policosanoli	↓						
Polifenoli	↓	↓	↓				
Aglio	↓				↓		
Probiotici					↓	↑	
Steroli vegetali					↓		
Guggul							↓
Berberina				↓			
Riso rosso fermentato	↓						

HMGCoA Reduttasi: Idrossimetilglutaril CoA Reduttasi; ACAT2: Acetyl-CoA acetyltransferase 2; MTP: Microsomal Transfer Protein; PCSK9: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; BSH: Bile salt hydrolase; FXR: Farnesoid X Receptor.

statina commercializzata in Italia e in molti altri Paesi. Come le statine, la monacolina K è un inibitore dell'enzima HMG-CoA reduttasi, coinvolto nella sintesi del colesterolo. Una quantitativo di RRF contenente circa 5-7 mg di monacolina K è considerato efficace nel ridurre il colesterolo al pari di 20-40 mg di lovastatina pura ⁷. Oltre alla monacolina K, il RRF contiene altre monacoline, come pure beta-sitosterolo e campesterolo, fibre e niacina ⁷. Studi controllati con placebo hanno dimostrato un effetto ipocolesterolemizzante del RRF, con una riduzione del colesterolo totale in misura variabile dal 16 al 31% e del colesterolo LDL dal 22 al 32% ⁸. Va tuttavia tenuto presente che nei vari studi la dose giornaliera di RRF era molto variabile e con essa, ovviamente, anche il contenuto in monacolina K. In alcuni di questi studi, infatti, sono state impiegate dosi stimate di monacolina K > 10 mg/die, fino a 24 mg/die ^{6,8}. Le ampie variazioni nella quantità di monacolina K contenuta negli integratori a base di RRF (fino a 60 volte), unitamente alla possibile variazione interindividuale nella risposta a una data dose di RRF, rendono difficile una valutazione della reale efficacia e della sicurezza di questi supplementi ⁹. Tra l'altro il RRF risulta essere anche un inibitore di alcune isoforme del citocromo P450 (1A2 e 2C19) e della glicoproteina P. Questo significa che esistono potenziali interazioni con molti farmaci, con possibile rischio di eventi avversi non prevedibili ⁹.

Nei fatti negli ultimi anni sono apparse diverse segnalazioni riguardanti gli effetti collaterali avversi associati all'uso di integratori a base di RRF. In Europa i sistemi di sorveglianza per gli integratori alimentari esistono solo in alcuni paesi, tra cui Francia e Italia. In Francia in un periodo di quattro anni sono state raccolte 30 segnalazioni relative agli integratori con RRF. Gli eventi avversi che sono stati segnalati riguardavano sintomi muscolari, alterazioni degli enzimi epatici, reazioni allergiche, cutanee e gastro-intestinali ¹⁰. Nell'ambito del sistema di sorveglianza italiano, negli ultimi 15 anni sono state rilevate numerose reazioni avverse sospette legate all'assunzione di integratori alimentari contenenti RRF ¹¹. In particolare, le reazioni avverse consistevano in mialgie e/o aumento del CPK (37%), rabdomiolisi (2%), danno epatico (19%), reazioni gastrointestinali (23%), reazioni cutanee (17%) e altre reazio-

ni (2%). Nel 70% dei casi si trattava di soggetti di sesso femminile. Nel 25% dei casi la reazione ha richiesto il ricovero in ospedale; in oltre un quarto dei casi (27%) le reazioni erano classificate come gravi. Da questa analisi emerge come il profilo di tollerabilità degli integratori a base di RRF risulti essere simile a quello delle statine ¹¹. Inoltre, alcuni studi dimostrano che il contenuto di monacolina dei prodotti a base di RRF è molto variabile e che alcuni preparati possono essere contaminati da micotossine e altre sostanze tossiche, oltre a essere potenzialmente soggetti a instabilità alla luce e al calore ^{9,12}. In particolare, il RRF può essere inquinato dalla citrinina, una nefrotossina elaborata da molti generi fungini come *Penicillium*, *Aspergillus* e *Monascus*; questa micotossina, oltre ad avere un effetto dannoso sui reni, potrebbe avere anche potenziali effetti teratogeni e genotossici ¹³. Poiché questi fattori possono ridurre l'efficacia dell'integratore e causare effetti dannosi sulla salute, è indispensabile la determinazione della loro quantità precisa e delle loro caratteristiche fisico-chimico-biologiche ¹³. Proprio per questo motivo, in assenza di un'adeguata standardizzazione, la *Food and Drug Administration* statunitense ha emesso avvisi di cautela per i consumatori nel 2007 e nel 2013 affinché non si acquistino su Internet prodotti a base di RRF ¹⁴. La purezza di questi preparati non è infatti verificabile.

Altri integratori impiegati nel trattamento dell'ipercolesterolemia

L'uso di integratori e sostanze con effetti terapeutici di origine vegetale è aumentato enormemente negli ultimi tre decenni e fino all'80% delle persone in tutto il mondo fanno, almeno occasionalmente, affidamento su di essi per una parte dei bisogni sanitari primari ¹⁵. La loro origine "naturale" non rappresenta di per sé una garanzia di innocuità, visto che molti farmaci tradizionali, come ad esempio la digitale, hanno un'origine vegetale. Inoltre, come noto, anche in natura, esistono sostanze estremamente tossiche, quali, ad esempio, alcuni funghi o la cicuta. Nell'insieme, anche se alcune di queste sostanze hanno mostrato un potenziale terapeutico promettente, molte di esse rimangono scarsamente conosciute e il loro

uso è controllato in modo inadeguato. La conseguenza di ciò è una conoscenza insufficiente della loro modalità d'azione, delle possibili reazioni avverse, delle controindicazioni e delle interazioni con prodotti farmaceutici propriamente detti e altri alimenti. Esiste poi un altro problema di rilievo, legato al fatto che i preparati commerciali di nutraceutici sono spesso miscele di vari composti, diversi tra loro per caratteristiche chimico-fisiche, effetti biologici e dosaggio. Nei fatti, i singoli preparati risultano difficilmente comparabili, creando ulteriore confusione nella scelta e nella prescrizione ¹⁶. Altro problema normativo è costituito dal fatto che questi prodotti, di fatto inquadrati come "alimenti", non dovrebbero vantare azioni di tipo preventivo o terapeutico, ovvero essere impiegati con finalità terapeutiche. L'art. 7 del Reg. (UE) 2011/1169 dispone, infatti, che "le informazioni sugli alimenti non attribuiscono a tali prodotti la proprietà di prevenire, trattare o guarire una malattia umana, né possono fare riferimento a tali proprietà" ¹⁷.

Prescindendo dal RRF, altri integratori nutraceutici, spesso proposti per ridurre i livelli di colesterolo, comprendono i prodotti a base di fibre alimentari, fitosteroli, soia, policosanoli e berberina ⁶.

L'aggiunta di fibre alla dieta può ridurre i livelli di colesterolo dal 4 al 14%, a seconda del tipo di fibra utilizzata e delle dosi; gli effetti collaterali principali sono costituiti da sintomi gastrointestinali (gonfiore, flatulenza, meteorismo) ¹⁸.

I fitosteroli sono composti di origine vegetale con struttura chimica molto simile a quella del colesterolo ¹⁹; a livello intestinale competono con il colesterolo e ne limitano l'assorbimento, riducendone i livelli ematici di circa l'8-10%. In dosi superiori a 3 g/die i fitosteroli possono associarsi a un deficit di assorbimento delle vitamine liposolubili e, in soggetti con una rara malattia autosomica recessiva da accumulo di fitosteroli nota come beta-sitosterolemia, si può determinare una grave ipercolesterolemia, associata a un aumento della mortalità CV.

La soia esplica la sua attività ipocolesterolemizzante per il suo contenuto di isoflavoni (classe di fitoestrogeni con azione diretta sulla lipogenesi e la lipolisi), di lecitina e di altri steroli (in grado di ridurre l'assorbimento intestinale di colesterolo); si ritiene che le proteine della soia riducano i livelli di cole-

sterolo LDL di circa il 12-13%²⁰.

I policosanoli (PCS) sono una miscela di alcoli alifatici lineari a lunga catena contenuti nella cera d'api, nelle patate, nella crusca di riso e nella canna da zucchero; si suppone che possano avere un effetto sulla sintesi del colesterolo riducendo l'espressione della HMG-CoA reduttasi, anche se recenti studi controllati hanno messo in dubbio i loro presunti effetti benefici²¹.

La berberina è un alcaloide vegetale presente in diverse piante e con diversi effetti benefici sul sistema CV, tra cui un'azione ipocolesterolemizzante probabilmente multifattoriale, in grado di determinare una riduzione media del colesterolo LDL di circa 25 mg/dL²²; gli effetti collaterali sono prevalentemente di tipo gastrointestinale, anche se va tenuto conto che la berberina determina una riduzione dell'attività dei citocromi CYP2D6, CYP2D9 e CYP3A4, con possibile interazione con altri farmaci.

Le evidenze scientifiche a supporto dell'effetto metabolico di alcuni nutraceutici ha indotto lo sviluppo di preparati (alimenti o integratori) contenenti più composti potenzialmente attivi, con possibili vantaggi in termini di efficacia del prodotto e, riducendo la dose dei singoli componenti, sulla loro tollerabilità²³. Attualmente i dati disponibili in letteratura sono relativamente scarsi²⁴ e non vi sono evidenze che supportino un effetto sinergico ipocolesterolemizzante dei componenti delle varie combinazioni nutraceutiche disponibili⁶.

La posizione delle Società Scientifiche

Sulla base dell'insieme delle evidenze disponibili, la SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi) e la SID (Società Italiana di Diabetologia), nel loro Position Statement sui nutraceutici, hanno evidenziato come "l'impiego dei nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante non può essere considerato sostitutivo di misure consolidate di intervento farmacologico ipolipemizzante", specialmente nelle categorie di pazienti a elevato rischio CV. "La sorveglianza delle prescrizioni e delle automedicazioni, il controllo della adeguatezza delle dosi assunte e della continuità dell'integrazione alimentare, la verifica da parte delle autorità deputate ai controlli alimen-

tari e dei farmaci sono elementi di assoluto rilievo che devono essere implementati per promuovere un uso sicuro e razionale dei nutraceutici più efficaci e che godano del migliore profilo di tollerabilità"^{6 25}.

In particolare, da quanto esposto emerge la necessità di una migliore regolamentazione degli integratori a base di RRF. La disponibilità di maggiori informazioni sulla precisa composizione di questi prodotti, sulle quantità effettive dei loro componenti e sulla loro purezza dovrebbe rappresentare un primo passo nella giusta direzione. Il consumatore, come pure i medici prescrittori, dovrebbero essere meglio informati in merito alla composizione dei singoli preparati e ai possibili effetti collaterali. Particolare cautela è auspicabile in caso il prodotto nutraceutico sia assunto insieme a farmaci. L'indicazione all'utilizzo di questi prodotti dovrebbe, infatti, rimanere sotto il controllo medico, così come il follow-up per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza. Infine, ci si dovrebbe chiedere se questi prodotti debbano continuare a essere considerati solo degli integratori alimentari o piuttosto non debbano essere trattati come farmaci, almeno in alcuni casi. In particolare, vista la loro natura, si ritiene che i preparati contenenti RRF dovrebbero essere soggetti a controlli analoghi a quelli previsti per i farmaci⁹.

Nuovi scenari e ruolo alternativo di ezetimibe

Preso atto dei rilevanti limiti dei preparati nutraceutici quali possibili agenti terapeuti-

ci nella gestione clinica dell'ipercolesterolemia, quali altre possibilità dovrebbero essere prese in considerazione? Come già detto la terapia con statine è gravata da un rischio non trascurabile di intolleranza, riscontrabile nel 10-20% dei pazienti avviati a tale terapia. In questo contesto, la prima scelta terapeutica, come raccomandato anche dalla nota 13 AIFA²⁶, dovrebbe essere sempre rappresentata da ezetimibe. Questo farmaco è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, appartenente alla classe dei 2-azetidioni.

Ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola della mucosa del piccolo intestino, dove blocca l'assorbimento di colesterolo da parte degli enterociti, agendo a livello di una proteina trans-membrana: la NPC1L1. Si ritiene che ezetimibe interagisca con questa proteina, inibendone la capacità di trasporto del colesterolo²⁷.

Ezetimibe ha dimostrato la propria efficacia nel ridurre il colesterolo e il rischio CV in grandi studi clinici, con una sicurezza ed una tollerabilità sovrapponibile al placebo². Si deve tuttavia sottolineare che, rispetto al passato, le prospettive di impiego di ezetimibe in monoterapia si presentano ormai decisamente più ampie rispetto al solo scenario dell'intolleranza alle statine. In effetti, proprio in quei pazienti spesso avviati all'assunzione di nutraceutici, ezetimibe potrebbe rappresentare una scelta più razionale, sostenuta da evidenze scientifiche certe e di sicura tollerabilità. Come noto, infatti, tra breve ezetimibe perderà la copertura brevettuale ed il costo di questo farmaco si

FIGURA 1.

Meccanismo d'azione di ezetimibe (da Phan 2012, mod.)²⁷.

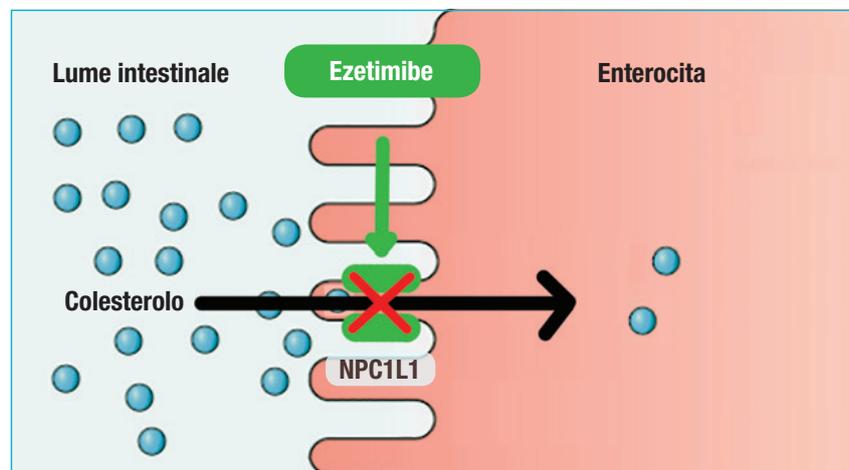


TABELLA II.

Studi in monoterapia con ezetimibe (da Bays et al., 2008, mod.)³⁰.

Studi (anno)	Trattamento			% differenza rispetto al placebo* (mg/dl)			
	n. pazienti	Settimane	Terapia mg	C-LDL	TG	C-HDL	ApoB
Sudhop et al. (2002)	18	2	E 10	-22,3°	-2,7	2,2	ND
Bays et al. (2001)	432	6	E 5 E 10	-15,7 [§] -18,5 ^{§,#}	ND	2,9 [¶] 3,5 [¶]	ND
Dujovne et al (2002)	816	12	E 10	-17,2 [§]	-11,4 [§]	2,9 [§]	-14,1 [§]
Knopp et al. (2003)	827	12	E 10	-18,5 [§]	-4,1	2,3 [§]	-14,3 [§]

* Basato sulla differenza delle medie dei minimi quadrati individuali per C-LDL, C-HDL e Apo B e sulla differenza delle mediane individuali per TG.

° p < 0,001 vs placebo; § p < 0,01; ¶ p < 0,05; # p < 0,05 vs 5 mg ezetimibe

Apo B: apolipoproteina B; E: ezetimibe; C-HDL: colesterolo-HDL; C-LDL: colesterolo-LDL; ND: non determinato; TG: trigliceridi.

ridurrà in modo estremamente significativo, divenendo in molti casi una scelta più economica rispetto ai nutraceutici attualmente disponibili. Questa particolare circostanza apre, a nostro giudizio, nuovi scenari di assoluto interesse.

Ezetimibe in mono-terapia: oltre l'intolleranza alle statine

Secondo le valutazioni condotte dall'Istituto Superiore di Sanità, circa il 45-50% della popolazione adulta del nostro paese presenta un profilo di rischio intermedio-moderato, con una probabilità di eventi CV avversi letali del 1-5% a dieci anni²⁸. Nella gran parte dei casi questi soggetti hanno un'età compresa tra i 45 ed i 65 anni, non sono diabetici, non hanno avuto alcun significativo problema clinico e abitualmente mostrano la presenza di un solo fattore di rischio CV (fumo, ipertensione,

ipercolesterolemia). In questi pazienti, le attuali linee guida di prevenzione CV della Società Europea di Cardiologia²⁹ raccomandano una particolare attenzione alla modifica degli stili di vita e indicano la necessità di mantenere stabilmente i valori del colesterolo LDL al di sotto di 115 mg/dl. Se la combinazione di dieta ed esercizio fisico non è in grado di contenere i livelli di colesterolo LDL, per questi pazienti le linee guida invitano a considerare un approccio farmacologico²⁹. Attualmente, nel nostro Paese, in presenza di incrementi moderati dei valori della colesterolemia, questi soggetti sono spesso indirizzati a un trattamento con nutraceutici. Tuttavia, anche alla luce di quanto detto in merito a efficacia e sicurezza degli integratori nel controllo della colesterolemia, proprio in questi pazienti ezetimibe potrebbe rappresentare un'opzione di particolare rilievo. In effetti, quando impiegata in mono-tera-

pia, ezetimibe è in grado di ridurre il colesterolo LDL di circa il 20%³⁰.

Pertanto, nei soggetti con rischio CV intermedio-moderato, che dopo un adeguato intervento sullo stile di vita presentino valori di colesterolo LDL fino a 150 mg/dl, ezetimibe può dare un contributo sostanziale. In pratica, in questo contesto, la monoterapia con ezetimibe permetterebbe di raggiungere agevolmente il target di 115 mg/dl per il colesterolo LDL, come raccomandato dalle linee guida²⁹. Questo risultato verrebbe, inoltre, acquisito in piena sicurezza, senza il rischio di significativi effetti collaterali. Si deve, infine, sottolineare che la drastica riduzione dei costi derivante dalla perdita di brevetto dovrebbe rendere questo approccio con ezetimibe particolarmente costo-efficace. È tuttavia del tutto evidente che, come per i nutraceutici, i costi di questa opzione terapeutica dovrebbero essere sostenuti dai pazienti.

Conclusioni

- Diversi tipi di nutraceutici vengono oggi largamente impiegati nella popolazione generale in caso di modica elevazione dei valori del colesterolo plasmatico in alternativa alle statine, soprattutto nel timore di effetti collaterali. Tuttavia, le evidenze scientifiche disponibili indicano che la percezione generale che questi integratori siano efficaci e del tutto sicuri non è pienamente fondata. La monoterapia con ezetimibe si profila come una nuova interessante possibilità di intervento in questo scenario. Ezetimibe è un farmaco efficace e con una sicurezza dimostrata in studi clinici di grandi dimensioni.
- Il candidato ideale a questo trattamento è un soggetto con le seguenti caratteristiche:
 - profilo di rischio CV intermedio-moderato con probabilità di eventi CV letali a 10 anni < 5% secondo la carte del rischio SCORE della Società Europea di Cardiologia²⁹. In pratica, come già descritto, si tratta di un soggetto di età compresa tra i 45 e i 65 anni, non diabetico, senza storia di malattia CV e portatore di un singolo fattore di rischio, come fumo o ipertensione;
 - valori di colesterolo LDL compresi tra 115 e 150 mg/dl.
- In questi soggetti, in ambito di prevenzione primaria, ezetimibe è in grado di garantire il raggiungimento di livelli più sicuri di colesterolo LDL, senza rischi aggiuntivi. Al momento, questa opzione, come nel caso dei nutraceutici, non è rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale.

Bibliografia

- 1 Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1-160.
- 2 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-97.
- 3 Bates TR, Connaughton VM, Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:2973-85.
- 4 Santini A, Novellino E. Nutraceuticals in hypercholesterolaemia: an overview. *Br J Pharmacol* 2017;174:1450-63.
- 5 Barbagallo CM, Portera D, Di Pietra A, et al. Role of nutraceuticals in hypolipidemic therapy. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013;4:51-63.
- 6 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). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27:2-17.
- 7 Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:495.
- 8 Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, et al. 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;240:415-23.
- 9 De Backer GG. Food supplements with red yeast rice: more regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1429-30.
- 10 ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de "levure de riz rouge" dans les compléments alimentaires Avis saisine n 2012-SA-0228. www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0228.pdf.
- 11 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 Pharm* 2017;83:894-908.
- 12 Dujovne CA. Red yeast rice preparations: are they suitable substitutions for statins? *Am J Med* 2017;130:1148-50.
- 13 Patel S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. *World J Microbiol Biotechnol* 2016;32:87.
- 14 FDA Warns Consumers to Avoid Red Yeast Rice Products Promoted on Internet as Treatments for High Cholesterol Products found to contain unauthorized drug. *FDA warns consumers to avoid red yeast rice promoted on Internet as treatments for high cholesterol products to contain unauthorized drug. Published August 9, 2007. Updated April 10, 2013. Available at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20161022045125/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm108962.htm>.*
- 15 Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 2013;4:177.
- 16 Barbagallo CM, Portera D, Di Pietra A, et al. Role of nutraceuticals in hypolipidemic therapy. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013;4:51-63.
- 17 Ministero della Salute. *Dieta e nutraceutica*. In: *Nutrire il pianeta, nutrirlo in salute. Equilibri nutrizionali di una sana alimentazione. Feeding the planet, feeding it healthy*. Quaderni della Salute, n. 25, ottobre 2015, p. 61. Disponibile su: www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2556_allegato.pdf.
- 18 Surampudi P, Enkhmaa B, Anuurad E, et al. Lipid lowering with soluble dietary fiber. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:75.
- 19 Köhler J, Teupser D, Elsässer A, et al. Plant sterol enriched functional food and atherosclerosis. *Br J Pharmacol* 2017;174:1281-9.
- 20 Anderson JW, Bush HM. Soy protein effects on serum lipoproteins: a quality assessment and meta-analysis of randomized, controlled studies. *J Am Coll Nutr* 2011;30:79-91.
- 21 Dulin MF, Hatcher LF, Sasser HC, et al. Policosanol is ineffective in the treatment of hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1543-8.
- 22 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.
- 23 Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytochemicals with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytotherapy* 2016;23:1113-8.
- 24 Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. A nutraceutical approach (Armolid Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl* 2017;24:1-15.
- 25 Aversa M, Pirro M. Nutraceutica: il punto di vista della SISA. *Giornale Italiano di Farmaco-economia e Farmacoutilizzazione* 2017;9:159-61.
- 26 Agenzia Italiana del Farmaco. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013. *Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 156 del 08/07/2014*.
- 27 Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415-27.
- 28 www.cuore.iss.it/Osservatorio/DistribuzioneRegionale.aspx.
- 29 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
- 30 Bays HE, Neff D, Tomassini JE, et al. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:447-70.