

Prevenzione cardiovascolare: prima si inizia, meglio è

Arrigo Cicero

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

Le malattie cardiovascolari (CV) su base ateromica costituiscono la principale causa di morte in tutto il mondo; si stima che circa 17,9 milioni di persone siano decedute per malattie CV nel 2016, pari al 31% di tutti i decessi a livello mondiale¹. In Europa, l'aterosclerosi e la cardiopatia ischemica costituiscono le principali cause di morte prematura e rappresentano il 42% di tutti i decessi prima dei 75 anni nelle donne e il 38% di tutti i decessi negli uomini². Uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo dell'aterosclerosi è l'ipercolesterolemia: esistono evidenze convincenti a sostegno dell'efficacia della riduzione del colesterolo LDL (LDL-C) nella prevenzione degli eventi CV, sia in prevenzione primaria che secondaria^{3,4}. In effetti, la riduzione dell'LDL-C come obiettivo primario è un concetto ben consolidato in tutte le linee guida sulla gestione della dislipidemia, comprese le recenti linee guida congiunte delle Società Europee di Aterosclerosi (EAS) e di Cardiologia (ESC)³. I risultati di studi recenti ci hanno permesso di andare oltre al concetto qualitativo che "la riduzione dell'LDL-C è fondamentale per la prevenzione delle malattie CV", per fornire informazioni quantitative più rilevanti circa i trattamenti disponibili. In particolare, questi nuovi studi forniscono risposte a domande pratiche ricorrenti, come ad esempio:

- Quando si deve iniziare la terapia per ridurre l'LDL-C?
- Quale riduzione di LDL-C ci si può attendere?
- Quanto velocemente ci si può attendere che avvenga tale riduzione?
- Quali sono i vantaggi?

Un importante studio, pubblicato nel 2017, ha confermato in modo inequivocabile (mediante un'analisi approfondita di diversi tipi di studi clinici e genetici) che l'LDL-C non è semplicemente un biomarcatore di alto rischio, ma anche un fattore causale diretto nella fisiopatologia della malattia CV⁵. L'esposizione a lungo termine agli interventi di riduzione dell'LDL-C è stata associata a una riduzione fino a 3 volte maggiore del rischio di malattia CV, rispetto al trattamento a breve termine⁵. Questi risultati hanno importanti implicazioni cliniche. Poiché l'effetto dell'LDL-C sul rischio CV sembra essere sia causale che cumulativo nel tempo, ridurre i livelli plasmatici di LDL-C prima di quanto sia attualmente raccomandato può determinare una riduzione proporzionalmente maggiore del rischio CV rispetto a quello stimato in studi randomizzati a breve termine. Lo stesso studio ha anche riportato una riduzione del 10% del rischio CV relativo per ogni 38 mg/dL di riduzione di LDL-C durante il primo anno di trattamen-

to e un'ulteriore riduzione del rischio con un trattamento più lungo, rispettivamente del 16 e del 20% dopo 2 e 3 anni di trattamento⁵. Ci si può attendere che ogni anno successivo di trattamento determini un'ulteriore diminuzione proporzionale dell'1,5% all'anno negli eventi CV per ogni 38 mg/dL di riduzione dell'LDL-C.

Contestualizzando questi risultati nella pratica clinica, ciò significa che 5 anni di trattamento con un farmaco ipolipemizzante dovrebbero ridurre il rischio CV relativo del 20-25% per ogni diminuzione di 38 mg/dL dell'LDL-C. Andando ancora oltre, 40 anni di esposizione a livelli inferiori di LDL-C dovrebbero dimezzare il rischio CV relativo, riducendolo del 50-55% per ogni diminuzione di 38 mg/dL dell'LDL-C.

Evidenze indirette suggeriscono poi che la riduzione dell'LDL-C anche in presenza di ipercolesterolemia non massiva (cioè 115-190 mg/dL di LDL-C) faciliterebbe una maggiore riduzione del rischio CV (Tab.I)⁵. Ference et al.⁵ hanno stimato sulla base di studi di genetica di popolazione che una diminuzione precoce di 38 mg/dL di LDL-C determina la stessa riduzione del rischio CV a lungo termine (cioè il 22% dopo 5 anni, fino al 54% a 40 anni) indipendentemente dalla colesterolemia basale. Quindi è razionale pensare che sia meglio iniziare quanto più precocemente possibile a ottimizzare la

TABELLA I.

Riduzione del rischio CV nel tempo con diminuzioni dell'LDL-C di 38 mg/dL a seconda dei livelli basali di LDL-C⁵.

LDL-C (mg/dL) basale	Riduzione assoluta di LDL-C (mg/dL)	Durata dell'esposizione al trattamento [riduzione attesa del rischio proporzionale (%)]				
		5 anni	10 anni	20 anni	30 anni	40 anni
115	38	22	28	38	46	54
190	38	22	28	38	46	54

colesterolemia anche quando questa sia a livelli subottimali e non molto elevati.

“Un trattamento precoce significa in effetti che l'intervento ipolipemizzante dovrebbe essere iniziato nei soggetti più giovani, con un LDL-C moderatamente aumentato e un rischio CV più basso. In realtà, questo ha senso dal momento che la maggior parte degli eventi CV si verifica in individui con LDL-C moderatamente elevato. Questi pazienti spesso non sono adeguatamente trattati. Prima iniziamo un trattamento ipolipemizzante nei nostri pazienti con dislipidemia, secondo le linee guida UE, maggiore è il beneficio per la salute della comunità, con evidenti vantaggi anche in termini di economia sanitaria. Il medico di medicina generale (MMG) deve svolgere un ruolo chiave per realizzare questi benefici”.

Le linee guida congiunte ³ delle Società Europee di Aterosclerosi e di Cardiologia raccomandano strategie di intervento su misura a seconda del rischio CV dei pazienti ¹ (cioè basso/moderato/alto/altissimo) e del livello di LDL-C ². La terapia farmacologica è raccomandata solo per le persone con rischio CV alto o molto alto. Tuttavia, la stragrande maggioranza della popolazione ha un rischio CV basso o moderato. Per queste persone, la linea guida raccomanda un “intervento sullo stile di vita, compreso un nutraceutico”. La terapia farmacologica è riservata ai casi in cui i livelli di LDL-C non possono essere controllati con interventi sullo stile di vita.

Ma chi è il paziente tipo con rischio CV lieve-moderato? E chiunque abbia un livello di LDL-C > 115 mg/dL e un rischio CV di morte a 10 anni < 5%, specie in presenza di fattori di rischio non considerati dagli algoritmi per la stima del rischio (ad es. sedentarietà, stress psico-sociale, infiammazione sistemica, ecc.) ³.

Gli interventi sullo stile di vita comprendono misure dietetiche ed esercizio fisico ³. Tuttavia, questi interventi da soli spesso determinano un'insufficiente riduzione dei livelli di LDL-C. Ad esempio, una meta-analisi di studi clinici di varia durata (3-12 mesi) ha rilevato che semplici “indicazioni dietetiche” hanno determinato una riduzione dei livelli di LDL-C di soli 8 mg/dL ⁶. Poiché tale modesta riduzione nella maggior parte dei casi sarebbe insufficiente a controllare livelli elevati di LDL-C, le linee guida UE

raccomandano anche l'impiego di alcuni nutraceutici come parte integrante degli interventi sullo stile di vita. Devono essere scelti i prodotti nutraceutici che hanno evidenze documentate della loro efficacia nel potenziare l'effetto ipolipemizzante dei consigli dietetici e dell'esercizio fisico ³.

Tra i numerosi nutraceutici disponibili in farmacia, il più studiato ^{8,10-36} è un prodotto combinato di 3 sostanze ipolipemizzanti (riso rosso fermentato, berberina, policosanolo) e altri 3 ingredienti naturali (astaxantina, coenzima Q10, acido folico) potenzialmente in grado di contribuire alla protezione CV ⁷. Questi ingredienti sono combinati in una singola compressa e commercializzati sotto il nome di Armolipid® Plus. L'efficacia e la sicurezza di questa combinazione nutraceutica sono state confermate in 28 studi clinici comprendenti più di 4.300 soggetti ^{8,10-36} (Tab. II).

Quando si prescrive un nutraceutico ogni medico di solito vuole sapere: “Quale riduzione di LDL-C mi devo aspettare quando chiedo ai miei pazienti di assumere questo nutraceutico in aggiunta alle indicazioni dietetiche?”. Una recente meta-analisi si è posta l'obiettivo di rispondere a questa domanda ⁸. La meta-analisi comprendeva 14 studi clinici randomizzati e controllati e includeva dati provenienti da 3.159 soggetti. I risultati hanno mostrato che Armolipid® Plus ha ridotto significativamente i livelli di LDL-C, con una diminuzione netta (cioè in aggiunta all'effetto ipolipemizzante della dieta) di 24 mg/dL (Fig. 1) ⁸.

Un nutraceutico efficace è, quindi, parte integrante di una strategia ipolipemizzante, che offre all'intervento sullo stile di vita la sua migliore possibilità di successo nel ritardare, o addirittura prevenire, la necessità di instaurare una terapia farmacologica ³⁶. L'effetto di Armolipid® Plus va oltre la riduzione dei livelli di LDL-C. È stato dimostrato che migliora anche il profilo lipidico complessivo, con riduzioni significative dei livelli di colesterolo totale e trigliceridi, spesso associate a un leggero ma significativo aumento del colesterolo HDL ⁸ e a riduzione dei marcatori di infiammazione e di danno endoteliale ⁹.

Tale diminuzione netta dell'LDL-C di 24 mg/dL indotta da Armolipid® Plus (in aggiunta a quella determinata da una dieta mediterranea sana) ⁸ si avvicina alla soglia di 38 mg/

dL che precedentemente ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio CV ⁵ e garantisce agli “interventi sullo stile di vita” definiti dalle linee guida UE le migliori possibilità di controllare efficacemente i livelli elevati di LDL-C, riducendo allo stesso tempo il rischio CV nel lungo periodo.

Inoltre, la sicurezza e la tollerabilità di Armolipid® Plus è simile a quella del placebo. Ciò è probabilmente dovuto alla combinazione intenzionale di basse dosi dei suoi principi attivi; abbastanza basse da non essere associato a effetti spiacevoli, ma abbastanza elevate da esercitare effetti terapeutici in combinazione con altre sostanze complementari ¹⁰. La diretta conseguenza di questi dati è lo *statement* comparso in un recente *position paper* internazionale pubblicato sul *Journal of the American College of Cardiology*, che definisce Armolipid® Plus come il trattamento più indicato per la gestione nutraceutica del paziente con intolleranza alle statine.

Armolipid® Plus ha effetti positivi sulla rigidità vascolare (cioè aumento della *Flow-Mediated Dilation* e della *Pulse Wave Velocity* aortica), un fattore predittivo indipendente di morbilità per tutte le cause e CV, di eventi coronarici e ictus ^{10-12,16,29}. È stato dimostrato che attenua significativamente l'infiammazione sistemica e il danno endoteliale, come evidenziato da una significativa riduzione sia dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità che dei livelli di microparticelle endoteliali ⁹. Questi risultati sono clinicamente rilevanti, dal momento che i pazienti con livelli normali o lievemente aumentati di colesterolemia ed evidenza di infiammazione sistemica di basso grado sono numerosi e hanno un aumentato rischio CV. Anche il miglioramento della resistenza insulinica è ben documentato con Armolipid® Plus ^{10,11,15,24,32,33}, con miglioramento osservato in tutti i singoli componenti della sindrome metabolica (alterato metabolismo glucidico, dislipidemia e ipertensione arteriosa), che in alcuni pazienti porta a regressione della sindrome ^{10,12,32}.

Conclusioni

Nuovi dati suggeriscono che l'inizio di una terapia di riduzione dell'LDL-C al primo segno di aumento della colesterolemia e il mantenimento a lungo termine di tale tratta-

TABELLA II.

Riassunto degli studi clinici con Armolipid® Plus.

Voce bibliografica	Soggetti	Dei quali, trattati con Armolipid® Plus	Durata mediana	Controllo	Outcome	Sicurezza
Affuso et al., 2010	50	25	6 settimane	Placebo	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Nessun AE riferito durante lo studio
Marazzi et al., 2011	80	40	12 mesi	Placebo	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Nessuna differenza negli AE riferiti, nessuna variazione dei parametri epatici o renali
Affuso et al., 2012	59	29	18 settimane	Placebo	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Nessuna variazione dei parametri renali o epatici, nessun AE serio, generalmente ben tollerato
Cicero et al., 2012	135	67	12 mesi	Placebo/dieta	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo in soggetti sovrappeso	Nessun AE riferito durante lo studio
Sola et al., 2014	102	51	12 settimane	Placebo	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo; significativo di apo-A1 vs placebo	Nessuna differenza significativa negli AE riferiti vs placebo; ben tollerato
Ruscica et al., 2014	30	30	8 settimane	Placebo, crossover con pravastatina	Significativa ↓ di TC e LDL-C e di HDL-C vs placebo	Nessun AE riferito durante lo studio, nessuna variazione dei parametri renali, epatici, muscolari (CPK)
Gentile et al., 2015	30	15	8 settimane	Placebo	Significativa ↓ di LDL score (particelle piccole dense aterogeneiche) vs placebo	Nessun AE riferito durante lo studio
Gonnelli et al., 2015	60	30	24 settimane	Placebo	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Nessuna variazione dei parametri renali o epatici, lieve e non significativa variazione dei parametri muscolari, nessun AE serio, generalmente ben tollerato. Un soggetto nel gruppo AP ritirato dallo studio per lieve stipsi
D'Addato et al., 2017	158	42	4 settimane	Placebo/altri nutraceutici	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Un AE riferito nel gruppo AE (<i>rash</i>), 1 nel gruppo placebo (dolore lombare). Non variazioni significative dei parametri renali, epatici, muscolari
Galletti et al., 2017	141	71	24 settimane	Placebo	Significativa ↓ di TC, LDL-C e non HDL-C vs placebo	Nessuna variazione dei parametri renali ed epatici è stata osservata durante tutto il periodo dello studio. AP è stato generalmente ben tollerato e non si è verificato nessun AE serio correlato al trattamento sperimentale
Trimarco et al., 2011	1751	933	16 settimane	Dieta	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG, significativo ↑ di HDL-C vs sola dieta	Nel gruppo AP: stipsi (6 soggetti, 0,6%), dispepsia (5 soggetti, 0,5%), nausea (3 soggetti, 0,3%), mialgia (3 soggetti, 0,3%) e diarrea (2 soggetti, 0,2%). Un soggetto ritirato dallo studio per mialgia. Nessun AE nel gruppo con sola dieta
Pirro et al., 2013	70	35	2 mesi	Dieta	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs sola dieta	Nessun AE riferito durante lo studio
Mazza et al., 2015	132	66	6 mesi	Dieta	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs sola dieta	Complessivamente nessuna variazione significativa dei parametri renali, epatici e muscolari, 2 ritiri dallo studio (1 di CPK, 1 dispepsia)
Pirro et al., 2016	100	50	6 mesi	Dieta	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs placebo	Nessun AE riferito durante lo studio. Nessuna variazione significativa dei parametri renali, epatici o muscolari
Pirro et al., 2019	30	30	3 mesi	Dieta	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs dieta	Nessun AE riferito durante lo studio. Nessuna variazione dei parametri epatici o muscolari
Pisciotta et al., 2012	228	152	6 mesi	Ezetimibe (EZE)/terapia combinata	Efficacia comparabile (ma complessivamente maggiore) nel ↓ TC e LDL-C vs EZE; la terapia combinata mostra efficacia additiva in ambedue i parametri	Tutti i pazienti avevano precedente intolleranza alle statine. Nessun significativo AE riferito con AP durante lo studio

(continua)

TABELLA II (segue).

Riassunto degli studi clinici con Armolipid® Plus.

Voce bibliografica	Soggetti	Dei quali, trattati con Armolipid® Plus	Durata mediana	Controllo	Outcome	Sicurezza
Cicero et al., 2015	50	25	12 settimane	EZE	Comparabile ↓ di TC, LDL-C e TG vs EZE; migliore	Nessun AE riferito durante lo studio. Nessuna variazione dei parametri renali, epatici o muscolari
Marazzi et al., 2015	100	50	3 + 12 mesi	EZE/terapia combinata	Una percentuale significativamente maggiore di soggetti raggiungeva il target LDL-C con AP; la terapia combinata ha mostrato efficacia additiva	Tutti i pazienti avevano precedente intolleranza alle statine. Nessun AE significativo riferito durante lo studio. Nessuna variazione dei parametri epatici o muscolari anche con la terapia combinata
Marazzi et al., 2017	100	50	3 mesi	Statine a bassa dose (LDS)/ terapia combinata	Una percentuale significativamente maggiore di soggetti raggiungeva il target LDL-C con la terapia combinata vs statine a bassa dose	3 pazienti nel gruppo con terapia combinata hanno sospeso il trattamento per mialgia e 3 pazienti nel gruppo LDS hanno sospeso il trattamento per lo stesso motivo. Nessuna differenza tra i 2 gruppi
Marazzi et al., 2019	100	50	3 mesi	EZE + LDS combinata vs AP + LDS combinata vs tripla terapia combinata	Una percentuale significativamente maggiore di soggetti raggiungeva il target LDL-C con la terapia combinata vs statine a bassa dose	Tutti i pazienti avevano precedente intolleranza alle statine. Nessun AE significativo riferito durante lo studio. Nessuna variazione dei parametri epatici o muscolari anche con la tripla terapia combinata
Cicero et al., 2007	40	20	4 settimane	berberina	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs berberina	Nessun AE riferito durante lo studio. Nessuna variazione dei parametri epatici o muscolari
Trimarco et al., 2015	23	23	4 settimane	Crossover vs altro nutraceutico	Comparabile ↓ di TC, LDL-C e TG vs basale	Nessun AE riferito durante lo studio
Manfrin et al., 2018	573	203	16 settimane	Altro nutraceutico	Significativa ↓ di LDL-C in ambedue i gruppi, maggiore percentuale di soggetti che hanno raggiunto il target desiderato con il <i>competitor</i>	3 soggetti nel gruppo <i>competitor</i> hanno riferito AE: mialgie (2 casi) e stipsi (1 caso); 7 soggetti nel gruppo AP hanno riferito AE: mialgie (2 casi), diarrea (2 casi), nausea (2 casi) e prurito (1 caso)
Cicero et al., 2009	48	48	Non controllato	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs basale	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs basale	Tutti i pazienti avevano precedente intolleranza alle statine. Durante i 3 mesi di trattamento con AP ci sono stati 4 <i>drop-out</i> : 1 per dispepsia, 2 per incremento asintomatico di CPK > 5 ULN e 1 per mialgia
Zanardi et al., 2012	21	21	3 mesi	Non controllato	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs basale	Nessun AE significativo riferito durante lo studio
Cicero et al., 2013	80	80	6 mesi	Non controllato	Significativa ↓ di TC, LDL-C e TG vs basale	Nessun significativo AE riferito durante lo studio. Nessuna significativa variazione dei parametri renali, epatici o muscolari, anche nei sottogruppi con insufficienza renale lieve moderata
Giampietro et al., 2018	52	52	12 mesi	Non controllato	Significativa ↓ di TC, LDL-C, non HDL-C e TG vs basale	Nessun AE riferito durante lo studio
West et al., 2018	18	18	3 mesi	Non controllato	Significativa ↓ di TC e LDL-C vs basale	Tutti i pazienti avevano precedente intolleranza alle statine. Durante i 3 mesi di trattamento con AP, 1 paziente ha riferito effetti collaterali (dolore/rigidità muscolare e intolleranza)

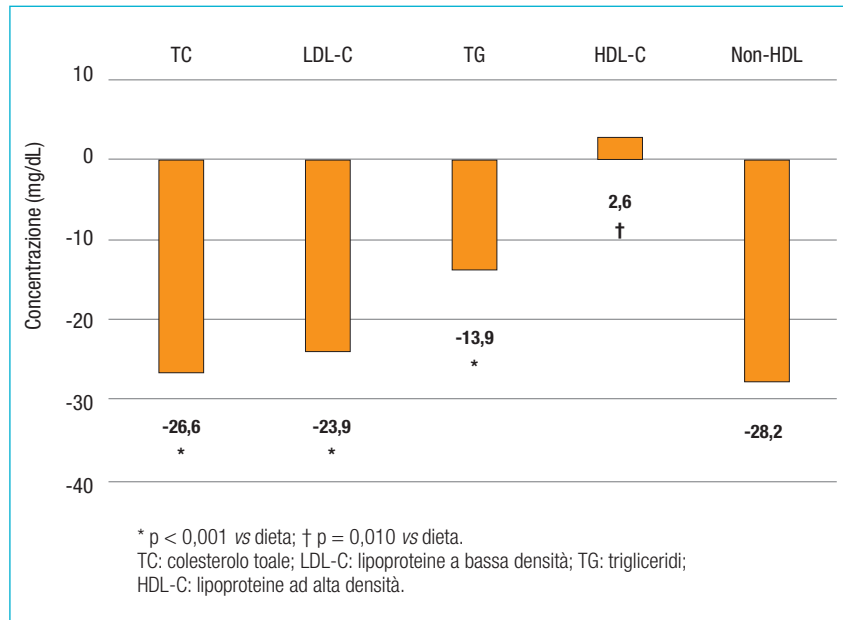
AE: evento avverso; TC: colesterolo totale. LDL-C: colesterolo LDL. HDL-C: colesterolo HDL. Non HDL-C: colesterolo non-HDL. TG: trigliceridi.

mento facilitano una maggiore e più duratura riduzione del rischio CV. I nutraceutici sono raccomandati dalle linee guida UE, come parte di una strategia di intervento sullo stile di vita, per i soggetti con rischio CV basso o moderato, che rappresentano la stragrande

maggioranza dei pazienti. Si dovrebbe scegliere un nutraceutico che abbia mostrato evidenze di efficacia e sicurezza. Armolipid® Plus è il nutraceutico combinato più ampiamente studiato in studi clinici controllati. In aggiunta a miglioramento quali-quantitativo

della dieta e a incremento dell'attività fisica, Armolipid® Plus può determinare una riduzione dell'LDL-C che si avvicina a 38 mg/dL, cioè nel range dei valori che si sono dimostrati in grado, nel lungo termine, di ridurre del 50% il rischio di malattia CV. Ovviamente

FIGURA 1.

Effetto ipolipemizzante netto di Armolipid® Plus in aggiunta a quello della dieta⁸.

è necessario che il trattamento venga iniziato quanto prima e mantenuto persistente negli anni.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento con Meda SpA.

Bibliografia

- WHO Cardiovascular Diseases (CVD) 2018. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:NP1-NP96.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
- 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.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
- Rees K, Dyakova M, Wilson N, et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD002128.
- Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytochemicals with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytotherapy* 2016;23:1113-8.
- 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.
- Pirro M, Mannarino MR, Ministrini S, et al. Effects of a nutraceutical combination on lipids, inflammation and endothelial integrity in patients with subclinical inflammation: a randomized clinical trial. *Sci Rep* 2016;6:23587.
- Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. A nutraceutical approach (Armolipid 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.
- Affuso F, Ruvolo A, Micillo F, et al. 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;20:656-61.

- Affuso F, Mercurio V, Ruvolo A, et al. A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *World J Cardiol* 2012;4:77-83.
- Cicero AF, Rovati LC, Setnikar I. Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. A single-blind clinical investigation. *Arzneimittelforschung* 2007;57:26-30.
- Cicero AFG, Derosa G, Bove M, et al. Long-term effectiveness and safety of a nutraceutical based approach to reduce cholesterolemia in statin intolerant subjects with and without metabolic syndrome. *Curr Top Nutraceuticals Res* 2009;7:121-6.
- Cicero AFG, De Sando V, Benedetto D. Long-term efficacy and tolerability of a multicomponent lipid-lowering nutraceutical in overweight and normoweight patients. *Nutrafood* 2012;11:55-61.
- Cicero AFG, Parini A, Rosticci M et al. Effect of a lipid-lowering nutraceutical on pulse-wave-velocity in hypercholesterolemic patients with or without chronic kidney disease. *Open Hypertens J* 2013;5:18-22.
- Cicero AFG, Rosticci M, Derosa G, et al. Subjective effects of a combined lipid-lowering nutraceutical or ezetimibe on well-being and sexual performance in patients with perceived worsening of erectile function during statin treatment: a randomised clinical trial. *Nutrafoods* 2015;14:127-31.
- D'Addato S, Scandiani L, Mombelli G, et al. Effect of a food supplement containing berberine, monacolin K, hydroxytyrosol and coenzyme Q10 on lipid levels: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:1585-92.
- Galletti F, Fazio V, Gentile M, et al. Efficacy of a nutraceutical combination on lipid metabolism in patients with metabolic syndrome: a multicenter, double blind, randomized, placebo controlled trial. *Lipids Health Dis* 2019;18:66.
- Gentile M, Calcaterra I, Strazzullo A, et al., Effects of Armolipid Plus on small dense LDL particles in a sample of patients affected by familial combined hyperlipidemia. *Clin Lipidol* 2015;10:475-80.
- Giampietro O, Masoni MC, Matteucci E, et al. Clinical efficacy of a nutraceutical approach for the management of dyslipidemia in metabolic disorders: a one-year treatment with Armolipid Plus. *J Cardiol Ther* 2018;5:701-6.
- Gonnelli S, Caffarelli C, Stolakis K, et al. 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* 2015;77:1-6.
- ²³ Manfrin A, trimarco V, Manzi MV, et al. A single blind, multicenter, randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost of a novel nutraceutical (LopiGLIK®) lowering cardiovascular disease risk. *Clinicoecon Outcomes Res* 2018;10:601-9.
- ²⁴ Marazzi G, Cacciotti L, Pelliccia F, et al. Long-term effects of nutraceuticals (berberine, red yeast rice, policosanols) in elderly hypercholesterolemic patients. *Adv Ther* 2011;28:1105-13.
- ²⁵ Marazzi G, Pelliccia F, Campolongo G, et al. Usefulness of nutraceuticals (Armoliplus) versus ezetimibe and combination in statin-intolerant patients with dyslipidemia with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2015;116:1798-801.
- ²⁶ Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, et al. Comparison of low-dose statin versus low-dose statin + Armoliplus in high-intensity statin-intolerant patients with a previous coronary event and percutaneous coronary intervention (ADHERENCE Trial). *Am J Cardiol* 2017;120:893-7.
- ²⁷ Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, et al. Usefulness of low-dose statin plus ezetimibe and/or nutraceuticals in patients with coronary artery disease intolerant to high-dose statin treatment. *Am J Cardiol* 2019;15;123:233-8.
- ²⁸ Mazza A, Lenti S, Schiavon L, et al. Nutraceuticals for serum lipid and blood pressure control in hypertensive and hypercholesterolemic subjects at low cardiovascular risk. *Adv Ther* 2015;32:680-90.
- ²⁹ Pirro M, Lupattelli G, Del Giorno R, et al. Nutraceutical combination (red yeast rice, berberine and policosanols) improves aortic stiffness in low-moderate risk hypercholesterolemic patients. *Pharma Nutrition* 2013;1:73-7.
- ³⁰ Pirro M, Francisci D, Bianconi V, et al. Nutraceutical Treatment for hypercholesterolemia in HIV-infected patients: the NU-TRY(HIV) randomized cross-over trial. *Atherosclerosis* 2019;280:51-5.
- ³¹ Pisciotta L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis* 2012;11:123.
- ³² Ruscica M, Gomaraschi M, Mombelli G, et al. Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with Armoliplus. *J Clin Lipidol* 2014;8:61-8.
- ³³ Solà R, Valls RM, Puzo J, et al. 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;9:e101978.
- ³⁴ Trimarco B, Benvenuti C, Rozza F, et al. Clinical evidence of efficacy of red yeast rice and berberine in a large controlled study versus diet. *Med J Nutrition Metab* 2011;4:133-9.
- ³⁵ Zanardi M, Quirico E, Benvenuti C, et al. Use of a lipid-lowering food supplement in patients on hormone therapy following breast cancer. *Minerva Ginecol* 2012;64:431-5.
- ³⁶ Poli A, Visioli F. Pharmacology of nutraceuticals with lipid lowering properties. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2019;26:113-8.