



SIPREC

società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare



DOCUMENTO DI CONSENSO 2019

NUTRACEUTICI



SIPREC

società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

MASSIMO VOLPE

*UOC di Cardiologia,
Facoltà di Medicina e Psicologia,
Università di Roma Sapienza
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma,
IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS), Italia*

BRUNO TRIMARCO

*Dipartimento di Scienze Mediche Avanzate,
Università degli Studi "Federico II", Napoli*

COORDINAMENTO EDITORIALE



Via Roma, 10 • 16121 Genova
Tel. 010 553591 • Fax 010 5535970
E-mail genova@aristea.com
Web www.aristea.com

CONSIGLIO DIRETTIVO SIPREC

PRESIDENTE

Massimo Volpe, *Roma*

PAST PRESIDENT

Bruno Trimarco, *Napoli*

PRESIDENTE ONORARIO

Gaetano Crepaldi, *Padova*

CONSIGLIERI

Simonetta Bellone, *Novara*

Paolo Bellotti, *Savona*

Marco Bertolotti, *Modena*

Agostino Consoli, *Chieti*

Alberto Corsini, *Milano*

Giovambattista Desideri, *L'Aquila*

Giorgio Galanti, *Firenze*

Maria Grazia Modena, *Modena*

Giorgio Monti, *Voghera*

Matteo Pirro, *Perugia*

Damiano Rizzoni, *Brescia*

Giuliano Tocci, *Roma*

Saula Vigili De Kreutzenberg, *Padova*

Prefazione Massimo Volpe	9
1. Cosa sono i nutraceutici (Vademecum pratico) Carmine Morisco, Bruno Trimarco	11
2. I nutraceutici nell'ipertensione Giuseppe Mulè	17
3. Nutraceutici e dislipidemie Carlo M. Barbagallo, Matteo Pirro	25
4. Nutraceutici e disglicemie Angela Albarosa Rivellese, Marilena Vitale	31
5. Nutraceutici e dismetabolismi peso-correlati (obesità, steatosi epatica, iperuricemia) Claudio Ferri, Giovambattista Desideri	39
6. Nutraceutici e disfunzione vascolare Massimo R. Mannarino, Vanessa Bianconi	45
7. Nutraceutici nello Sport Giorgio Galanti, Cristian Petri	51
8. Nutraceutici in ginecologia Costantino Di Carlo, Paola Quaresima, Federica Visconti	57
9. Nutraceutici e stimolazione intellettuale Marco Bertolotti, Giovambattista Desideri, Damiano Rizzoni	63
Bibliografia	69

Massimo Volpe

La missione principale della Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC) è rappresentata dalla promozione e diffusione della cultura e dell'approccio scientifico nell'ambito della prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Questi documenti sintetizzano lo stato dell'arte, i progressi e le prospettive sul tema in oggetto ed hanno rappresentato negli anni un punto di riferimento per i medici e per gli operatori sanitari, nonché per rapportarsi con le Autorità Sanitarie e per confrontarsi con le altre realtà europee coinvolte nei programmi di prevenzione.

È mio auspicio che questo documento, che il Prof Trimarco ha guidato con esperienza e competenza, basandosi sulla collaborazione e il contributo dei maggiori esperti italiani, contribuisca a fare chiarezza sulla materia dei Nutraceutici e che sia ben accolto, nel solco della tradizione ormai consolidata di SIPREC.

La Comunità Europea al fine di tutelare gli utenti, ha emanato un regolamento che sancisce un principio fondamentale, ovvero, che l'effetto benefico sulla salute e/o sulla riduzione del rischio di malattia dei nutrienti, deve essere documentato scientificamente (art. 6 del Regolamento del Parlamento Europeo relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari del 20/12/2006 N. 1924/2006). In particolare, l'articolo 5 della normativa recita che l'utilizzo dei nutrienti a fini preventivi/curativi è consentito solo se vengono rispettati i seguenti criteri:

- A) è dimostrato che la presenza, l'assenza o il contenuto ridotto in un alimento o categoria di alimenti di una sostanza nutritiva o di altro tipo rispetto alla quale è fornita l'indicazione ha un effetto nutrizionale o fisiologico benefico, sulla base di dati scientifici generalmente accettati;
- B) la sostanza nutritiva o di altro tipo rispetto alla quale è fornita l'indicazione: è contenuta nel prodotto finale in una quantità significativa ai sensi della legislazione comunitaria o, in mancanza di tali regole, in quantità tale da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato, sulla base di dati scientifici generalmente accettati, o non è presente o è presente in quantità ridotta, in modo da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato, sulla base di dati scientifici generalmente accettati;
- C) se del caso, la sostanza nutritiva o di altro tipo per la quale è fornita l'indicazione si trova in una forma utilizzabile dall'organismo;
- D) la quantità del prodotto tale da poter essere ragionevolmente consumata fornisce una quantità significativa della sostanza nutritiva o di altro tipo cui si riferisce l'indicazione, ai sensi della legislazione comunitaria o, in mancanza di tali regole, una quantità tale da produrre l'effetto nutrizionale o fisiologico indicato, sulla base di dati scientifici generalmente accettati.

Vi è da sottolineare che, in questa normativa la definizione di nutraceutico non viene inclusa, quindi i nutraceutici, secondo le normative vigenti, sono annoverati come integratori alimentari. In verità, questa classificazione non rende ragione degli effetti benefici dei nutraceutici sulla salute; esistono, infatti sostanziali differenze tra nutraceutici ed integratori alimentari (5):

- A) i nutraceutici possiedono proprietà benefiche per lo stato di salute, contribuendo alla prevenzione e/o alla cura di malattie;
- B) i nutraceutici contengono principi attivi di origine vegetale e/o animale concentrati in preparazioni farmaceutiche (compresse, capsule, soluzioni);
- C) gli effetti benefici dei nutraceutici sono supportati da dati scientifici e studi clinici;
- D) gli integratori alimentari, in genere, sono composti prevalentemente da micro-nutrienti, contenuti nel normale regime dietetico (vitamine, sali, aminoacidi, estratti vegetali, etc.) che non posseggono capacità di prevenzione e/o di cura;

- E) gli integratori alimentari devono essere somministrati in maniera mirata come supplemento in caso di carenza alimentare di micro- o macro-nutrienti;
- F) gli integratori alimentari, i pre-/pro-biotici, i prodotti vegetali non esercitano un effetto benefico nei confronti di una specifica condizione patologica. In definitiva, i nutraceutici rispetto agli integratori alimentari possiedono delle caratteristiche peculiari che li avvicinano ai farmaci. A tal proposito, essi sono stati collocati come intervento da attuare "oltre la dieta e prima dei Farmaci", ciò ad indicare la loro valenza come presidio nella prevenzione delle malattie (6).

Le condizioni in cui i nutraceutici possono trovare una specifica collocazione abbracciano numerosi ambiti della medicina. (Tabella 2). In particolare, i nutraceutici possono essere utilizzati nel controllo della pressione arteriosa, dell'assetto lipidico, e glicidico, così come nella prevenzione di alcune patologie degenerative e/o neoplastiche. In questo ambito è di estrema importanza stabilire quale criterio adottare per le indicazioni e la scelta dei nutraceutici. Anche se non sono disponibili, allo stato attuale, grossi studi d'intervento terapeutico, la scelta del nutraceutico dovrebbe essere sempre dettata da risultati scientifici. Comunque, va precisato che la maggior parte degli studi disponibili hanno considerato prevalentemente obiettivi intermedi, come riduzione dei valori del colesterolo, miglior controllo della glicemia e dei valori pressori, alleviamento dei sintomi.

Tabella 2. Condizioni cliniche suscettibili di trattamento preventivo con nutraceutici

CONDIZIONE CLINICA	NUTRACEUTICO
PATOLOGIE METABOLICHE Eccesso Ponderale, Iperglicemia Ipercolesterolemia	Proteine della soia, Fitosteroli, Monacoline, Berberina, Policosanoli, Gamma-orizanolo, Guaranà, Tarassaco, Gomma di guar
PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI Ipertensione arteriosa Scompenso cardiaco	Acidi grassi polinsaturi, Acidi grassi monoinsaturi, Omega-3, Flavonoidi, Licopene, Acido-alfa lipoico, L-Arginina, Proteine della soia, Folati
PATOLOGIE DEGENERATIVE Osteoporosi Degenerazione maculare senile Degenerazione osteo-articolare	Glucosamina solfato, Acido-ialuronico, Omega-3, Carotenoidi
PATOLOGIE ONCOLOGICHE Carcinoma della mammella Carcinoma della prostata Carcinoma del colon	Fitoestrogeni, Tè-verde, Beta carotene, Selenio, Licopene, Folati
DISTURBI FUNZIONALI Dispepsia Disturbi dell'umore	Omega-3, Fibre solubili ed insolubili, Folati

I risultati più convincenti dell'effetto favorevole sullo stato salute dei nutraceutici sono stati ottenuti nell'ambito delle dislipidemie. A riprova di ciò, Linee Guida redatte in maniera congiunta dalla Società Europea di Cardiologia con la Società Europea di Aterosclerosi suggeriscono l'utilizzo di nutraceutici per raggiungere il target terapeutico. In questo ambito, l'utilizzo di fitosteroli è raccomandato con un livello di evidenza di classe A (7). Le classi di nutrienti maggiormente utilizzate nella riduzione del colesterolo sono rappresentate dalla Berberina, dalla Monocolina K (prodotto di fermentazione del riso rosso ad opera del fungo, *Aspergillus terreus*), e dai Policosanoli. Queste tre classi di nutrienti possiedono meccanismi d'azione differenti. Ciò determina un effetto sinergico sulla riduzione del colesterolo quando i tre principi sono combinati. Studi controllati hanno dimostrato che trattamenti basati sulla somministrazione dei 3 nutrienti riducono i livelli di colesterolo-LDL di $\approx 22\%$. (8) È ragionevole porre indicazione all'utilizzo di nutraceutici in soggetti con iperlipemia di grado lieve-moderato in assenza di altra comorbidità che condiziona il rischio cardiovascolare.

L'importanza dell'alimentazione nella regolazione della pressione arteriosa è ben documentata. Al di là dei valori pressori dimostrati per la "dieta Mediterranea" e la "Dieta DASH", negli ultimi anni, diversi studi controllati hanno documentato l'azione antipertensiva di numerosi nutrienti, tra cui i flavonoidi del cacao, il licopene, il succo di barbabietola da zucchero, il tè verde, gli acidi grassi polinsaturi. La maggior parte di questi agenti esercita l'azione antipertensiva attraverso un effetto antiossidante con conseguente aumento di bio-disponibilità dell'ossido nitrico. Questi nutrienti hanno dimostrato la capacità di ridurre la pressione arteriosa sistolica e diastolica di circa 4-5 mmHg e 2-3 mmHg, rispettivamente. Non vi sono studi controllati condotti con nutraceutici che dimostrano la loro efficacia come agenti antipertensivi. Comunque, essi possono essere utilizzati come agenti co-adiuvanti delle norme dietetico-comportamentali nella pre-ipertensione (pazienti con pressione normale-alta) al fine di ritardare lo sviluppo di ipertensione arteriosa e/o il danno d'organo (9-12).

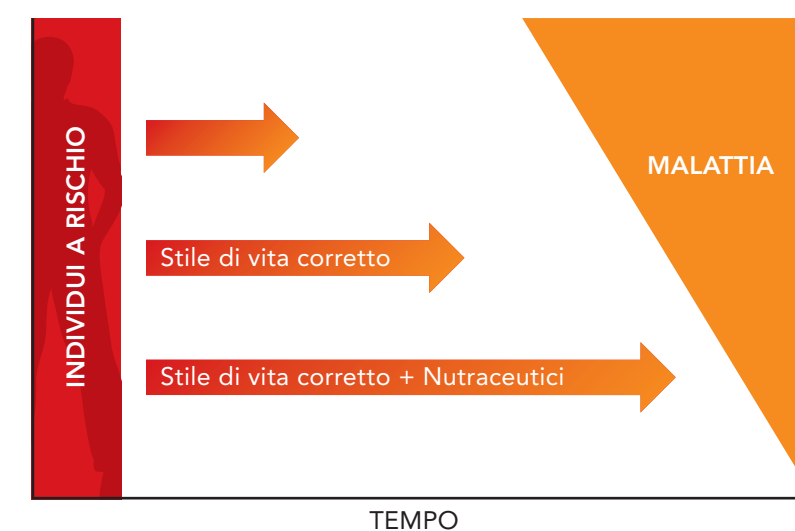
Il diabete mellito è caratterizzato da un punto di vista patogenetico da ridotta sensibilità dei recettori insulinici all'ormone; lo stress ossidativo costituisce uno dei meccanismi che concorre alla genesi dell'insulino-resistenza. Numerosi nutrienti, dotati di proprietà antiossidanti, hanno dimostrato la capacità di migliorare l'omeostasi glicidica (13). Esistono numerosi studi che dimostrano che i polifenoli in aggiunta a proprietà antiossidanti riducono la glicemia attraverso una riduzione dell'assorbimento intestinale di glucosio mediato da un'inibizione di S-Glut-1 (14). In aggiunta, esistono dimostrazioni che alcuni nutraceutici, oltre ad esercitare un'azione ipoglicemizzante, possiedono un'azione protettiva nei confronti delle complicanze del diabete. Infatti, per l'acido lipoico è stata documentata un'azione di prevenzione della polineuropatia diabetica (15). Così come per gli altri fattori di rischio cardiovascolare, è ragionevole porre indicazione all'utilizzo dei nutraceutici negli

stati di ridotta tolleranza al glucosio (o prediabete).

Se da un lato è insito nell'animo sportivo raggiungere sempre prestazioni migliori, anche attraverso una corretta alimentazione, è altrettanto vero che l'utilizzo dei nutraceutici nello sport non deve essere interpretato come Doping. I nutraceutici hanno un ruolo importante nel migliorare il metabolismo muscolare, ridurre il danno da accumulo di radicali liberi dell'ossigeno, prevenire il danno osteo-articolare (16). È stato dimostrato che i polifenoli, resveratrolo e carotenoidi attraverso le loro capacità antiossidanti, prevengono il danno muscolare da stress meccanico antagonizzando l'attivazione della cascata infiammatoria indotta dal rilascio di radicali liberi dell'ossigeno. La glucosamina, e la condroitina solfato hanno dimostrato possedere la capacità di migliorare la funzionalità articolare, migliorandone l'elasticità, ed accelerare i processi riparativi.

Anche se sono stati descritti effetti benefici di nutrienti nella prevenzione di varie forme di neoplasie, così come di patologie degenerative, non esistono allo stato attuale studi sull'uomo con risultati tanto convincenti da giustificare un uso mirato alla prevenzione di queste patologie. Così come va sottolineato che i nutraceutici non essendo categorizzati come farmaci, ma essendo registrati nell'elenco stilato dal Ministero della Salute "Altri nutrienti e altre sostanze ad effetto nutritivo o fisiologico" non sono soggetti in caso di reazioni avverse a denuncia agli organi competenti. La definizione del profilo di sicurezza dei nutraceutici non è un aspetto superfluo, considerata la loro ampia diffusione. Attualmente, le principali indicazioni dei nutraceutici consistono, in associazione alle norme comportamentali, in individui sani, ma ad alto rischio, nella prevenzione di malattie croniche (Figura 1).

Figura 1.



2

*Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile,
Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (PROMISE),
Università degli Studi di Palermo*

Almeno 10 milioni di morti ed oltre 200 milioni di anni di vita persi, corretti per la disabilità, nel 2015 sono ascrivibili a complicanze dell'ipertensione arteriosa, tanto che l'aumento dei valori pressori anche in un ambito che non configura un vero stato ipertensivo, è ritenuto il principale responsabile di mortalità precoce su scala planetaria (17). Le enormi dimensioni epidemiologiche del problema rendono inverosimile la possibilità di trattare farmacologicamente anche soggetti non diagnosticabili come ipertesi, pur se con livelli tensivi non ottimali, e suggeriscono l'importanza di implementare strategie finalizzate a migliorare il controllo della pressione arteriosa nella popolazione, attraverso la correzione dello stile di vita e delle abitudini alimentari.

Il loro impiego potrebbe essere particolarmente giustificato in soggetti con valori pressori nell'intervallo normale-alto (130-139/85-89 mmHg), allo scopo di prevenire l'insorgenza del danno d'organo, che, non solo contribuisce ad aumentare sensibilmente il rischio cardiovascolare globale, ma potrebbe, se non contrastato, rendere più problematico il controllo futuro della pressione arteriosa e più difficilmente riducibile a livelli accettabili l'elevato rischio cardiovascolare (17).

L’uso dei nutraceutici è da considerare in ogni caso complementare alle “tradizionali” modifiche dello stile di vita che si sono dimostrate in grado di ridurre i valori pressori e la cui importanza è stata ribadita dalle linee guida del 2018 per la Diagnosi ed il Trattamento dell’Ipertensione Arteriosa della Società Europea dell’Ipertensione Arteriosa (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC) (17) (Tabella 1).

Tabella 1. Interventi sullo stile di vita per pazienti con ipertensione arteriosa o con pressione arteriosa normale-alta

RACCOMANDAZIONI	CLASSE DI RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA ¹
È raccomandata la restrizione di sodio (<5 g/die)	I	A
È raccomandata la restrizione del consumo di alcool a: • meno di 14 unità ² alla settimana per gli uomini • meno di 8 unità ² alla settimana per le donne	I	A
Si raccomanda di evitare il <i>binge drinking</i> ³	III	C
Si raccomanda di aumentare il consumo di verdura, frutta fresca, pesce, noci ed acidi grassi insaturi (olio di oliva); di consumare latticini a basso contenuto lipidico e di ridurre il consumo di carni rosse	I	A
È indicato controllare il peso corporeo per evitare l’obesità (BMI >30 kg/m2 o circonferenza vita >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne), tenendo conto che raggiungere o mantenere un BMI tra 20–25 kg/m2 ed una circonferenza vita <94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne riduce la pressione arteriosa ed il rischio	I	A
È raccomandata una attività fisica aerobica regolare (per esempio almeno 30 minuti al giorno per 5-7 giorni la settimana)	I	A
È raccomandata la cessazione del fumo.	I	B

¹ Sulla base degli effetti sulla pressione arteriosa e/o sul profilo di rischio cardiovascolare.
² Una unità di alcool equivale a circa 125 mL di vino o a 250 mL di birra.
³ Assunzione eccessiva di alcool, finalizzata a un rapido raggiungimento dell'ubriachezza e praticata generalmente in occasione di feste o durante il fine settimana.

In tabella: BMI, indice di massa corporea.

Vari sono i meccanismi con cui alcuni nutraceutici possono ridurre i valori pressori. In alcuni casi tali meccanismi sono assimilabili a quelli dei farmaci antipertensivi. Per esempio, ad un’azione ACE inibitoria sembra riconducibile l’effetto ipotensivo di alcuni peptidi di origine ittica, del picnogenolo, e probabilmente dei lactotripeptidi, di alcuni probiotici e dell’estratto d’aglio invecchiato. Quest’ultimo avrebbe anche un’azione “simil calcio-antagonista”, così come il magnesio chelato (11, 21). La maggior parte dei nutraceutici, inoltre, possiede attività

antiossidanti di cui sembrano essere particolarmente dotati i polifenoli del cacao (21, 22).

Molti dati indicano che i polifenoli del cacao possono migliorare la biodisponibilità di monossido d’azoto (NO) e, quindi, migliorare la funzione endoteliale (21). Inoltre, il cioccolato nero ricco in flavanoli si è rivelato capace di ridurre la pressione arteriosa in studi clinici controllati condotti sia nel soggetto sano che in pazienti ipertesi con e senza ulteriori fattori di rischio cardiovascolare. Una meta-analisi di 20 studi clinici randomizzati controllati e in doppio cieco, che includevano circa 856 partecipanti sani, ha rivelato un effetto di riduzione della pressione arteriosa (PA) statisticamente significativo per quanto riguarda i prodotti al cacao ricco di flavanoli rispetto ai controlli: differenza media della PA sistolica -2,77 (CI 95%: -4,72, -0,82) mmHg; differenza media della PA diastolica -2,20 (CI 95%: -3.46, 0.93) mmHg (11).

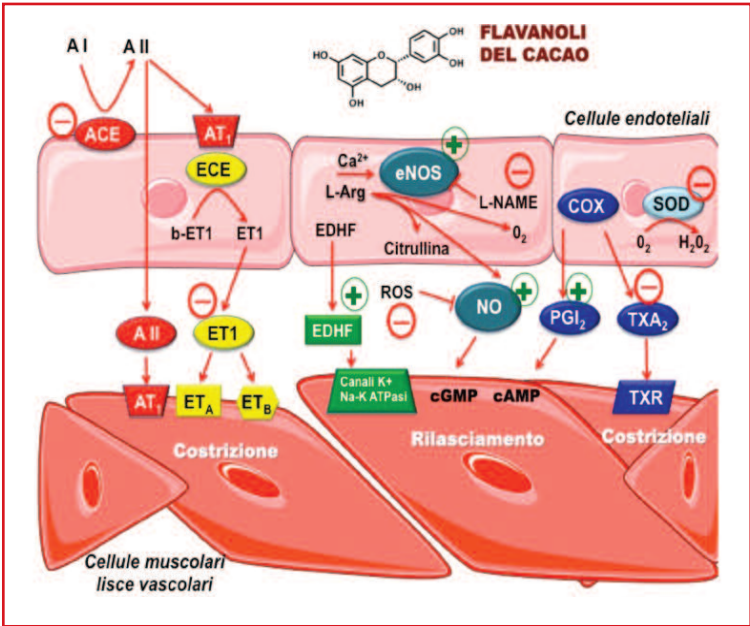
Il ruolo antiossidante associato ai flavonoidi sembra essere legato soprattutto all’anello aromatico B, che, essendo deidrossilato, accetta facilmente gli elettroni donati da agenti ossidanti. Questi composti vengono suddivisi in base allo stato di ossidazione dell’anello C in:

- Flavonoli (quercetina, miricetina)
- Flavoni (apigenina, luteolina)
- Flavanoni (naringenina, esperidina)
- Flavanoli o flavan-3-oli (catechine, epicatechine, gallocatechine e loro oligomeri)
- Isoflavoni (genisteina, daidzeina)
- Antocianidine (cianidina, pelargonidina). (21)

I flavanoli sono presenti in concentrazioni molto elevate in alcuni alimenti di origine vegetale come tè, cacao e vino rosso. Sono ritenuti i principali mediatori dei benefici cardiovascolari attribuiti al cacao. Il seme di cacao non trattato o al limite soltanto delicatamente tostato, così come il cioccolato fondente ricco in “massa di cacao” e non processato industrialmente in modo da alterarne le caratteristiche organolettiche originarie, contengono una quantità di flavonoidi nettamente superiore rispetto a quella del vino rosso, del tè sia nero che verde e dei vegetali in generale. Al contrario, la grande maggioranza dei preparati commerciali contiene molte calorie, ma ben pochi flavonoidi (21, 22).

Gli effetti favorevoli dei flavanoli del cacao sulla funzione endoteliale (Figura 1) sono legati ad aumento della biodisponibilità di ossido nitrico (NO), per stimolazione della NO sintasi endoteliale (eNOS), prevenzione della formazione di L-NAME (nitroarginina metil estere) e riduzione della formazione di specie reattive dell’ossigeno (ROS). Stimolano, inoltre, il rilascio mediato dal fattore iperpolarizzante di derivazione endoteliale (EDHF), inibiscono, l’endotelina-1 (ET-1) e riducono l’attività dell’enzima di conversione dell’angiotensina (ACE). (21,22)

Figura 1. Effetti dei flavanoli del cacao sulla funzione endoteliale.



AI: Angiotensina I;
AII: Angiotensina II;
AT1: recettore di tipo 1 per AII
ECE: Enzima di conversione dell'endotelina
ETA ed ETB: Recettori per l'endotelina
COX: Cliclo-ossigenasi
PGI2: prostaciclina;
SOD: superossidodismutasi
TxA2: Trombossano A2
Modificato da Ludovici V et al Frontiers Nutr 2017

Meritano di essere ricordati, inoltre, gli effetti ipotensivi dei composti fenolici contenuti nelle foglie dell'olivo (oleuropeosidi, flavoni, flavonoli, flavan-3-oli, fenoli sostituiti), la cui azione sembrerebbe essere di tipo essenzialmente periferico e consiste in una spiccata vasodilatazione dovuta al rilassamento della muscolatura liscia dei vasi arteriosi, per un'azione diretta sulle cellule muscolari lisce della parete vasale. Questo effetto è legato, almeno in parte, ad un'azione di tipo calcio antagonista, anche se l'olivo sembra interferire anche con l'attività dell'ACE riducendola, in particolare a livello renale (18, 19). Non è da trascurare il fatto che spesso questo trattamento determina anche riduzione della glicemia, dell'uricemia e del colesterolo, senza manifestare effetti tossici.

Le caratteristiche di altri nutraceutici e/o integratori in grado di ridurre la pressione arteriosa sono presentate sinteticamente nella tabella seguente (Tabella 2).

Tabella 2.A Nutraceutici ed integratori con documentato effetto di riduzione dei valori pressori (A)

NUTRACEUTICO	LIVELLO DI EVIDENZA	VEROSIMILE MECCANISMO D'AZIONE	↓ (mmHg) PAS/PAD	NOTE
Succo di barbabietola	Meta-analisi di RCT	↑ disponibilità di NO (i nitrati di cui è ricco il succo, ad opera di batteri della lingua si trasformano in nitriti, che nello stomaco danno vita ai NO)	5-15/3-10	Dose: 250 ml E.C.: alitosi, nausea, colorazione rossa urine, diarrea
Acidi grassi polisaturi (alti dosaggi)	Meta-analisi di RCT	↓ TXA2 e infiammazione, ↑ PG vasodilatatrici, ↑ NO sintasi, ↓ resistenza all'insulina, ↓ RAAS	1-5/1-5	Dose: 2-4 gr E.C.: retrogusto di pesce, dispepsia, ↑ tempo di sanguinamento
Isoflavoni	Meta-analisi di RCT	ACE inibitore Effetti endoteliali diretti	6/3	
Lactotripeptidi (Isoleucina o Valina - Prolina-Prolina)	Meta-analisi di RCT	ACE inibitore	1-6/1-5	Dose: 2-4 gr E.C.: crampi addominali, diarrea
Peptidi del pesce	Piccoli RCT	ACE inibitore		
L-Arginina (alti dosaggi)	Meta-analisi di RCT	↑ disponibilità di NO	5-10/2-5	Dose: 4-24 gr E.C.: crampi addominali, diarrea
Potassio	Vari RCT	↑ natriuresi, ↑ modulazione sensitiva baroflessa, ↑ Na-K ATPasi, ↑ sensibilità all'insulina, ↓ Ang II, ↓ sensibilità alle catecolamine, ↓ ADMA, ↓ stress ossidativo e TGF-β	5-10/1-5	Dose: 1-3 gr E.C.: crampi addominali diarrea, meteorismo
Magnesio chelato	Meta-analisi di RCT	Bloccanti canali del calcio, ↑ PGE, ↑ NO sintasi	3-6/2-5	Dose: 400-1200 mg E.C.: crampi addominali, diarrea, palpitazioni
Tè nero / Tè verde / Karkadè	Meta-analisi di RCT	↑ Disponibilità di NO ↑ Insulino-sensibilità ↓ Proteina C reattiva	1/1 2/2 8/4	Dose: 2-6 tazze
Succo di melograno	Meta-analisi di RCT	↓ Attività ACE ↓ NFκ-B	5/2	Dose: 240 ml
Semi di sesamo	Meta-analisi di RCT	↓ Stress ossidativo	4/2	Dose: 60 gr (sesamina)

Tabella 2.B Nutraceutici ed integratori con documentato effetto di riduzione dei valori pressori (B)

NUTRACEUTICO	LIVELLO DI EVIDENZA	VEROSIMILE MECCANISMO D'AZIONE	↓ (mmHg) PAS/PAD	NOTE
Calcio	Meta-analisi di RCT	Non chiaro		(in gravidanza)
Vitamina C	Meta-analisi di RCT	↓ steroidi surrenalici ed aldeidi sieriche, ↓ affinità di legame del recettore AT1 per l'Ang II, ↓ Na-K ATPasi, ↑ natriuresi, ↑ SOD, ↑ cGMP, ↑ NO e PGI2	3-10/1-4	Dose: 0,5-1 gr E.C.: crampi addominali, diarrea, pirosi, cefalea
Coenzima Q10 (alte dosi in pazienti ipertesi)	Meta-analisi di RCT	Antiossidante, scavenger dei radicali liberi, ↑ rigenerazione di vitamine e antiossidanti, co-fattore e co-enzima della fosforilazione ossidativa mitocondriale	11/7	Dose: > 200 mg E.C.: nausea, diarrea, inappetenza
Licopene	Meta-analisi di RCT	Antiossidante, scavenger dei radicali liberi	1-10/1-3	Dose: 10-40 gr E.C.: lievi fastidi gastroenterici
Melatonina	Meta-analisi di RCT	↑ produzione di NO, protezione dei vasi sanguigni dell'ossidazione, regolazione del ritmo circadiano	5-10/1-5	Dose: 1-10 mg E.C.: crampi gastrici, depressione, sonnolenza, cefalea, vertigini
Estratto di aglio invecchiato	Meta-analisi di RCT	ACE inibitore, bloccante i canali del calcio, ↑ produzione di NO, ↑ H ₂ S, ↓ bradichinina, ↓ sensibilità alle catecolamine	10-15/8-10	Dose: 600-900 mg E.C.: alitosi, nausea, pirosi, retrogusto sgradevole
Resveratrolo	Meta-analisi di RCT	↑ produzione di NO, protezione dei vasi dell'ossidazione, ↓ infiammazione vascolare ed aggregazione piastrinica	1-10/1-5	Dose: 150 mg E.C.: lievi e transitori disturbi gastroenterici
Probiotici	Meta-analisi di RCT	ACE-inibitore? Non chiaro	3/1	

CONCLUSIONI

L'impiego di nutraceutici dotati di azione antipertensiva può essere considerato, unitamente ad una dieta equilibrata ed all'adozione di uno stile di vita sano, parte integrante di una strategia di prevenzione degli eventi cardiovascolari in soggetti con valori pressori nel range normale-alto, purché non concomitino altri determinanti del rischio cardiovascolare globale tali da configurare una condizione di rischio CV elevato o molto elevato, che rende mandatorio l'inizio di una terapia farmacologica. Il loro utilizzo può essere suggerito anche come utile adiuvante al trattamento farmacologico nei pazienti ipertesi, specie in presenza di effetti collaterali non tollerati nei confronti delle varie classi di farmaci antipertensivi.

Il cioccolato fondente (con almeno l'80% di cacao) e il succo di barbabietola sembrano in atto essere i due nutraceutici con le più convincenti prove di efficacia.

Necessitano, tuttavia, ulteriori studi finalizzati a stabilire la sicurezza a lungo termine dei nutraceutici descritti ed a valutare quali tra questi presentino il più favorevole rapporto costo-efficacia, in modo da non considerarli presidi di élite e da consentirne un più ampio uso nella popolazione.

Carlo M. Barbagallo¹, Matteo Pirro²

²Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Perugia

Tabella 1. Meccanismo di azione ipotizzato per i diversi nutraceutici ipolipemizzanti

	SINTESI EPATICA COLESTEROLO	UPTAKE LDL	ASSORBIMENTO INTESTINALE COLESTEROLO	METABOLISMO ACIDI BILIARI
Riso Rosso Fermentato	↓			
Berberina		↑		
Steroli Vegetali			↓	
Fibre Alimentari			↓	
Policosanoli	↓	–	–	–
Proteine di Soia	–	↑	–	–
Polifenoli	↓	–	–	–
Aglione	↓		↓	–
Probiotici	–	–	↓	↑
Guggul	–	–		↑

RISO ROSSO FERMENTATO

La fermentazione del riso rosso produce una sostanza denominata monacolina K, capace di inibire la sintesi epatica di colesterolo (24). La monacolina K è un analogo strutturale della lovastatina, una statina da tempo presente in commercio. Rispetto alla lovastatina, la monacolina K estratta dal riso rosso fermentato (RRF) avrebbe una maggiore biodisponibilità ed una maggiore efficacia a parità di dose (25). Il RRF è un prodotto già impiegato nella medicina tradizionale cinese. A dosi comprese tra 3 ed oltre 20 mg/die, il RRF si è dimostrato capace di ridurre i livelli di LDL-C di oltre il 20-25%. A tale riguardo, esistono diverse meta-analisi che confermano il potere ipocolesterolemizzante del RRF. Alle dosi più basse presenta una buona tollerabilità sia muscolare che epatica (23,24). Il profilo di sicurezza favorevole del RRF sembra essere legato alla sua limitata capacità di deplezione di metaboliti (es. ubiquinone) indotta dal blocco della cascata del mevalonato. Non si può però escludere che il timore spesso immotivato di effetti collaterali delle statine possa giustificare il maggiore grado di accettazione da parte dei pazienti di prodotti di estrazione naturale. L'impiego del RRF può quindi rappresentare una possibile strategia terapeutica in soggetti intolleranti alle statine (26). In un trial di prevenzione secondaria della durata di circa 5 anni condotto in oltre 5000 pazienti cinesi, l'utilizzo di un estratto di RRF, lo Xuenzhikang (XZK), ha prodotto una riduzione significativa del rischio relativo ed assoluto (rispettivamente del 45% e del 4.7%) di eventi coronarici maggiori. Questo unico trial fa del RRF l'unico nutraceutico che abbia dimostrato di migliorare prospettivamente la prognosi cardiovascolare (27).

STEROLI VEGETALI

L'effetto ipocolesterolemizzante degli steroli vegetali è legato ad un'azione competitiva a livello micellare che determina una riduzione della quota assorbibile di colesterolo. La riduzione dell'assorbimento intestinale e, conseguentemente, del pool epatico di colesterolo, stimola l'espressione epatica di recettori per le LDL, aumenta la captazione delle LDL circolanti da parte del fegato e promuove la riduzione dei livelli ematici di LDL-C. Gli steroli vegetali, anche noti come fitosteroli, sono spesso addizionati a bevande a base di latte fermentato e margarine. Le proprietà ipocolesterolemizzanti dei fitosteroli sono state confermate in un numero considerevole di studi clinici effettuati in diverse categorie di pazienti a diverso grado di rischio cardiovascolare. In uno studio italiano multicentrico, 1.6 g di fitosteroli/die hanno prodotto una riduzione di LDL-C dell'11,5% circa; questo risultato si è accompagnato ad un effetto antiossidante documentato dalla riduzione dei livelli plasmatici di isoprostani (29). Ad oggi, esistono meta-analisi che confermano il modesto potere ipocolesterolemizzante dei fitosteroli. Si ritiene che il consumo giornaliero di 1-3 g di

fitosteroli sia in grado di ridurre i livelli di LDL-C del 5-15%, senza effetti significativi su HDL-C e trigliceridi. Numerosi studi clinici hanno dimostrato anche l'effetto additivo sulla riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C dell'associazione tra fitosteroli e farmaci ipocolesterolemizzanti tradizionali, quali statine e fibrati (30).

BERBERINA

Questa sostanza, presente nella corteccia di piante appartenenti al genere Berberis, è stata tradizionalmente impiegata nel trattamento di infezioni di vario genere, come le diarree di origine batterica e le infezioni recidivanti. Di recente, l'attenzione scientifica si è concentrata sulle proprietà metaboliche della berberina (BBR). Ad esempio, è stato rilevato un effetto ipolipemizzante significativo della BBR (Tabella 2), con una riduzione dell'LDL-C in alcuni casi superiore al 25%. Il meccanismo di azione ipocolesterolemizzante della BBR è particolarmente interessante in quanto differisce da quello delle statine. La BBR infatti aumenta l'attività e la disponibilità di recettori epatici per le LDL attraverso l'inibizione della proteina PCSK9, quest'ultima direttamente implicata nella degradazione lisosomiale intracellulare dei recettori delle LDL. Ciò renderebbe la BBR un nutraceutico con meccanismo d'azione sinergico rispetto alle statine (23,24). L'efficacia della BBR, dimostrata sia in vitro che in trials clinici condotti per lo più in popolazioni asiatiche, necessita di ulteriori conferme anche in studi randomizzati in popolazioni di diversa etnia. È comunque opportuno sottolineare che esistono meta-analisi a supporto dell'efficacia ipolipemizzante della BBR. Altro aspetto interessante è che la BBR sembra esercitare anche un'azione ipoglicemizzante, legata verosimilmente alla sua capacità di aumentare l'espressione di recettori per l'insulina. Questo effetto renderebbe la BBR una molecola particolarmente adatta alla prevenzione cardiovascolare nei pazienti con sindrome metabolica (28).

Tabella 2. Effetto ipolipemizzante dei principali nutraceutici testati in trial clinici randomizzati e meta-analisi

COMPOSTO	EFFETTO IPOLIPEMIZZANTE
Riso Rosso Fermentato	LDL-C riduzione 16-25%
Berberina	LDL-C riduzione 20-25% Trigliceridi riduzione fino al 35%
Steroli Vegetali	LDL-C riduzione 5-15%
Fibre Alimentari	LDL-C riduzione 4-14%
Policosanoli	LDL-C riduzione 0-25% circa
Derivati della Soia	LDL-C riduzione 4-13%

FIBRA ALIMENTARE

Esistono diverse tipologie di fibra alimentare, spesso categorizzate in base alla loro solubilità, viscosità e fermentescibilità. Il meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante delle fibre alimentari non è sempre chiaro, anche se è noto che le caratteristiche fisico-chimiche delle diverse fibre possono giustificare il diverso meccanismo d'azione e l'efficacia ipocolesterolemizzante. Complessivamente, si ritiene che l'azione ipocolesterolemizzante delle fibre alimentari sia legata essenzialmente alla loro capacità di inibire l'assorbimento intestinale del colesterolo e di favorire la sua escrezione fecale. Diverse meta-analisi di trials clinici randomizzati che hanno impiegato varie tipologie di fibra alimentare hanno dimostrato che un consumo di fibra di 3 g al giorno si accompagna ad una riduzione dei livelli di LDL colesterolo LDL del 5-6%, in assenza di effetti significativi sulle altre frazioni lipidiche. Sono stati descritti effetti positivi sulla colesterolemia per molte fibre, quali il chitosano, le pectine, il glucomannano ed il beta-glucano. Il beta-glucano, in particolare, sembrerebbe produrre effetti benefici anche sui livelli glicemici oltre che esercitare un positivo effetto probiotico (23). È importante sottolineare che diversi studi osservazionali hanno confermato che un introito adeguato di fibre si accompagna ad un miglioramento della prognosi cardiovascolare.

POLIFENOLI

Costituiscono una famiglia molto ampia di sostanze presenti variamente nel mondo vegetale. La caratteristica strutturale peculiare di questi composti è la presenza di molteplici gruppi fenolici. L'azione principale dei polifenoli sembra essere quella antiossidante, a cui si potrebbe ascrivere parte dell'effetto protettivo della dieta mediterranea. Tra le altre azioni dei polifenoli è stato ipotizzato un effetto di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi, in grado di giustificare la loro azione ipocolesterolemizzante. Purtroppo, i risultati degli studi che hanno testato l'efficacia ipocolesterolemizzante dei polifenoli hanno prodotto risultati non sempre univoci e non consentono quindi di ipotizzare un loro effetto ipolipemizzante di classe. Pertanto, sono necessarie evidenze scientifiche più solide e convincenti sull'efficacia dei polifenoli (23,31).

ALTRI NUTRACEUTICI

Esistono numerose altre sostanze con presunta azione ipolipemizzante. In genere però si tratta di nutraceutici il cui effetto ipocolesterolemizzante è stato desunto da studi

clinici con casistica numericamente limitata, spesso non controllati e/o randomizzati. Per alcuni studi con nutraceutici spesso non sussistono i presupposti statistici che possano sancire in modo incontrovertibile l'efficacia ipolipemizzante del nutraceutico o della combinazione testata (9). Tra questi, i **policosanoli** sono una miscela di alcoli naturali alifatici a catena lunga che potrebbero in qualche modo inibire l'attività dell'HMG-CoA reduttasi. Alcuni studi iniziali hanno documentato un effetto ipocolesterolemizzante (fino al 25% circa) dei policosanoli; tuttavia, i tentativi di replicare questi dati non sono stati convincenti tanto che oggi esiste un consenso generale sul fatto che i policosanoli non siano in grado di ridurre in modo rilevante i livelli di LDL-colesterolo. Studi preliminari hanno dimostrato che l'allicina, una sostanza contenuta nel bulbo dell'**aglio**, era in grado di ridurre sia la sintesi che l'assorbimento intestinale del colesterolo, con riduzione della colesterolemia totale del 9-12%. Questi dati però sono stati successivamente confutati. Si è ipotizzato che l'aglio possa avere effetti protettivi sul sistema cardiovascolare riducendo la pressione arteriosa e l'aggregazione piastrinica. Tra le diverse proprietà salutari attribuite ai **probiotici**, vi è anche la presunta azione ipocolesterolemizzante. L'esatto meccanismo di azione ipocolesterolemizzante dei probiotici non è stato chiarito e quelli proposti (es. inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo) sembrano essere correlati alle diverse tipologie di ceppi batterici impiegate ed alle diverse modalità di sperimentazione in vitro. I dati relativi ai derivati della **soia** sono contrastanti. Il loro effetto ipocolesterolemizzante sembrerebbe essere legato al contenuto in isoflavoni, lecitina ed alla frazione proteica, che, nel complesso, promuoverebbero l'espressione di recettori per le LDL. L'entità della riduzione della colesterolemia indotta dai derivati della soia sembra essere piuttosto contenuta (4-6%) e si attenua ulteriormente se la colesterolemia di partenza è relativamente bassa. Studi non controllati hanno rilevato l'efficacia ipocolesterolemizzante del **guggul**, una resina estratta dalla corteccia della Commiphora mukul, anche noto come albero della mirra. Il **guggul** avrebbe un'azione antagonista di FXR, un recettore nucleare coinvolto nel metabolismo biliare; ciò spiegherebbe la possibile interferenza sui livelli lipidici plasmatici. Uno studio randomizzato non ha confermato l'efficacia ipocolesterolemizzante del **guggul**, mentre ha rilevato possibili effetti collaterali di tipo allergico derivanti dal suo impiego clinico.

COMBINAZIONI NUTRACEUTICHE

Ad oggi esistono numerose combinazioni di nutraceutici capaci di esercitare un effetto ipocolesterolemizzante e, in alcuni casi, ipotrigliceridemizzante. Il razionale d'uso di una combinazione nutraceutica è rappresentato dalla possibilità di combinare nutraceutici con meccanismo ipolipemizzante diverso, amplificare l'efficacia ipolipemizzante, estendere l'effetto della combinazione a target non lipidici (es. glicemia, pressione arteriosa), ridurre



le dosi dei singoli nutraceutici contenuti nella combinazione, minimizzare i possibili effetti collaterali derivanti dall'uso di dosi più alte dei singoli nutraceutici. Con queste premesse, sono state commercializzate diverse combinazioni nutraceutiche con presunta azione ipolipemizzante. In generale, sembra che la presenza di riso rosso fermentato sia determinante per garantire un effetto ipocolesterolemizzante significativo della combinazione nutraceutica (32). La co-presenza di altri nutraceutici (es. steroli vegetali, berberina, Morus alba, acidi grassi omega-3, ecc.) nella combinazione contenente riso rosso fermentato sembra amplificare in modo più o meno rilevante l'efficacia ipolipemizzante della miscela nutraceutica. Tuttavia, non risulta ad oggi alcuna dimostrazione di effetto sinergico ipolipemizzante tra le diverse combinazioni di nutraceutici testate. Esistono prove scientifiche secondo cui alcune combinazioni nutraceutiche sarebbero in grado di migliorare la funzione vascolare (33).

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO CON NUTRACEUTICI

Le più recenti Linee Guida EAS/ESC per la gestione clinica delle dislipidemie, considerano il trattamento con nutraceutici tra gli interventi pre-farmacologici, pur sottolineando l'incompletezza delle informazioni scientifiche disponibili per molti principi attivi (7). Nella sezione dedicata alle modifiche dello stile di vita, si afferma che la supplementazione con alimenti funzionali e nutraceutici può rappresentare un valido strumento terapeutico nei soggetti a rischio cardiovascolare basso-moderato. Si afferma inoltre l'efficacia clinica di riso rosso fermentato, steroli vegetali e fibre alimentari, mentre si sottolinea la necessità di ulteriori dati clinici per berberina e l'assenza di effetto per altre molecole. L'indicazione prevalente all'uso dei nutraceutici è rappresentata dalla riduzione della colesterolemia LDL in soggetti a rischio cardiovascolare basso-moderato, in cui una modesta riduzione dei valori di LDL-C può essere sufficiente per far rientrare il soggetto nei livelli target consigliati per ridurre il rischio cardiovascolare. Anche i soggetti che sviluppano effetti collaterali con i farmaci tradizionali (soprattutto statine) possono beneficiare dell'impiego di specifici nutraceutici; in particolare, dopo che siano state tentate, ove possibile, le diverse proposte di intervento raccomandate dalle linee guida (es. statina a bassa dose, ezetimibe, anticorpi anti-PCSK9, ecc.). I nutraceutici possono essere utili anche per integrare terapie farmacologiche consolidate, utilizzando molecole con meccanismo di azione differente rispetto ai farmaci in uso e sfruttando quindi eventuali effetti additivi. Un ulteriore spazio di impiego dei nutraceutici è rappresentato da quei soggetti che, a dispetto di indicazioni cliniche per un trattamento farmacologico ipolipemizzante, rifiutino, per scelta personale, tali terapie.

4. NUTRACEUTICI E DISGLICEMIE

Angela Albarosa Rivellesse, Marilena Vitale

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,

Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, Italia

INTRODUZIONE

Nei soggetti con diabete la presenza di elevate concentrazioni plasmatiche di glicemia, sia a digiuno che nella fase postprandiale, si associa ad un incremento significativo della morbilità e mortalità cardiovascolare (34). Pertanto, il controllo dell'iperglicemia in questi soggetti è di estrema importanza al fine di ottenere una riduzione del rischio di malattie cardiovascolari e mortalità.

Negli ultimi anni, sempre più evidenze mettono in risalto che anche lo stato di pre-diabete influenza negativamente il rischio di malattie cardiovascolari e mortalità. L'alterata glicemia a digiuno (IFG, glicemia a digiuno tra 100 e 125 mg/dL) e la ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT, glicemia 2-h dopo carico orale di glucosio tra 140 e 199 mg/dL) sono le due condizioni di prediabete che, come definito dall'American Diabetes Association (35), non sono più solo fattori di rischio per lo sviluppo di diabete, ma anche fattori associati allo sviluppo di complicanze sia macrovascolari che microvascolari.

Pertanto, sia nei soggetti con diabete che in coloro a rischio di diabete, tutte le misure finalizzate a mantenere la glicemia entro valori ottimali sono parte di una strategia globale di prevenzione cardiovascolare che deve prevedere, ovviamente, anche il controllo degli altri fattori di rischio.

Le strategie terapeutiche per un controllo glicemico ottimale prevedono sia interventi sullo stile di vita che interventi farmacologici. Senz'altro, l'approccio terapeutico iniziale prevede innanzitutto l'attuazione di misure di intervento non farmacologiche, tra cui di importanza fondamentale è la terapia dietetica.

Uno dei problemi che caratterizza l'utilizzo dell'approccio dietetico come strategia per ottenere un miglioramento del controllo glicemico, oltre che dei fattori di rischio cardiovascolare, è la *compliance*, spesso insoddisfacente, in particolare nel medio-lungo termine. In aggiunta, alcuni componenti della dieta con possibile effetto ipoglicemizzante sono presenti in quantità modesta o funzionalmente insignificante negli alimenti. Per tali motivi, negli ultimi anni si è diffusa la possibilità dell'utilizzo dei "nutraceutici".



Ad oggi, si conta un numero sempre crescente di nutraceutici con presunta azione ipoglicemizzante. La ricerca scientifica a riguardo ha prodotto per la maggior parte di essi dati che necessitano di ulteriori conferme sperimentali.

In questo capitolo cercheremo di rivedere, in maniera sintetica, le evidenze scientifiche circa l'efficacia dei principali nutraceutici con possibile azione ipoglicemizzante (fibre aggiunte, polifenoli, berberina, combinazioni di vari composti). A tal fine, saranno presi in considerazione studi di intervento controllati effettuati nell'uomo e, possibilmente, meta-analisi di tali studi.

FIBRE AGGIUNTE

La fibra è definita come la parte edibile delle piante resistente alla digestione e all'assorbimento da parte dell'intestino tenue dell'uomo e completamente o parzialmente fermentata a livello del colon (36).

Negli anni, numerosi studi di intervento in soggetti con o senza diabete hanno dimostrato che una dieta ricca in fibre, ottenuta aumentando la frequenza di consumo settimanale di legumi, ed il consumo giornaliero di frutta e verdura, ha effetti benefici sul controllo glicemico, sia a breve che a medio-lungo termine (37-39).

I meccanismi attraverso cui le fibre, specie le idrosolubili, possono esplicare i loro effetti benefici sul metabolismo glicidico sono molteplici e vanno dal rallentamento dello svuotamento gastrico, alla riduzione della digestione e dell'assorbimento dei carboidrati a livello intestinale e, infine, alla produzione a livello del colon di acidi grassi a catena corta che influenzano positivamente il metabolismo glicidico (40).

Sulla base delle evidenze riportate, da molti anni viene raccomandato un consumo di fibre di almeno 30 g/die per un migliore controllo glicemico e per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Tuttavia, molti studi dimostrano che l'assunzione di fibre è nettamente inferiore rispetto a quella raccomandata (41,42), anche in soggetti con diabete conclamato, per i quali le raccomandazioni nutrizionali sono continuamente implementate al fine di ottenere una migliore adesione (43).

Pertanto, negli ultimi anni sempre più interesse è stato rivolto allo studio del consumo di singole fibre aggiunte alla dieta abituale sotto forma di supplementi, quali in particolare, β -glucani, psyllium, gomma guar, glucomannano, pectine. È da sottolineare che la maggior

parte delle evidenze attualmente disponibili sulle fibre aggiunte sono a carico del profilo lipidico; per il controllo glicemico i dati a disposizione sono di meno. Tuttavia, nel complesso i risultati delle evidenze disponibili sembrano indicare che la supplementazione con fibre solubili riduce in maniera significativa la glicemia a digiuno ed in fase postprandiale in soggetti con prediabete o diabete. L'entità della riduzione varia in un intervallo che va da 7 mg/dl (per il glucomannano) ai 45 mg/dl (per lo psyllium nella fase postprandiale) in relazione alle dosi medie utilizzate nei diversi studi (44-48).

Sulla base dei risultati di questi studi, l'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha approvato dei "claim" per la riduzione della glicemia postprandiale da parte dei β -glucani (4g/30g di carboidrati disponibili), dell'idrossipropilmetilcellulosa (4g/pasto) e delle pectine (10g/pasto) (Tabella 1).

Tabella 1. Claims approvati da EFSA su fibre aggiunte e glicemia postprandiale

FIBRA FUNZIONALE	DOSE EFFICACE
Beta-glucani	4 g / 30 g di carboidrati disponibili
Idrossipropilmetilcellulosa (HPMC)	4 g / pasto
Pectine	10 g / pasto

Considerando che gli studi sulle fibre aggiunte sono, per lo più, in acuto e a breve termine e sono stati effettuati in piccoli gruppi, si potrebbe concludere che esse possono essere utilizzate come coadiuvanti nella regolazione della glicemia postprandiale nei soggetti che non riescono ad aumentare il consumo di fibre con la dieta.

POLIFENOLI

I polifenoli costituiscono una famiglia di circa 5000 molecole largamente presenti nel regno vegetale, diffusi nella frutta, verdura, cereali, olive, legumi, cioccolato ed in alcune bevande come tè, caffè e vino. Sono caratterizzati, come indica il nome, dalla presenza di molteplici gruppi fenolici associati in strutture più o meno complesse generalmente di alto peso molecolare. Il numero e le caratteristiche di tali strutture fenoliche ne determinano le proprietà fisiche, chimiche, e biologiche (metaboliche, tossiche, terapeutiche, ecc.).

I risultati di diversi studi epidemiologici e dei pochi trial clinici di media durata (6-8 settimane) ad oggi disponibili indicano che una dieta ricca in polifenoli derivanti dal consumo di alimenti o bevande naturalmente ricchi in polifenoli, quali cereali, verdura, frutta, caffè, tè, cioccolato, è associata ad un miglioramento dei parametri metabolici, quali gli-

cemia, colesterolo, trigliceridi, pressione arteriosa, e ad una riduzione del rischio di sviluppo di diabete, malattie cardiovascolari e alcuni tipi di neoplasie (49-51).

I meccanismi attraverso cui i polifenoli potrebbero esplicare i loro effetti sul controllo glicemico sono diversi: 1) a livello intestinale inibendo l’assorbimento del glucosio tramite il trasportatore di glucosio sodio-dipendente SGLT1, 2) a livello del pancreas, proteggendo le cellule beta dalla glico-tossicità, 3) a livello del fegato, riducendo la produzione epatica di glucosio, 4) migliorando l’utilizzazione del glucosio da parte dei vari organi attraverso un’azione diretta sul GLUT4.

Anche per i polifenoli, si è tentato di verificarne gli effetti utilizzando i singoli componenti come supplementi. I composti per i quali le evidenze scientifiche, sulla base di studi di intervento nell’uomo, sono più consistenti, sono riportati nella Tabella 2.

I flavan-3-oli, presenti nel tè verde, negli estratti di tè verde, e nel cioccolato, tendono a migliorare il metabolismo glicidico e questo effetto è indipendente dalla caffeina e maggiormente evidente con dosi più elevate di epigallocatechine (da 230 a 1200 mg/die), cioè dosi sicuramente superiori a quelle che si possono consumare con la dieta (52,53).

Gli stessi effetti sembrano essere presenti per gli isoflavoni della soia, in particolare per la geinsteina (in dosi da 40 a 160 mg/die) e nelle donne in post-menopausa (54), e per i polifenoli dell’olio extravergine di oliva, anche se per questi ultimi gli studi di intervento sono veramente pochi (55,56).

Il resveratrolo, presente in concentrazioni elevate nelle bucce d’uva, è sicuramente uno dei polifenoli più reclamizzati per i possibili effetti positivi sulla salute. Per quanto riguarda gli effetti sul metabolismo glicidico, sembrerebbe esserci un effetto positivo ma solo nei pazienti con diabete tipo 2 (57).

Tabella 2. Effetti del consumo di diverse classi di polifenoli sul metabolismo glicidico: dati da studi di intervento sull’uomo

	TIPOLOGIA DI STUDIO	GLICEMIA A DIGIUNO	HBA1C	INSULINEMIA	
Flavan-3-oli (in particolare del tè verde e del cioccolato)	Metanalisi ^{19,20}	↓	↓	↓	Indipendentemente dal contenuto in caffeina La glicemia a digiuno si riduce maggiormente con quantità più elevate di epigallocatechine
Isoflavoni della soia	Metanalisi ²¹	↓	Non valutato	↓	Effetto mediato dalla geinsteina Solo nelle donne
Polifenoli dell’olio d’oliva	Pochi studi di intervento ^{22,23}	↓	↓	↓	
Resveratrolo	Metanalisi ²⁴	↓	↓	↓	Solo in pazienti con diabete tipo 2

In conclusione, anche se i risultati di alcuni studi di intervento sembrano suggerire un possibile effetto ipoglicemizzante dovuto a particolari tipi di polifenoli usati come supplementi, i risultati devono essere confermati da ulteriori studi più a lungo termine e su popolazioni più ampie, prima di poter dare indicazioni sulla loro utilità nella regolazione del metabolismo glicidico. Infatti, i polifenoli non sono stati oggetto di “claims” da parte della Food and Drug Administration (FDA) e dell’Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) per quanto riguarda il mantenimento di livelli ottimali di glicemia.

BERBERINA

La berberina (BBR) è un alcaloide isochinolinico vegetale appartenente alla classe delle protoberberine presenti in diverse piante, quali *Berberis vulgaris*, *Coptis chinensis*, *Berberis aristata* (58).

L’attività ipoglicemizzante della berberina potrebbe esplicarsi tramite diversi meccanismi d’azione. Il principale meccanismo attraverso cui essa sembra agire è la regolazione del recettore dell’insulina il quale, aumentando l’assorbimento del glucosio, migliora l’utilizzazione del glucosio e induce una riduzione della glicemia. Tuttavia, anche l’attività antimicrobica della berberina, contribuendo a modulare la composizione del microbiota

intestinale, può contribuire alla sua azione ipoglicemizzante.

L'effetto ipoglicemizzante della berberina è stato valutato nell'uomo con alcuni studi di intervento che, poi, sono stati la fonte anche di alcune meta-analisi. I risultati di questi studi, effettuati in pazienti con diabete tipo 2, dimostrano che una dose di berberina compresa tra 0.5 g e 1.5 g/die per 8-12 settimane, riduce la glicemia a digiuno e postprandiale e l'HbA1c sia quando è utilizzata da sola che quando è utilizzata in aggiunta ad alcuni ipoglicemizzanti orali (metformina, sulfaniluree, glitazonici) (59).

Tuttavia, tutti i trials di intervento con berberina sono stati condotti in popolazioni asiatiche e, pertanto, poco generalizzabili ad altre popolazioni, in cui la berberina è stata utilizzata in combinazione con altri nutraceutici (vedi paragrafo successivo).

Né l'EFSA né la FDA hanno formulato "claims" specifici relativi alla efficacia ipoglicemizzante e alla sicurezza della berberina.

COMBINAZIONE DI NUTRACEUTICI

In Italia, così come in Europa e in America, si è molto diffuso l'uso di combinazioni di più nutraceutici con l'intento di sfruttare i loro diversi meccanismi di azione e i loro possibili effetti su più fattori di rischio cardiovascolare. In particolare, alcuni trials di intervento sono stati fatti con preparati contenenti berberina, riso rosso fermentato, policosanoli e differenti antiossidanti. In questi studi, l'effetto della berberina sulla riduzione della glicemia sembra mantenersi anche in soggetti non diabetici ed è accompagnato, almeno in alcuni studi, anche da un miglioramento della sensibilità insulinica. Non sembra esserci, comunque, un effetto di potenziamento da parte degli altri nutraceutici presenti nelle diverse preparazioni (32,60).

CONCLUSIONI

I dati provenienti da studi di intervento nell'uomo sull'efficacia dei principali nutraceutici nella regolazione della glicemia sia nei pazienti con diabete che negli individui a rischio di diabete sono ancora pochi, a volte contrastanti, e, in generale, effettuati su piccoli gruppi e per periodi abbastanza limitati di tempo.

Pertanto, anche se, in particolare per alcuni di essi, i risultati a nostra disposizione sembrano suggestivi di un possibile effetto ipoglicemizzante, essi devono essere confer-

mati da studi su casistiche più ampie e di più lunga durata prima di poter dare delle raccomandazioni precise per il loro utilizzo.

Inoltre, nell'eventuale utilizzo dei nutraceutici, bisogna tener conto, da una parte, dei possibili vantaggi in relazione al loro effetto ipoglicemizzante e, dall'altra, dei possibili svantaggi/effetti collaterali che sono riportati nella tabella 3.

Tabella 3. Vantaggi e svantaggi dei nutraceutici con possibili effetti sul metabolismo glucidico

	VANTAGGI	SVANTAGGI /EFFETTI COLLATERALI
Fibre aggiunte	↓ glicemia (specie postprandiale) ↓ HbA1c	Disconfort intestinale (per dosaggi molto elevati)
Estratti dei singoli polifenoli	Possibile ↓ glicemia e HbA1c	Possibile effetto pro-ossidante per dosi elevate
Berberina*	↓ glicemia ↓ HbA1c	Disconfort intestinale Possibile interazione con alcuni farmaci Variabilità assorbimento intestinale Acquisto autonomo e rischio di mancata supervisione medica (valido per tutti i nutraceutici)
Combinazioni di nutraceutici	Possibilità di sfruttare l'effetto dei singoli nutraceutici su obiettivi diversi	Effetti collaterali dei singoli nutraceutici
* Studi con la sola berberina effettuati esclusivamente su popolazioni asiatiche, pertanto i dati non sono facilmente trasferibili ad altre popolazioni		

5. NUTRACEUTICI E DISMETABOLISMI PESO-CORRELATI (OBESITÀ, STEATOSI EPATICA, IPERURICEMIA)

Claudio Ferri¹, Giovambattista Desideri²

¹Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, UOC Medicina Interna e Nefrologia, Università degli Studi dell'Aquila, Ospedale San Salvatore, L'Aquila

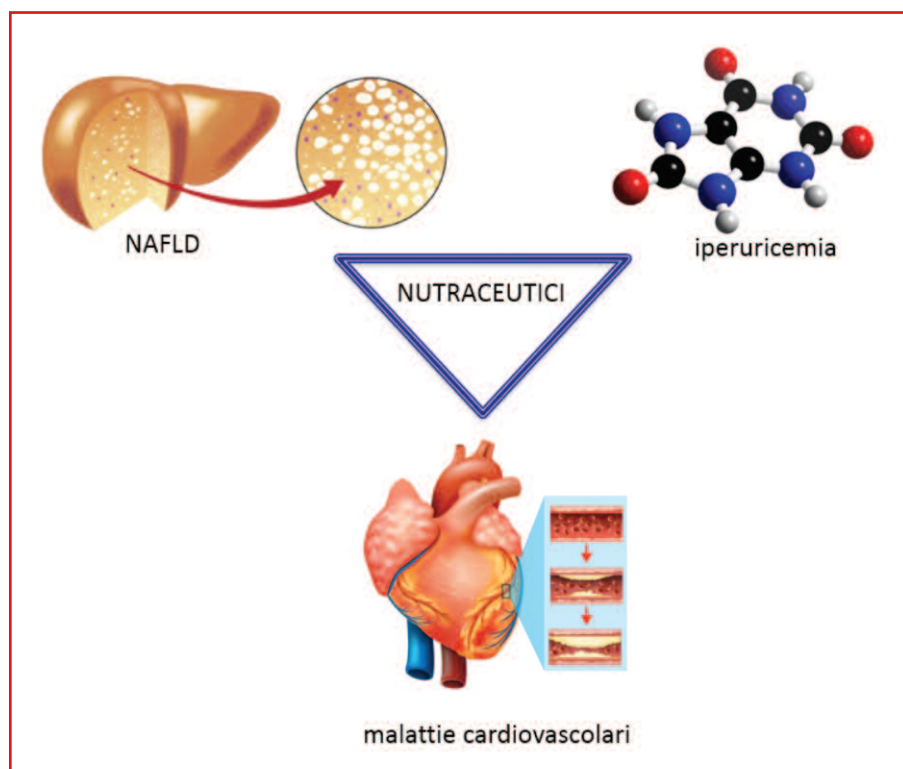
²Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, UOC Geriatria e Lungodegenza Geriatrica, Università degli Studi dell'Aquila, PO San Filippo e Nicola di Avezzano, Avezzano

Nel corso degli ultimi anni è stata posta una crescente attenzione alla steatosi epatica ed al dismetabolismo dell'acido urico nel paziente in sovrappeso o francamente obeso in ragione della elevata prevalenza di queste condizioni e del loro importante impatto prognostico. La steatosi epatica, anche nota con l'acronimo NAFLD (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*), si riscontra in circa il 25% della popolazione adulta, con una frequenza che è circa doppia tra i soggetti obesi o diabetici (61). In un caso su tre la NAFLD evolve in *Non-Alcoholic Steato Hepatitis* (NASH), che a sua volta può evolvere verso la fibrosi e la cirrosi epatica (61). I pazienti con NAFLD presentano un rischio di morte superiore alla popolazione generale e le malattie cardiovascolari, insieme a quelle epatiche e neoplastiche, rappresentano la causa più frequente (61). La rilevanza prognostica delle malattie cardiovascolari nel paziente con NAFLD è da ricondurre alla sua stretta associazione con i principali fattori di rischio cardiovascolare (in primis la sindrome metabolica, della quale la steatosi è la manifestazione epatica) e per i suoi rapporti con la malattia coronarica che sembrano indicare un ruolo autonomo della NAFLD stessa nella progressione dell'aterosclerosi, al di là della stretta associazione con i suddetti fattori di rischio cardiovascolare (61). Il dismetabolismo dell'acido urico rappresenta il potenziale *trait-union* tra eccedenza ponderale, NAFLD e malattie cardiovascolari in ragione del suo legame fisiopatologico bidirezionale con queste condizioni cliniche che può generare circuiti patogenetici di automantenimento e di progressiva amplificazione (62,63). Un numero enorme di studi epidemiologici, sperimentali e clinici suggeriscono, infatti, il profondo coinvolgimento fisiopatologico dell'iperuricemia nella genesi di un ampio spettro di problematiche cardio-nefro-metaboliche che spaziano dall'insulino-resistenza al diabete mellito, dalla steatosi epatica all'ipertensione arteriosa, dalle patologie cardio- e cerebro-vascolari all'insufficienza renale (62,63).

Le modifiche dello stile di vita rappresentano le basi su cui poggia la gestione delle problematiche metaboliche connesse all'eccedenza ponderale (61,63) ma una crescente attenzione viene oggi rivolta al possibile ruolo dei nutraceutici nel trattamento della steatosi epatica e del dismetabolismo dell'acido urico (Figura 1).



Figura 1.



NUTRACEUTICI NELLA STEATOSI EPATICA

La silimarina, una miscela di sostanze antiossidanti (principalmente flavolignine e flavonoidi) estratte dal cardo mariano (*Silybum marianum*), si è dimostrata efficace nel migliorare la sensibilità insulinica e nel ridurre gli indici di citonecrosi epatocellulare nel paziente epatopatico, efficacia probabilmente riconducibile a diversi effetti favorevoli: antiossidante, antinfiammatorio, antiapoptotico, antifibrotico, coleretico ed eumetabolico (64, 66).

La vitamina E è stata spesso testata nei pazienti con NAFLD, sia da sola che in associazione con la silimarina (64,65,67). La sua efficacia antinfiammatoria è stata dimostrata usando dosi elevate di vitamina E che possono, tuttavia, esporre il paziente ad un possibile aumento del rischio di problematiche cardiovascolari. Per questo motivo la vitamina E viene comunemente utilizzata a dosaggi più bassi, meno efficaci ma più sicuri, in genere in associazione con altri prodotti efficaci nella NAFLD (64,65).

L'astaxantina, un carotenoide di origine marina di colore rosso porpora, molto stabile,

con attività antiossidante *in vitro* estremamente più potente dei più comuni antiossidanti naturali, quali le vitamine A, E e C, il licopene ed il resveratrolo) rappresenta una possibile alternativa alla vitamina E (64,68). Negli studi preclinici l'astaxantina si è dimostrata più efficace della vitamina E nel ridurre la lipogenesi, la resistenza insulinica, la flogosi epatica e la fibrogenesi e potrebbe rappresentare, quindi, l'antiossidante naturale ideale per la prevenzione del danno epatico nella NAFLD (64). Attualmente non sono, tuttavia, ancora disponibili evidenze di efficacia nell'uomo.

Il coenzima Q10 è un altro antiossidante di cui è stato suggerito un effetto epato-protettivo nella NAFLD (64,69). Il coenzima Q10 presenta un elevato profilo di sicurezza senza interazioni rilevanti con altre molecole.

Un deficit di vitamina D è di riscontro piuttosto frequente nei pazienti con NAFLD, evidenza che sembra suggerirne da un lato un possibile coinvolgimento fisiopatologico e dall'altro la possibilità di influenzare favorevolmente il decorso della NAFLD correggendo l'eventuale carenza di questa vitamina (64,70). Invero, la capacità di vitamina D di migliorare la sensibilità insulinica, di ridurre l'infiammazione a livello del tessuto adiposo e del fegato e la fibrosi epatica fornisce un supporto biologico all'evidenza di un miglioramento degli indici di citonecrosi epatica in corso di supplementazione di vitamina D (4,71).

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, principalmente rappresentati dall'acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA), sembrano poter influenzare favorevolmente il decorso delle NAFLD, soprattutto in ragione della loro efficacia ipotrigliceridemizzante ed antinfiammatoria (64,65,72).

La berberina è dotata di documentati effetti ipocolesterolemizzante ed insulino-sensibilizzante che possono giustificare alcune evidenze preliminari di una riduzione degli indici di citonecrosi nei pazienti con steatosi epatica (64,73).

La curcumina, ben noto agente insulino-sensibilizzante estratto dalla *Curcuma longa*, è stata associata ad un significativo miglioramento dei parametri biochimici nella NAFLD nel corso di numerosi studi preclinici e di alcuni preliminari studi di intervento (64, 74). Analoghe evidenze sono disponibili anche per il resveratrolo, composto fenolico non flavonoico particolarmente concentrato nella buccia d'uva, caratterizzato da potenti effetti antiossidante, vaso-protettivo ed insulino-sensibilizzante (64,65).

Un numero crescente di evidenze suggerisce che anche la supplementazione di probiotici possa influenzare favorevolmente alcuni aspetti fisiopatologici della NAFLD quali

l'insulino-resistenza, il grado di infiltrazione lipidica o i livelli transaminasemici (64,65). Invero, i diversi studi sono stati condotti con differenti ceppi di probiotici e/o con diverse combinazioni, cosa che rende difficile derivare specifiche indicazioni di supplementazione, anche se i risultati di alcuni studi condotti con *L. bulgaris* e *S. thermophilus* sembrano piuttosto promettenti (75).

Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono, quindi, un interessante effetto epatoprotettivo per alcuni nutraceutici ed il loro uso potrebbe essere considerato in associazione con le modifiche dello stile di vita nei pazienti con steatosi epatica. Un potenziale limite nel loro utilizzo è rappresentato dalla ridotta biodisponibilità dopo somministrazione orale di alcuni nutraceutici, quali la silimarina, la berberina, il coenzima Q10 o la curcumina, anche se l'uso di specifiche formulazioni e di dosaggi adeguati consente comunque di raggiungere concentrazioni circolanti efficaci.

NUTRACEUTICI E DISMETABOLISMO DELL'ACIDO URICO

La vitamina C è uno dei principi nutrizionali che sembra maggiormente influenzare il metabolismo dell'acido urico grazie alla sua capacità di aumentarne la frazione di escrezione, probabilmente per una inibizione competitiva del sistema di scambio anionico a livello del tubulo prossimale del nefrone (76,77). La vitamina C può anche interferire con il riassorbimento di acido urico a livello dell'orletto a spazzola delle cellule del tubulo prossimale agendo su specifici recettori quali URAT1 e il cotrasporto anionico sodio-dipendente SLC5A8/A12 (78).

La protezione del danno cellulare da stress ossidativo e, quindi, la riduzione della generazione di acido urico, è probabilmente alla base della riduzione dei livelli circolanti di acido urico osservata in corso di assunzione di olio di pesce, da solo o in associazione con la vitamina B12 (79) e dell'evidenza di una relazione inversa tra assunzione di zinco e di beta carotene con la dieta e livelli circolanti di acido urico (80). La capacità di alcuni prodotti imidazolici di modulare attività enzimatiche coinvolte nella glicogenolisi e nella glucoenogenesi, i cui prodotti metabolici possono influenzare il convogliamento dell'acido urico nel ciclo glicolitico, potrebbe invece giustificare le evidenze di efficacia della somministrazione di un estratto di tonno ricco di composti imidazolici (L-istidina, carnosina ed anserina) nel ridurre i livelli circolanti di acido urico in soggetti iperuricemici non gotosi (81). Una significativa riduzione dell'uricemia è stata anche osservata, parallelamente ad un miglioramento del profilo lipidico, dopo assunzione di una combinazione di riso rosso fermentato, fitosteroli e L-tirosolo in pazienti con ipercolesterolemia poligenica non re-

sponsivi ad un approccio dietetico basato sulla dieta mediterranea (82). In linea con queste evidenze di efficacia ipouricemizzante di alcune complessi nutrizionali, nello studio *Pilot, double blind, placebo-controlled, randomized study to assess the effects of a COmbination of Nutraceuticals on serum Uric Acid concentration* (PICONZ-UA Study), la combinazione fissa di campferolo (estratto secco di foglie di *Ginkgo biloba*), baicalina (estratto secco di radice di *Scutellaria*), rutina, acido clorogenico e caffeina (estratto secco di semi di caffè verde) ha determinato nell'intervallo di tempo di 2 mesi una significativa riduzione dei livelli circolanti di acido urico (83). I meccanismi biochimici sottesi alla riduzione dell'uricemia osservata nello studio PICONZ-UA non sono del tutto noti ma è lecito ipotizzare un sinergismo tra le diverse molecole utilizzate. Il tè verde, ad esempio, si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli circolanti di acido urico nell'animale da esperimento alimentato con una dieta ricca di fruttosio (84). La baicalina, sostanza dotata di una efficace capacità di scavenging nei riguardi delle specie reattive dell'ossigeno, è in grado di ridurre il danno cellulare da acido urico e, quindi, la liberazione di substrati metabolici per la xantina ossidasi e parallelamente di ottenere un'ulteriore protezione nei riguardi della potenziale lesività vascolari di acido urico. Il campferolo è in grado di inibire l'attività della NADPH ossidasi (85), enzima profondamente coinvolto nella generazione di specie reattive dell'ossigeno, la cui attività viene stimolata da acido urico anche a concentrazioni solo ai limiti alti della norma (63). Questa combinazione di principi nutrizionali rappresenta un esempio elegante di sinergia protettiva che possono garantire i nutraceutici nel paziente con dismetabolismo dell'acido urico.

CONCLUSIONI

Iperuricemia e steatosi epatica rappresentano due problematiche cliniche di crescente rilevanza nel paziente con eccedenza ponderale in ragione della loro elevata prevalenza e del loro importante impatto sulla salute di chi ne soffre. L'approccio terapeutico deve necessariamente basarsi sulla correzione dell'eccedenza ponderale attraverso modifiche adeguate dello stile di vita. I nutraceutici sembrano poter rappresentare un valido complemento terapeutico in ragione dei loro effetti favorevoli su queste alterazioni metaboliche e, concomitantemente, della loro ben documentata efficacia nel migliorare la salute cardiovascolare (64,65).

NUTRACEUTICI E DISFUNZIONE VASCOLARE

Massimo R. Mannarino, Vanessa Bianconi

Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Perugia

INTRODUZIONE

La disfunzione vascolare costituisce l'alterazione patogenetica alla base del continuum cardiovascolare. Alcuni studi preclinici e clinici supportano la possibilità che alcuni nutraceutici possano avere un impatto favorevole sulla funzione vascolare e sul rischio cardiovascolare, con notevoli implicazioni nel loro utilizzo come strumento di prevenzione cardiovascolare (33). Tra i principali nutraceutici con effetti favorevoli sulla funzione vascolare vanno annoverati:

FIBRE

Le fibre sono carboidrati di origine vegetale resistenti alla digestione a livello intestinale (5). In base alle loro proprietà fisico-chimiche possono essere suddivise in fibre solubili in acqua o insolubili. Numerosi studi randomizzati ed alcune meta-analisi hanno evidenziato l'effetto ipocolesterolemizzante della supplementazione con diversi tipi di fibre, quali glucomannano, beta-glucano, gomma di Guar, pectina psyllium e metilcellulosa (24). Oltre all'effetto ipocolesterolemizzante alle fibre sono attribuiti anche effetti sul miglioramento del controllo glicometabolico, della pressione arteriosa e del peso corporeo (24). Alcuni studi, seppure con qualche incongruenza, hanno evidenziato un possibile ruolo benefico delle fibre sulla funzione cardiovascolare. Risultati promettenti riguardo all'effetto delle fibre nel contrastare la progressione dell'aterosclerosi vengono da studi preclinici (86,87). Per esempio, in topi apo-E knock-out, la somministrazione di β -glucano ha ridotto la progressione dell'aterosclerosi (87).

Tuttavia, lo studio dell'effetto della supplementazione della dieta con fibre sui marcatori surrogate di progressione di aterosclerosi, quali la disfunzione endoteliale e la *stiffness* arteriosa, ha portato a risultati discordanti. La supplementazione con β -glucano è stata associata con effetti variabili sulla funzione endoteliale (88-90). L'utilizzo di Guar quale integratore alimentare è stato associato ad un significativo miglioramento del vaso-attività flusso-mediata (FMD) brachiale in soggetti sani (91). La supplementazione con psyllium per la durata di 12 settimane in soggetti sovrappeso o obesi non ha portato a miglioramenti significativi della *stiffness* arteriosa (92). Nel *Los Angeles Atherosclerosis study* (93), uno studio prospettico che ha coinvolto 573 soggetti sani, la quantità di pectina ed altre fibre

viscose presenti nella dieta era associata ad una riduzione significativa della progressione dello spessore medio-intimale carotideo (cIMT). Tale evidenza è in accordo con i risultati di studi preclinici a favore di un effetto anti-aterosclerotico della pectina (94).

Studi osservazionali hanno riportato una associazione tra una dieta ricca in fibre e la riduzione del rischio cardiovascolare (95,97). Una meta-analisi di 22 studi prospettici ha fatto rilevare una riduzione del rischio di eventi coronarici nei soggetti che assumevano una dieta ricca in fibre (98). Tuttavia, per valutare l'impatto a lungo termine della supplementazione con fibre sugli eventi cardiovascolari, sarebbero necessari studi di intervento disegnati *ad hoc*, attualmente non disponibili in letteratura.

FITOSTEROLI

Steroli e stanoli vegetali sono tra i prodotti nutraceutici più studiati ed utilizzati al fine di ridurre la colesterolemia. Il loro effetto ipocolesterolemizzante, nell'ordine del 10% di riduzione del colesterolo LDL, è confermato da molti trials clinici e da meta-analisi (24). Sulla base di studi preclinici e clinici, è stato ipotizzato un possibile ruolo antinfiammatorio, ed antitrombotico dei fitosteroli, indipendente dal loro effetto sui livelli di colesterolo (99, 100). Gli studi relativi agli effetti dei fitosteroli sul danno vascolare hanno prodotto risultati limitati e discordanti (101-104). In 240 pazienti ipercolesterolemici la supplementazione con 3 g/die di steroli vegetali per 12 settimane non si è accompagnata a miglioramenti significativi della *stiffness* arteriosa o della funzione endoteliale (101). La supplementazione con steroli vegetali (3 g/die) per 6 mesi si è invece associata ad un miglioramento della *stiffness* arteriosa in soggetti sani (102). L'utilizzo di steroli e stanoli vegetali in 39 pazienti ipercolesterolemici non ha portato a miglioramenti della funzione endoteliale (103). Le discrepanze di tali risultati possono essere spiegate da diversi fattori confondenti, quali i differenti dosaggi, la diversa composizione e la variabile durata dei trattamenti usati nei diversi studi. Per tale motivo sarebbero necessari ulteriori studi per definire se l'utilizzo di steroli e stanoli in dosi definite possa avere effetti benefici a lungo termine sulla funzione vascolare.

Ci sono dati contrastanti circa la relazione tra livelli sierici di sitosteroli e progressione dell'aterosclerosi. Per esempio, i pazienti con sitosterolemia, una rara malattia genetica dovuta alla mutazione omozigote del gene per il trasportatore ATP *binding cassette* G5/G8 (ABCG5/G8), presentano prematuramente eventi cardiovascolari aterosclerotici (105). Tuttavia, nei pazienti eterozigoti per una mutazione con perdita di funzione del gene ABCG8, che hanno livelli moderatamente elevati di steroli si è osservata una riduzione del cIMT (105). Ciò suggerirebbe un ruolo protettivo dei sitosteroli sul rischio cardiovascolare.

Gli studi osservazionali che hanno esplorato l'associazione tra livelli sierici di firosteroli e rischio cardiovascolare hanno fornito risultati contrastanti (106-108). Sfortunatamente non sono disponibili dati sull'effetto della supplementazione con fitosteroli sulla prognosi cardiovascolare a lungo-termine, derivanti da studi di intervento randomizzati e controllati.

POLIFENOLI

I polifenoli sono composti di derivazione vegetale caratterizzati dal punto di vista strutturale dalla presenza di multipli anelli fenolici. In genere sono classificati in due classi principali: i composti flavonoidi e i non-flavonoidi. The verde, cacao, uva e frutti rossi sono comuni fonti di polifenoli nella dieta. Negli ultimi anni, sono state attribuite a questi composti numerose proprietà utili per la salute cardiovascolare, quali la riduzione della colesterolemia, la riduzione della pressione arteriosa, il controllo glicemico, gli effetti antinfiammatori, antiossidanti ed-antitrombotici (109,112).

Una meta-analisi di 20 studi randomizzati ha evidenziato che estratti di the verde hanno ridotto significativamente la colesterolemia LDL di 0.19 mmol/L (111). Altri studi randomizzati e meta-analisi hanno mostrato effetti antipertensivi del resveratrolo derivato dall'uva e dei derivati del cacao, sebbene altri studi non supportano tali evidenze. Alcuni studi clinici hanno mostrato come i polifenoli derivati dal the verde e dal cacao, il resveratrolo e le antocianine dei frutti rossi, siano in grado di migliorare significativamente alcuni indicatori precoci di aterosclerosi, quali la FMD e la *stiffness* aortica, sia in soggetti sani, che in pazienti diabetici, ipercolesterolemici, ipertesi o con sindrome metabolica (113,118). L'utilizzo di polifenoli è stato associato all'aumento del numero di progenitori endoteliali circolanti (*endothelial progenitor cells*, EPCs). Inoltre, evidenze precliniche hanno messo in luce gli effetti anti-aterogeni dei polifenoli (119,120). Molti studi osservazionali hanno evidenziato l'associazione tra il consumo di alimenti ricchi in polifenoli e la riduzione del rischio cardiovascolare (121,122). Tuttavia, il reale impatto dell'utilizzo di integratori contenenti polifenoli sulla prognosi cardiovascolare dovrebbe essere dimostrata da adeguati studi prospettici di intervento.

SOIA

La supplementazione di derivati della soia è stata associata a diversi effetti sulla funzione vascolare. Per esempio, la supplementazione con isoflavoni derivati della soia è stata associata con una aumentata produzione endogena di ossido nitrico, con un miglioramento della FMD (123) ed alla riduzione della espressione di molecole di adesione endoteliale (124). Gli studi

epidemiologici che hanno investigato l'impatto del consumo della soia nella dieta sulla progressione dell'aterosclerosi e sul rischio cardiovascolare hanno fornito risultati contrastanti (125,126). Non ci sono studi d'intervento che riguardano l'effetto della supplementazione con derivati della soia sulla prognosi cardiovascolare.

LIEVITO DI RISO ROSSO

Il lievito di riso rosso, derivato dalla fermentazione del riso con un lievito, il *Monascus purpureus*, contiene diversi composti con azione ipocolesterolizzante, come monacoline, steroli vegetali, fibre e niacina (109). Il lievito di riso rosso è tra i nutraceutici maggiormente utilizzati nella terapia ipocolesterolemizzante, potendo favorire una riduzione della colesterolemia LDL fino al 20% circa. Oltre alla riduzione della colesterolemia, sono stati documentati altri effetti del lievito di riso rosso capaci di favorire un effetto protettivo nei confronti della progressione dell'aterosclerosi. In modelli animali l'utilizzo di preparazioni a base di lievito di riso rosso si è associato ad effetti antiossidanti ed antinfiammatori. (127-130). La supplementazione con nutraceutici contenenti monacolina k è stata in grado di ridurre in modo significativo i livelli di proteina C-reattiva e indicatori di rimodellamento cardiovascolare, quali le metallo-proteinasi 2 e 9 della matrice extracellulare in soggetti ipercolesterolemici (131). L'utilizzo di nutraceutici a base di lievito di riso rosso ha mostrato effetti benefici sulla funzione vascolare attraverso il miglioramento della disfunzione endoteliale e la riduzione della *stiffness* aortica. (132, 133).

Il ruolo della supplementazione con un composto derivato dal riso rosso fermentato, lo Xuezhikang, sugli eventi cardiovascolari è stato studiato in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco in 4,870 pazienti cinesi con pregresso infarto del miocardio (134). L'utilizzo della preparazione nutraceutica ha portato ad una riduzione del 45% degli eventi coronarici, del 30% della mortalità cardiovascolare e del 30% della mortalità totale rispetto al placebo. Bisogna sottolineare che l'estrapolazione dei risultati di quest'ultimo studio ad altri prodotti a base di lievito di riso rosso non è facile in quanto il contenuto di monacoline dei vari prodotti è estremamente variabile e in alcune preparazioni l'esatta composizione non è esplicitamente dichiarata. Pertanto, servirebbero altri studi per confermare l'effetto benefico del lievito di riso rosso sulla prognosi cardiovascolare.

BERBERINA

La berberina è un alcaloide estratto da diverse piante del genere *Berberis*, *Coptis* e

Hydrastis (109). L'effetto della berberina sul controllo della colesterolemia è stato studiato in trials randomizzati e in alcune meta-analisi.

L'impatto della berberina nella riduzione di marcatori di danno aterosclerotico precoce è stato valutato in diversi studi, i quali hanno evidenziato che il trattamento con berberina è stato in grado di migliorare l'elasticità delle piccole arterie (135), la FMD e di ridurre il numero di microparticelle endoteliali circolanti, espressione di danno endoteliale (136). Inoltre, in pazienti con ictus ischemico, la somministrazione di berberina si è accompagnata ad una riduzione significativa del cIMT (137). Sono necessari ulteriori studi per chiarire se la berberina possa avere un effetto sulla prognosi cardiovascolare.

CURCUMINA

La curcumina è un polifenolo estratto dalla *Curcuma longa* utilizzata come spezia nella cucina orientale e come colorante alimentare in molte preparazioni. Evidenze precliniche hanno fatto rilevare il possibile ruolo nel miglioramento della funzione vascolare. Le proprietà antiossidanti, antinfiammatorie ed antiproliferative della curcumina potrebbero favorire una ridotta progressione del danno aterosclerotico ed una attenuazione delle complicanze del diabete (138). Diversi studi clinici hanno riportato che la supplementazione con curcumina dai 50 ai 2000 mg/die si accompagna ad un significativo miglioramento di diversi parametri vascolari come vasodilatazione flusso-mediata, la risposta vasodilatatoria all'infusione di acetilcolina e la *stiffness* arteriosa (139-142). Vista la limitata biodisponibilità della curcumina, sarebbero necessari ulteriori studi, finalizzati a valutare gli effetti delle diverse formulazioni, per comprendere a pieno il potenziale di questo composto sulla progressione dell'aterosclerosi. Ad oggi, non sono disponibili studi che esplorino l'impatto della curcumina sulla prognosi cardiovascolare.

COMBINAZIONI DI NUTRACEUTICI

Diversi composti nutraceutici, che agiscono su diversi target, vengono spesso associati al fine di potenziare il loro effetto, ed estendere la loro azione su diversi fattori di rischio cardiovascolare. La maggior parte delle evidenze che riguardano gli effetti sui fattori di rischio cardiovascolare di queste combinazioni di nutraceutici provengono per lo più da studi dalla numerosità e dalla durata limitata. Diversi studi evidenziano l'effetto di diverse combinazioni di nutraceutici su diversi indicatori di danno aterosclerotico precoce, quali la vasodilatazione endotelio-mediata e la *stiffness* arteriosa (143,144). Alcuni studi clinici evi-

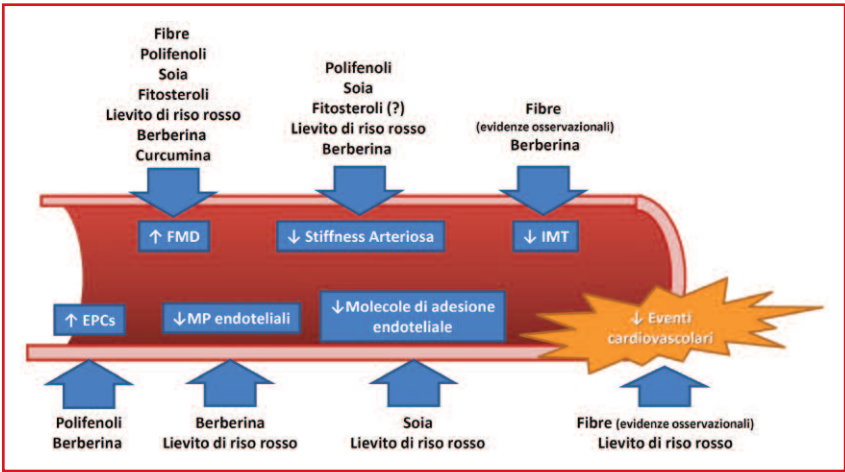


denziano anche la riduzione della concentrazione di molecole di adesione solubili nel plasma, un miglioramento della pressione arteriosa ed una riduzione dell'infiammazione sistemica nei pazienti trattati (82,145).

CONCLUSIONI

L’impatto di diversi nutraceutici su diversi fattori di rischio cardiovascolare è stato estensivamente studiato negli ultimi anni. La loro efficacia nel controllo di singoli fattori di rischio quali la ipercolesterolemia, l’ipertensione ed il diabete mellito, oltre alle proprietà antinfiammatorie ed antiossidanti di molti nutraceutici, lascia supporre un loro possibile contributo nella riduzione del rischio cardiovascolare. Tuttavia, solo per lo Xuezhikang, un estratto del riso rosso, è stata dimostrata una associazione con la riduzione degli eventi cardiovascolari. Le evidenze a supporto del ruolo dei nutraceutici nella prevenzione degli eventi cardiovascolari provengono prevalentemente da studi di breve durata che hanno utilizzato marcatori surrogati di rischio-cardiovascolare (Figura 1), come la disfunzione endoteliale e la stiffness arteriosa. Pur con questa limitazione si può affermare che l’insieme di evidenze oggi a disposizione giustifica l’utilizzo dei nutraceutici nel controllo dei fattori di rischio e nella prevenzione cardiovascolare, in particolare in pazienti selezionati, come quelli a basso rischio o quelli intolleranti ai trattamenti farmacologici convenzionali. Per definire la reale efficacia e sicurezza dell’impiego a lungo termine dei nutraceutici per la riduzione degli eventi cardio-vascolari sono necessari tuttavia studi prospettici randomizzati e controllati che prevedano l’uso dei singoli nutraceutici e delle loro combinazioni.

Figura 1. Effetto dei principali nutraceutici sulla funzione vascolare. FMD, Flow-mediated dilation IMT, Intima-media thickness. EPCs, Endothelial progenitor cells. MP, microparticelle



NUTRACEUTICI NELLO SPORT

Giorgio Galanti, Cristian Petri

Università di Firenze - AOU Careggi - Firenze

I nutraceutici anche nello sport svolgono un ruolo di primo piano, dal momento che grazie alle loro capacità antiossidanti e rigenerative esercitano un’azione protettiva sulle strutture osteo-articolari, prevenendo in tal modo gli infortuni sportivi. Comunque, rimarrebbe estremamente riduttivo relegare il ruolo dei nutraceutici esclusivamente alla protezione dell’apparato osteo-articolare dal momento che i nutraceutici svolgono un’azione modulatrice sul sistema immunitario, sul consumo di O₂, sulla tolleranza all’esercizio fisico, sull’efficienza energetica, sulle prestazioni mentali in risposta allo stress, etc. Tra i principali nutraceutici utilizzati come integrato sportivi vanno annoverati:

VITAMINA D

Gli ultimi anni hanno visto un aumento dell’interesse e delle ricerche sulla vitamina D soprattutto in ambito sportivo. Il ruolo maggiormente riconosciuto alla vitamina D, in sinergia con il paratormone (PTH), è quello regolatore dell’omeostasi fosfocalcica, ma negli ultimi anni, grazie a una intensa attività di ricerca, è stata identificata la presenza di recettori per la vitamina D in molti altri distretti corporei, come tessuto muscolare (146, 147), ossa (148, 149), sistema immunitario (150) e sistema cardiovascolare (151). Molte delle nuove funzioni identificate della vitamina D hanno rilevanza per le prestazioni atletiche tant’è che l’integrazione di vitamina D è entrata a far parte della routine quotidiana di molti atleti, spesso anche quando non è stata diagnosticata nessuna carenza. Ottimizzare la funzione muscolare e rimodellamento, mantenimento della salute delle ossa e riduzione al minimo il rischio di infezione è un esempio chiave di come la vitamina D può essere giovare all’atleta.

Per quanto riguarda il tessuto muscolare sono stati evidenziati effetti positivi sul recupero della forza muscolare in seguito ad esercizio intenso (152-154), così come debolezza e dolore muscolare possono essere sintomi di una carenza di questa vitamina (155). Ad oggi non ci sono evidenze che la vitamina D possa avere un ruolo nelle proprietà contrattili e nel produrre forza muscolare negli atleti, anche se è possibile ipotizzare che la carenza di vitamina D abbia un impatto negativo sulla funzione muscolare (156). Influyente anche per il sistema immunitario, uno studio ha osservato che atleti con concentrazione di 25(OH)D inferiori a <30 nmol·l⁻¹ presentavano con più frequenza sintomi di infezioni del tratto respiratorio al contrario di chi aveva concentrazioni superiori a > 120 nmol·l⁻¹ (157). Diverse citochine proinfiammatorie, tra cui IL-6 e TNF-alfa sono elevate dopo l’esercizio, e le elevate concentrazioni delle citochine proinfiammatorie sono state implicate nella sindrome da overtraining (158).

La relazione tra vitamina D e funzione cardiaca rimane altamente controverso. Nonostante la crescita del corpo di prove che dimostrano un legame tra carenza di vitamina D e fattori di rischio cardiovascolare, pochissimi studi hanno esaminato l'associazione tra lo stato di vitamina D con la struttura e la funzione cardiaca in atleti sani (156).

Infine, vari studi hanno osservato che le fratture da stress sono una delle lesioni più comuni negli atleti e che l'integrazione di vitamina D e calcio ha ridotto il numero di questi dolorosi incidenti durante i vari allenamenti (160). Una recente ricerca però non mostra alcuna associazione tra la concentrazione di 25[OH] D e la salute delle ossa in una popolazione atletica etnicamente diversa (161), mettendo in discussione l'uso della concentrazione di 25 [OH] D come misura per prevedere la salute delle ossa nella popolazione di atleti.

È possibile concludere che una carenza di vitamina D può influenzare direttamente o indirettamente le performance degli atleti ma è altrettanto importante che l'integrazione sia sempre personalizzata in quanto concentrazioni superiori a 180 nmol·l⁻¹ di 25 [OH] D possono risultare tossiche e aumentare prodotti del suo catabolismo (156).

CIOCCOLATO

Il cioccolato fondente è ricco di sostanze nutritive che possono influenzare positivamente la salute. È ottenuto dal seme della pianta di cacao, tra le migliori fonti di antiossidanti del pianeta. Uno studio recentemente pubblicato sul Journal of International Society of Sport Nutrition (162) conferma ulteriormente quanto il cioccolato fondente possa avere esiti positivi anche nelle prestazioni sportive. È stato dimostrato che una dieta in grado di aumentare i livelli di ossido nitrico tramite assunzione di nitrati, può ridurre le richieste di ossigeno durante l'esercizio submassimale (163). Berry et al. (164) hanno dimostrato la diminuzione della pressione arteriosa indotta dall'esercizio fisico attraverso il consumo di cacao ricco di flavanoli in soggetti in sovrappeso, e evidenziato che il cioccolato fondente può diminuire il rischio cardiovascolare e migliorare i benefici cardiovascolari dell'esercizio di intensità moderata in individui a rischio. Allgrove et al. (165) e Berry et al. (164) hanno anche suggerito che l'aumento dei livelli di NO portava a un RER (quoziente respiratorio) più basso e miglioramenti di intensità moderata. Col loro studio Rishikesh et al. (162) hanno analizzato il legame tra il consumo di cioccolato fondente e il suo possibile potenziale di ridurre la domanda di ossigeno durante l'esercizio fisico di moderata/elevata intensità. Lo studio ha evidenziato che un consumo quotidiano di 40 g di cioccolato fondente in soggetti ben allenati porta ad un incremento di scambio di gas pari al 21% rispetto al test basale, e del 11% rispetto a chi ha consumato cioccolato bianco. L'esito più eclatante si osserva

sul lavoro all'80% della soglia. Il consumo di cioccolato fondente ha portato gli atleti a coprire una distanza totale del 17% maggiore rispetto al test iniziale. Il 13% in più rispetto a chi ha consumato cioccolato bianco.

Si può concludere che l'ingestione di cioccolato fondente sembra ridurre il costo dell'ossigeno di un esercizio a intensità moderata e può essere un efficace aiuto ergogenico per esercizi di intensità moderata di breve durata. Tuttavia, studi futuri dovranno confermare questo effetto. Infine, un consumo regolare di cioccolato fondente sembra essere associato ad una riduzione dei marcatori di stress ossidativo e ad un aumento della mobilitazione degli acidi grassi liberi dopo l'esercizio (165).

CAFFÈ

Dopo il tè, il caffè è la bevanda più consumata al mondo. In passato, bere caffè era considerata una cattiva abitudine tuttavia nel tempo si sono accumulate numerose evidenze scientifiche a dimostrare che non solo il caffè non fa male (tranne in soggetti con alcune patologie), ma, se consumato in dosi moderate, può addirittura far bene. La sostanza più nota contenuta nel caffè è sicuramente la caffeina ma il caffè contiene anche centinaia di altre molecole biologicamente attive tra cui polisaccaridi, lipidi, composti fenolici (acidi clorogenici, acido caffeico, ferulico e para-cumarico) e minerali (come potassio e magnesio), e la caffeina rende conto solo del 2% del profilo chimico totale del caffè. Alcune di queste sostanze si sono dimostrate capaci di potenziare o contrastare gli effetti della caffeina. Per questo motivo bisogna fare molta attenzione a non confondere l'effetto della caffeina con quello del caffè. Sono numerosi gli studi scientifici condotti sulla prestazione sportiva in associazione al consumo di caffeina che hanno dimostrato l'efficacia dell'ingestione di caffeina per migliorare la prestazione di esercizi di resistenza prolungata (166,167).

Tuttavia, se la caffeina ingerita attraverso il caffè abbia gli stessi effetti è ancora oggetto di dibattito. Tra gli studi attuali, solo due indagini hanno effettivamente usato caffè piuttosto che caffè decaffeinato più caffeina anidra (168,169), con solo uno di questi studi che mostra un effetto ergogenico del caffè (168).

Ciò identifica ulteriormente l'evidenza equivoca che circonda gli effetti sul rendimento del caffè. Gli effetti della caffeina sulle prestazioni di durata sono stati recentemente rivisti in una meta-analisi (170) in cui gli autori hanno concluso che dei 12 studi che hanno valutato l'assunzione di caffeina (1-6 mg CAF / kg di peso corporeo), le prestazioni sono migliorate del ~ 3%. In accordo con la letteratura, Adrian et al. (171) ha rilevato un miglio-



ramento delle prestazioni dopo l'assunzione di caffeina del 4,9% e del 4,5% rispetto al caffè decaffeinato e al placebo, rispettivamente, ed è interessante notare che lo studio ha anche mostrato che il caffè ha migliorato le prestazioni nella stessa misura della caffeina rispetto al caffè decaffeinato e al placebo, rispettivamente al 4,7% e al 4,3%. Pertanto, questo è il primo studio ad oggi per dimostrare che il caffè consumato 1 ora prima dell'esercizio, ad una dose elevata di caffeina (5 mg CAF / kg di peso corporeo), è altrettanto efficace della caffeina nel migliorare le prestazioni degli esercizi di resistenza. Nello stesso studio è emerso che, nonostante il caffè producesse effetti ergogenici simili a quelli della caffeina, le risposte metaboliche non erano identiche; mentre con la caffeina si osservava un significativo aumento di glucosio plasmatico, FA e glicerolo, con il caffè la risposta era. Ciò è probabilmente dovuto ai composti del caffè (172) che inducono effetti sottili sull'antagonismo dei recettori dell'adenosina (meccanismo ritenuto responsabile degli effetti ergogenici) in una varietà di tessuti da esercizio e non. In accordo, Graham et al (169) hanno precedentemente dimostrato che il caffè ha provocato una risposta adrenalinica smorzata rispetto alla caffeina a riposo negli esseri umani. Inoltre, è stato dimostrato che l'acido nicotinic, un estere di acido grasso presente nel caffè noto per inibire la lipolisi, riduce le concentrazioni di FA in pazienti affetti da dislipidemia (173). Si ritiene inoltre che gli acidi clorogenici migliorino l'assorbimento di glucosio a livello del muscolo scheletrico rispetto alla caffeina (174), alterando anche l'antagonismo dei recettori dell'adenosina. Più recentemente, è stato trovato che l'acido caffeico stimola il trasporto del glucosio nel muscolo scheletrico, indipendentemente dall'insulina, quando è accompagnato da un aumento in AMPK in vitro (175). Tuttavia, per lo studio di Adrian non è ancora chiaro il motivo per cui i composti nel caffè sembrano modulare la risposta del metabolita, ma non gli effetti ergogenici del caffè.

BETAINA

La Betaina è una sostanza naturale estratta dalla barbabietola da zucchero (Beta vulgaris), a cui deve il proprio nome, ma è contenuta anche in broccoli, spinaci, cereali e frutti di mare. Consumata da fonti alimentari o attraverso integratori alimentari presenta una biodisponibilità simile. Nota anche come trimetilglicina, la betaina è un noto agente metilante; ciò significa che ha la capacità di cedere gruppi metile (CH₃) a varie sostanze. In virtù di questa attività, la betaina è stata utilizzata con successo nel trattamento dell'omocistinuria e dell'iperomocistinememia, condizioni associate ad un aumentato rischio cardiovascolare (176).

Secondo uno studio condotto dal prof. Thomas Swensen, la betaina aumenta le pre-

stazioni atletiche di quasi il sei per cento, se aggiunto ad una bevanda sportiva (177). L'ipotesi è che, poiché la betaina è un donatore di metile (178), potrebbe teoricamente aumentare i depositi di creatina nella muscolatura e, quindi, migliorare la forza e la potenza nelle performance di breve durata (179). Un'altra valida ipotesi è che la betaina contribuisca al miglioramento della prestazione di sprint agendo come osmolita per mantenere l'idratazione e la funzione delle cellule sotto stress, migliorare la sopravvivenza delle cellule muscolari e la sintesi proteica e mantenere l'attività della miosina ATPasi durante i periodi di stress (180,182).

Jason et al con i risultati del loro studio hanno fornito un supporto all'ipotesi che l'azione della betaina, in soggetti che praticano esercizio fisico, possa migliorare la composizione corporea; si è osservato infatti una riduzione del tessuto adiposo a vantaggio della massa magra (183).

I meccanismi alla base di questi effetti sono poco conosciuti, ma potrebbero coinvolgere la stimolazione della lipolisi e l'inibizione della lipogenesi attraverso l'espressione genica e la successiva attività di proteine lipolitiche / lipogeniche, la stimolazione del rilascio di IGF-1, l'aumento della sintesi di creatina, l'aumento della sintesi proteica tramite iperidratazione intracellulare, nonché effetti psicologici attenuanti le sensazioni di fatica (184).

È importante ricordare però che dosi eccessive di betaina possono provocare disturbi gastrointestinali; dosi che possono essere raggiunte con integrazione di tipo orale.

GINSENG

Il Ginseng è una sostanza che si caratterizza per la ricca presenza di saponine, in particolare di saponine steroidiche e triterpeniche (ginsenosidi). Il nome scientifico del ginseng è Panax, un termine latino che si può tradurre come "rimedio a tutto". Il ginseng è infatti conosciuto soprattutto per le sue proprietà adattogene: ha la capacità di aumentare in modo aspecifico la resistenza, la capacità e le difese dell'organismo, stimolandolo a reagire positivamente a situazioni di stress). Pertanto, è particolarmente indicato per coloro che devono affrontare prove impegnative come delle gare sportive. I maggiori studi sul consumo del ginseng in ambito sportivo riguardano la riduzione della fatica e il miglioramento delle performance. Ad oggi molti di questi studi hanno riportato l'efficacia degli integratori di ginseng sia sulla riduzione della fatica (185, 186) che sul miglioramento della prestazione fisica (187-189), ma da una revisione e da altre analisi della letteratura emerge la necessità di approfondire questa possibile relazione (190, 191). Mentre sono più controversi i risultati



ottenuti tra la relazione del consumo del ginseng ed il miglioramento della performance fisica, lo sono meno quelli legati alla sua influenza sulla capacità di lavoro mentale, che hanno visto un'associazione più che positiva (191). Il panax ginseng inoltre porta notevoli miglioramenti a livello del sistema cardiocircolatorio inducendo la produzione di ossido nitrico nell'endotelio (192). Altra correlazione positiva è sicuramente l'influenza che il ginseng può avere sul sistema immunitario in particolar modo è stato dimostrato che il ginseng riduce la produzione di citochine pro-infiammatorie e, quindi, migliora i sintomi e la progressione degli stati e delle malattie infiammatorie (193). Ulteriori evidenze scientifiche suggeriscono che potrebbe essere utilizzato anche per la sua azione antiossidante (194).

8. NUTRACEUTICI IN GINECOLOGIA

Costantino Di Carlo, Paola Quaresima, Federica Visconti

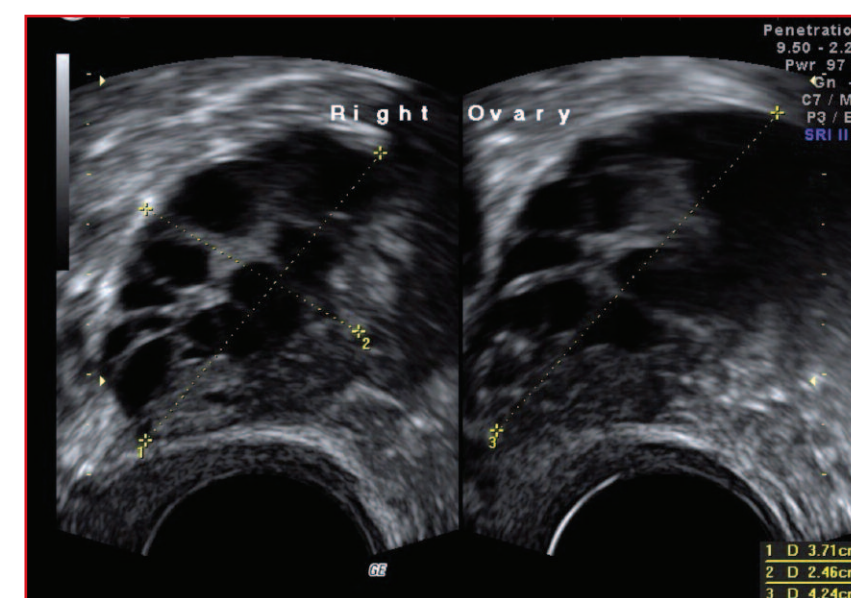
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica - Università di Catanzaro "Magna Graecia"

Molte sono le patologie di competenza ginecologica per le quali è stato proposto l'impiego di nutraceutici. Tuttavia, per motivi di spazio, limiteremo questa discussione alle due tematiche per le quali l'impiego di nutraceutici trova un importante riscontro nella letteratura: la terapia della Sindrome dell'ovaio policistico con l'impiego di inositoli ed il trattamento della sintomatologia vasomotoria in postmenopausa con l'impiego di fitoestrogeni e di cimicifuga racemosa.

GLI INOSITOLI NELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

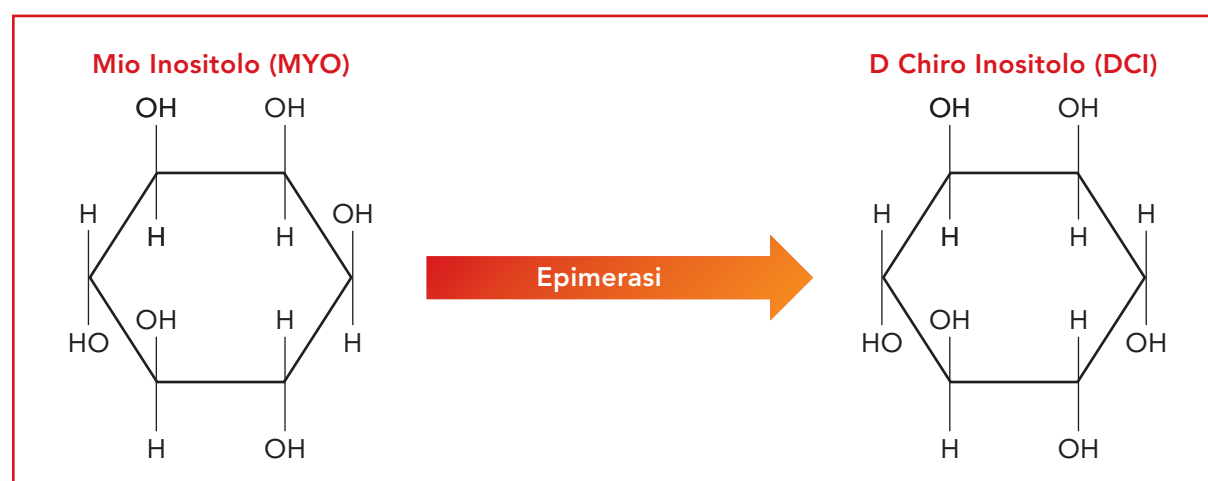
La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è un disordine endocrino che colpisce le donne in età fertile. La sua prevalenza nella popolazione femminile è di circa il 20%. La PCOS è stata definita utilizzando diversi criteri: irregolarità mestruali, iperandrogenismo e morfologia ecografica ovarica policistica (PCOM). La diagnosi si basa sulla presenza di almeno due dei seguenti tre criteri, in assenza di altre cause di iperandrogenismo: anovulazione cronica, iperandrogenismo (clinico o biochimico) e PCOM che viene definita come la presenza di almeno 20 follicoli (da 2 a 9 mm) e/o aumento del volume ovarico oltre i 10 cm³. (195).

Figura 1. Immagine ecografica di ovaio policistico



Nell'eziopatogenesi della PCOS gioca un ruolo fondamentale l'insulino-resistenza (IR). Infatti, l'insulina a livello ovarico determina aumentata sintesi di androgeni e pertanto, in condizione di insulino-resistenza, nella quale una maggiore quantità di insulina è presente in circolo, si verifica una produzione di androgeni ovarici maggiore del normale (196). Migliorare la sensibilità periferica dell'insulina determina una riduzione della produzione di androgeni ovarici. Un possibile approccio nutraceutico nella PCOS è rappresentato dagli inositoli, polioli carbociclici con proprietà insulino-sensibilizzanti. L'inositolo è prodotto in minima parte dal nostro organismo a partire dal glucosio 6 fosfato ed in parte assunto con gli alimenti quali ad esempio cereali e frutta (noci, meloni, arance etc.), seppure scarsamente assorbito. L'inositolo introdotto col cibo o sintetizzato nel nostro organismo dal glucosio-6-fosfato, è dapprima defosforilato e trasformato in mio-inositolo (MYO) e da questo per azione di una epimerasi convertito in d-chiro-inositolo (DCI), (Figura 2).

Figura 2. Conversione di MYO in DCI ad opera di una epimerasi



MYO e DCI costituiscono un sistema molecolare intracellulare di amplificazione del segnale insulinico, attraverso dei secondi messaggeri definiti inositol-fosfoglicani (IPG). Gli IPG sono detti IPG-P quando contengono DCI, mediano l'azione dell'insulina post-prandiale e favoriscono tanto l'ingresso di zucchero nella cellula quanto la sua successiva polimerizzazione a glicogeno; sono invece detti IPG-A quando contengono mio-inositolo, mediano l'azione dell'insulina rilasciata al fine di bilanciare l'azione del glucagone e favorendo unicamente l'ingresso dello zucchero nella cellula. L'efficienza di questo meccanismo dipenderà dunque dalla trasformazione del MYO a DCI, dall'azione della epimerasi e dall'adeguato apporto di inositolo con l'alimentazione. Le pazienti affette da PCOS, presentano insulino-resistenza legata ad un deficit della produzione di DCI da ricondurre ad una ridotta conversione a partire dal mio-inositolo (per deficit dell'epimerasi) e/o ad un suo aumentato catabolismo prima della filtrazione renale.

Queste alterazioni sono state dimostrate per la prima volta nel 1999 (197). In questo studio, durato 6-8 settimane, la somministrazione di 1200 mg di DCI in 22 donne obese con diagnosi di PCOS, riduceva significativamente i livelli di pressione arteriosa, il valore dei trigliceridi e l'insulinemia con un dimezzamento delle concentrazioni di testosterone libero. Inoltre, nel periodo di osservazione l'ovulazione si verificava in 19 donne su 22 nel gruppo trattato e in 6 su 22 nel gruppo che aveva assunto la preparazione placebo. Questi risultati venivano poi confermati anche in donne con diagnosi di PCOS, ma non obese, ricorrendo ad un dosaggio di DCI corrispondente a 600 mg/die (198).

Successivamente, numerosi studi, condotti anche in Italia hanno dimostrato l'efficacia del DCI e del suo precursore MYO, nel trattamento della PCOS.

NUTRACEUTICI IN POST MENOPAUSA

La menopausa, cioè la definitiva cessazione delle mestruazioni, conseguenza dell'esaurimento del patrimonio follicolare, si accompagna ad un crollo dei livelli circolanti di estrogeni. Da questa condizione scaturiscono in breve tempo una serie di sintomi correlati al sistema vasomotorio (vampate di calore, sudorazioni), muscoloscheletrico (dolori articolari) e urogenitale (secchezza vaginale). Nel tempo poi, la carenza di estrogeni interesserà anche le ossa (osteoporosi) e il sistema cardiovascolare (malattie cardiovascolari).

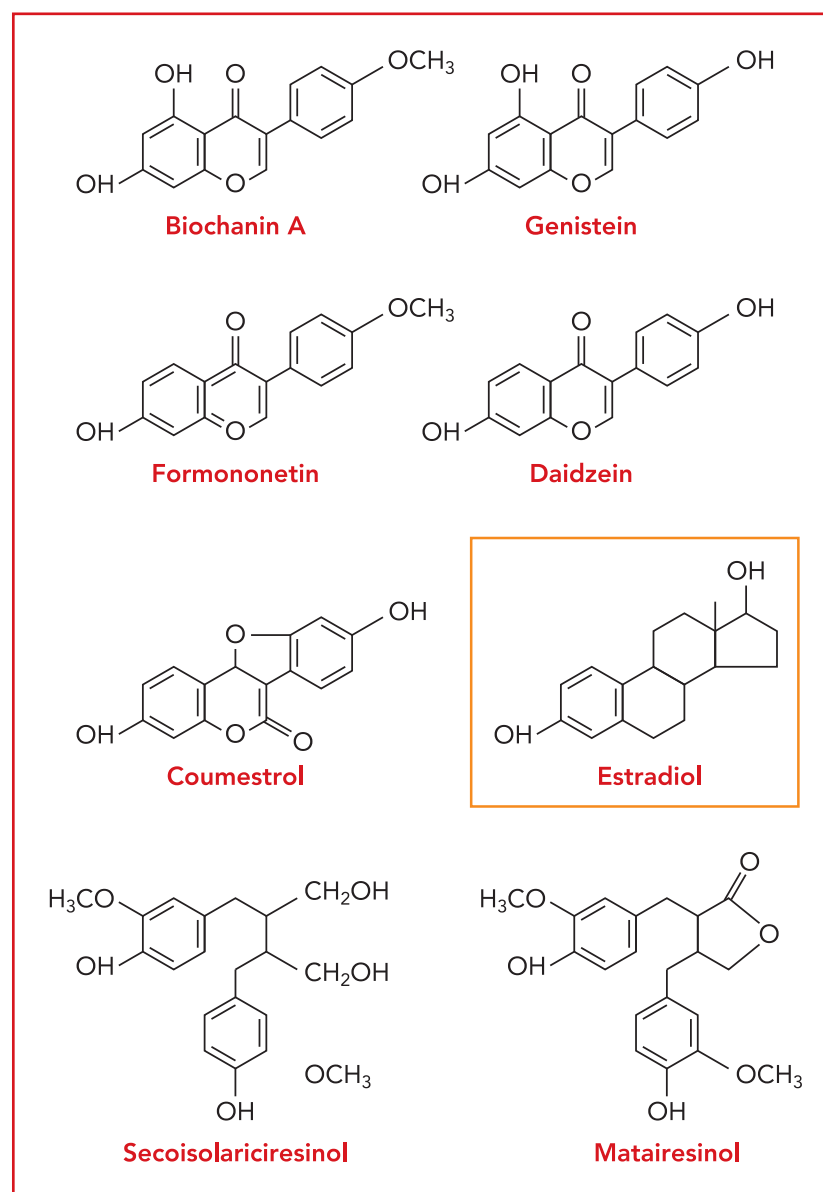
La terapia sostitutiva ormonale, con estrogeni e progestinici, è in grado di contrastare gli effetti del deficit estrogenico ma, come suggeriscono alcuni studi, può accompagnarsi ad un aumento del rischio di tumore della mammella e di eventi trombotici.

Queste considerazioni hanno condotto all'utilizzo di una serie di trattamenti nutraceutici per la terapia dei sintomi e degli effetti a lungo termine della menopausa. Fra questi prodotti, quelli maggiormente studiati in letteratura sono i fitoestrogeni e gli estratti della Cimicifuga Racemosa.

I fitoestrogeni sono composti vegetali estratti da piante che possiedono un'attività simile a quella degli estrogeni. Tuttavia, la loro potenza è notevolmente inferiore rispetto a quella dell'estradiolo. Esistono 3 principali classi di fitoestrogeni: isoflavoni, cumestani e lignani. Gli isoflavoni della soia contengono 12 differenti isoforme divise in 4 classi chimiche: agliconi (daidzeina, genisteina e gliciteina), glucosidi (daidzina, genistina e glicitina), acetilglucosidi (ace-tildaidzina, acetilgenistina e acetilglicitina) e malonilglucosidi (malonil-daidzina, malonilgenistina e malonilglicitina) (Figura 3).

Benché numerosi studi supportino l'efficacia degli isoflavoni di soia nel trattamento della sintomatologia vasomotoria della menopausa, una importante meta-analisi del 2013 confermava l'efficacia di questi composti solo per gli studi in cui veniva impiegata la genisteina a dosi comprese fra i 30 e i 60 mg/die (199). Del tutto recentemente, infine, si è osservato come l'associazione di genisteina con estratto secco di *Angelica Sinensis* e di *Morus Alba* con aggiunta di magnesio e di un particolare probiotico, sia in grado non solo di ridurre la sintomatologia climaterica ma anche di migliorare il profilo di rischio cardiovascolare (200).

Figura 3. Formula dei diversi tipi di fitoestrogeni



La *Cimicifuga racemosa* (CR) è una pianta appartenente al genere delle ranunculacee. I due più comuni estratti da essa ottenuti sono:

- L'estratto isopropanolico (iCR)
- L'estratto etanologico (BNO)

Una recente meta-analisi ha evidenziato che, allorché vengono presi in considerazione solo gli studi effettuati utilizzando l'estratto iCR, la *Cimicifuga Racemosa* risulta in grado di ridurre l'entità della sintomatologia vasomotoria in donne in postmenopausa (201). Il meccanismo d'azione è probabilmente riferibile all'interferenza con i sistemi neurotrasmettitoriali implicati nella genesi delle vampate di calore. Infatti, l'estratto risulta privo di attività estrogenica.

L'estratto iCR soddisfa inoltre i requisiti normativi per i trattamenti a lungo termine, è sicuro sui tessuti estrogeno-sensibili quali: mammella ed endometrio uterino ed è risultato privo di epatotossicità. L'European Medicines Agency (EMA) suggerisce una supplementazione quotidiana con 40 mg di CR suddiviso in 1 o 2 dosi (202).

9. NUTRACEUTICI E STIMOLAZIONE INTELLETTIVA

Marco Bertolotti¹, Giovambattista Desideri², Damiano Rizzoni³

¹Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze

Struttura Complessa di Geriatria

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia – Ospedale Civile di Baggiovara, AOU di Modena

²Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente

UOC Geriatria e Lungodegenza Geriatrica, Università degli Studi dell'Aquila,

PO San Filippo e Nicola di Avezzano

³Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia

Istituto Clinico Città di Brescia, Divisione di Medicina Generale, Brescia

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali

L'utilizzo di sostanze psicoattive allo scopo di aumentare le prestazioni intellettuali sul lavoro e nello studio rappresenta un aspetto comportamentale assai diffuso e meritevole di indagine da parte dei ricercatori. Tale effetto prende il nome di potenziamento farmacologico delle funzioni cognitive (pharmacological cognitive enhancement, PCE). I farmaci impiegati a tale scopo sono svariati, dal modafinil ai β -bloccanti, agli stimolanti illeciti (cocaina, anfetamine e loro derivati), ai cannabinoidi, alle benzodiazepine, all'alcol, e anche all'uso non medico degli psicostimolanti della attenzione, quali il metilfenidato, farmaco utilizzato comunemente nella terapia del **disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività** (ADHD) (203). Come documentato nel Global Drug Survey del 2016, l'utilizzo di tali sostanze è assai diffuso e in aumento progressivo nel tempo, con prevalenze vicine al 50% in Canada e USA per quanto riguarda l'utilizzo di cannabis come PCE, e, negli USA dal 5% al 35% per ogni uso non medico dei PCE.

Vi è peraltro la percezione diffusa che tali effetti di stimolazione intellettuale, specie in concomitanza con esami scolastici o periodi di particolare impegno intellettuale, possa essere ottenuto anche attraverso l'utilizzo di integratori e nutraceutici.

Fra i prodotti presenti sul mercato che, in qualche modo, si propongono come stimolatori intellettuali e come coadiuvanti delle funzioni cognitive e della memoria vi sono i preparati polivitaminici, specie del gruppo B, la fosfatidilserina e l'acido glutammico, talora in combinazione fra loro come, ad esempio, nelle preparazioni commerciali denominate Acutil (es. Acutil Fosforo: Glutamina, Asparagina, Fosforilserina, Vitamina B6; Acutil Lavoro: Piridossina, Riboflavina, Eleuterococco ovvero Ginseng siberiano e Papaya; Acutil Donna: Piridossina, Ferro, Magnesio e Bacopa) o Glutaven (Vitamina B6 e l-glutamina). Da una analisi dei dati disponibili in letteratura, peraltro assai scarsi (soprattutto in termini

di studi su soggetti giovani e sani), non sembra potersi evidenziare alcuna dimostrazione convincente di una attività di tali prodotti sulle funzioni cognitive, sulle capacità mnemoniche o sulle prestazioni scolastiche.

In uno studio del 2016, Kamada Y et al. (204) hanno ipotizzato che un modesto aumento delle transaminasi circolanti, espressione di un danno epatico subclinico in una popolazione di soggetti per ogni altro verso sani, si correli direttamente con i livelli plasmatici di glutammato, e inversamente con cinque indicatori in grado di valutare funzioni legate alla memoria ed alla attenzione (memoria verbale, memoria visuale, memoria generale, attenzione/concentrazione, Wechsler Memory Scale Revised). Inoltre, i livelli circolanti di glutammato erano negativamente correlati con tre degli indici di funzione mnemonica. Tali dati suggerirebbero quindi che una integrazione di glutammato potrebbe addirittura avere un effetto opposto a quanto atteso in termini di prestazioni mnemoniche, anche se lo studio era osservazionale e non prevedeva supplementazioni di aminoacidi. Cionondimeno, il glutammato svolge un ruolo importante in molte funzioni cerebrali fisiologiche, comprese la memoria e l'apprendimento (205), e una supplementazione di glutamina ha aumentato, anche se di poco, le funzioni cognitive durante attività fisica di resistenza in donne affette HIV/AIDS (206).

La fosfatidilserina è un componente delle membrane cellulari e delle guaine nervose mieliniche, ma anche in questo caso mancano dati convincenti circa l'effetto di una supplementazione in termini di apprendimento/memoria. I pochi dati disponibili si limitano a modelli animali, o alla osservazione di modesti effetti di miglioramento della memoria in pazienti con deficit cognitivo moderato o in adulti sani che però presentavano già performance intellettuali inferiori rispetto ai controlli (207). Peraltro, uno studio di intervento non ha mostrato effetti significativi su memoria e apprendimento della supplementazione con fosfatidilserina in soggetti con già in partenza qualche problema mnemonico (208).

Una analisi di ventuno studi di intervento ha evidenziato come la supplementazione con antiossidanti (flavonoidi) può associarsi a benefici in termini di attenzione, memoria operativa e velocità dei processi psicomotori in una popolazione generale (209). Tuttavia, tali evidenze non sono ancora conclusive e altri studi sono necessari a tale riguardo.

Si può perciò ritenere che, ad oggi, non vi siano dimostrazioni convincenti circa l'utilità dell'utilizzo di nutraceutici come stimolanti intellettuali in soggetti normali, e che l'utilizzo di tali integratori in periodi di particolare stress intellettuale, ad esempio in ambito scolastico o lavorativo, non sia confortato da chiare dimostrazioni scientifiche. È pertanto verosimile che i benefici soggettivi riportati aneddoticamente, ad esempio durante esami scolastici di maturità o universitari, sia in gran parte attribuibile ad un effetto placebo.

L'assunzione invece di veri e propri farmaci o sostanze psicoattive in grado di potenziare l'attenzione e le funzioni cognitive (quali i derivanti anfetaminici, la cocaina, il metilfenidato, etc.) rappresenta un utilizzo illegale o al di fuori di una specifica indicazione/prescrizione medica, ed è gravato di tutti i potenziali rischi e problemi connessi con tale utilizzo improprio.

NUTRACEUTICI E PREVENZIONE CEREBROVASCOLARE

Le evidenze scientifiche sull'utilizzo di sostanze nutraceutiche in ambito di prevenzione cerebrovascolare sono relativamente limitate. I "targets" fisiopatologici di queste sostanze sono analoghi a quelli documentati per la farmacologia ufficiale, e riguardano quindi, in prima istanza, il controllo dei principali fattori di rischio: diabete mellito, ipertensione, ipercolesterolemia (210). Alcune evidenze, inoltre, sono state riportate anche per altre sostanze con possibili meccanismi d'azione accessori.

I derivati del riso rosso fermentato (Xuezhikang secondo la terminologia cinese tradizionale) contengono monacolina K, strutturalmente identica alla lovastatina in uso corrente come farmaco ipocolesterolemizzante. Questo prodotto ha mostrato una efficacia significativa nel ridurre gli eventi cardio- e cerebro-vascolari in una popolazione di soggetti anziani cinesi (211). Va sottolineato tuttavia come la popolazione oggetto di studio (soggetti ad elevato rischio, "naïve" per trattamenti ipolipemizzanti) non sia pienamente rappresentativa della casistica di riscontro comune.

Studi osservazionali hanno mostrato un effetto protettivo del consumo di cereali con fibre nei confronti dell'ictus in totale, e dell'ictus emorragico, probabilmente in rapporto ad effetti sul metabolismo glucidico (212).

È stato inoltre proposto un ruolo di prevenzione da parte degli acidi grassi omega-3, acido linolenico e derivati, associato ad una normalizzazione del rapporto omega-3/omega-6 (213). Gli effetti degli acidi grassi omega-3 sembrano essere legati ad una azione protettiva nei confronti della tossicità mediata dal glutammato sul tessuto nervoso. Sono state riportate anche evidenze, da studi osservazionali, sul ruolo del tè (nero e verde) nella prevenzione dell'ictus ischemico (214).

La Tabella 1 riassume alcuni dei prodotti con potenziale efficacia di prevenzione cardio- e cerebrovascolare, documentata in modelli clinici o sperimentali. I meccanismi d'azione postulati sono in larga parte relativi al controllo dei fattori di rischio cardiovascolare classici.

Tabella 1. Nutraceutici e prevenzione cerebrovascolare

PRODOTTO	PRINCIPI ATTIVI	MECCANISMO D'AZIONE
Riso rosso fermentato	Monacolina K	Ipocolesterolemizzante Riduzione rigidità vascolare
Fibre cereali		Insulino-sensibilizzante
Berberina		Ipocolesterolemizzante Insulino-sensibilizzante
Tè nero Tè verde	Polifenoli (Catechine)	Antiossidante
Acidi grassi omega-3	Acido linolenico	Neuroprotettivo
Steroli-stanoli vegetali		Riduzione assorbimento di colesterolo
Lactotripeptidi		Riduzione pressione arteriosa
Citrus Depressa	Nobiletina	Antiossidante
Policosanolo		Ipocolesterolemizzante Antiaggregante
Aglio	Allicina	Ipocolesterolemizzante Riduzione pressione arteriosa
Cacao	Flavonoidi	Antiossidante Insulino-sensibilizzante Miglioramento funzione endoteliale

NUTRACEUTICI E DEFICIT COGNITIVI NELL'ANZIANO

L'uso di sostanze nutraceutiche è stato proposto anche nel trattamento di disturbi cognitivi e demenze, incluso il Morbo di Alzheimer (215). Innanzitutto, va ricordato come alcune modificazioni della dieta (alimentazione ricca in frutta, verdura, pesce) possano ridurre l'incidenza di malattie neurodegenerative. Un modello naturale con queste proprietà è rappresentato dalla dieta Mediterranea, che associa ai principi nutrizionali accennati l'olio d'oliva e una moderata assunzione di vino (216). È verosimile che gli effetti protettivi delle modificazioni alimentari, così come dei prodotti nutraceutici in senso stretto, siano in parte correlati agli effetti sui fattori di rischio cardio- e cerebrovascolari classici, ricordati in precedenza. In aggiunta a questi, sembrano essere presenti alcuni meccanismi più specifici di neuro protezione.

Gli studi sulle vitamine hanno fornito risultati controversi. In una meta-analisi eseguita su pazienti con demenza di Alzheimer non è stato osservato alcun effetto positivo con la supplementazione con vitamine del gruppo B, mentre i pazienti con deficit cognitivo moderato presentavano un assai modesto beneficio sulle funzioni mnemoniche ma non su

quelle cognitive (217). Il mancato effetto protettivo di una supplementazione vitaminica è stato confermato in una popolazione di anziani senza ancora deficit cognitivi. In particolare, in tali soggetti le funzioni mnemoniche non hanno presentato miglioramenti significativi rispetto ai controlli (218). Studi sui livelli plasmatici di Vitamina E sembrerebbero confermare effetti protettivi sulle performances cognitive in virtù dei suoi effetti antiossidanti e antiinfiammatori, anche se gli studi di intervento non sono in grado di confermare il dato, prevalentemente per problemi di ordine metodologico. Anche i dati sulla vitamina C non sono univoci; le evidenze in letteratura sembrano confermare un ruolo significativo del deficit di vitamina C nella patogenesi della malattia, attraverso una maggior deposizione di amiloide, come documentato in modello animale, ma è dubbio se la supplementazione di acido ascorbico ad una dieta equilibrata possa fornire benefici aggiuntivi (219).

Studi epidemiologici ed evidenze sperimentali nell'animale hanno suggerito la presenza di effetti protettivi sulle funzioni cognitive da parte degli acidi grassi omega-3, in virtù della loro azione membrano protettiva e sul "signalling" cellulare. Anche in questo caso, le evidenze da studi prospettici di intervento non sono dirimenti, anche se non si possono escludere effetti benefici soprattutto in sottopopolazioni di pazienti portatori del genotipo ϵ -4. Diversi studi sono stati condotti sugli effetti di flavonoidi sulle funzioni cognitive (220-222). Questi composti includono flavanoli (che comprendono i derivati delle catechine presenti nel tè e nel cacao), flavonoli (quali la quercetina), flavoni, isoflavoni, antocianidine. Mentre c'è accordo generale sulla assoluta sicurezza di questi composti, le evidenze di efficacia sull'aspetto cognitivo sono incoraggianti ma necessitano di conferme. Dati incoraggianti su alcuni indici clinici e strumentali sono stati ottenuti con palmitoiletanolamide, un composto endogeno con azione sui recettori per endocannabinoidi e sui PPAR per cui sarebbe descritto un effetto di protezione sul tessuto gliale.

Derivati della colina, quali la colina alfoscerato, hanno mostrato risultati clinicamente significativi sulla malattia di Alzheimer in associazione con donepezil, un farmaco di uso corrente per la terapia delle demenze (223). Alcune evidenze suggeriscono un effetto favorevole della caffeina sulle performance cognitive nel breve termine, probabilmente in ragione di un certo effetto analettico, mentre meno definite sono le evidenze nel lungo termine (224).

In conclusione, le evidenze provenienti da studi prospettici controllati con nutraceutici sono in linea generale limitate per quanto riguarda l'efficacia sulle funzioni cognitive, ma sono estremamente rassicuranti sul versante della sicurezza. È possibile che risultati migliori si possano ottenere in popolazioni selezionate di soggetti, e utilizzando combinazioni di sostanze con meccanismi d'azione complementari. È inoltre evidente come sia lecito attendersi migliori benefici nelle fasi precoci del deterioramento cognitivo.

BIBLIOGRAFIA

1. DeFelice SL (1995). The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. Trends Food Sci Technol 6: 59–61.
2. Colonna S, Fulk G, Marangoni F (2013). The food for the health. In: The health foods, Springer edn. Milan: Italy, pp. 211–220.
3. Zeisel SH (1999). Regulation of “nutraceuticals”. Science 285: 1853–1855.
4. Merriam-Webster Online Dictionary (2014). Merriam-Webster Inc., P.O. Box 281, Springfield, MA 01102, United States.
5. Santini A, Novellino E (2017). Nutraceuticals in hypercholesterolaemia: an overview. Br J Pharmacol. 174:1450-1463.
6. Santini A (2014). Nutraceuticals: An Healthy Bet for the Future. J Food Res 3: 1–2.
7. Catapano AL. et al (2016). 016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 253:281-344.
8. Barrios V. et al (2017) A nutraceutical approach (Armolidip Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. Atheroscler Suppl. 24:1-15.
9. Zannard F et al. (2012). Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations—challenges and opportunities for practical implementation: highlights of a CardioVascular Clinical Trialists (CVCT) Workshop of the ESC Working Group on CardioVascular Pharmacology and Drug Therapy. Eur J Prev Cardiol.19:1454-64.
10. Sirtori CR et al. (2015). Nutraceuticals for blood pressure control. Ann Med. 47: 447-56.
11. Borghi C et al. (2017). Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. Br J Clin Pharmacol. 83:163-17
12. Carrizzo A et al (2016). Morus alba extract modulates blood pressure homeostasis through eNOS signaling. Mol Nutr Food Res.; 60:2304-2311
13. Pandey KB et al. (2009) Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxid Med Cell Longev. 2:270-278.
14. Matsui et al. (2001). alpha-Glucosidase inhibitory action of natural acylated anthocyanins. 2. alpha-Glucosidase inhibition by isolated acylated anthocyanins. J Agric Food Chem. 49:1952-6.

15. Tesfaye S. et al. (2013) Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*. 36:2456-65.
16. Aoi et al. (2006). Exercise and functional foods. *Nutr J*. 5; 5:15.
17. Williams, B, Mancia, G, Spiering, W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*: 2018; 36: 1953–2041.
18. Houston M Nutrition and nutraceutical supplements for the treatment of hypertension: part I. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; 15:752–757.
19. Houston M. Nutrition and nutraceutical supplements for the treatment of hypertension: part II. *J Clin Hypertens* 2013; 15:845–851
20. Trimarco V, Cimmino CS, Santoro M, et al. Nutraceuticals for blood pressure control in patients with high-normal or grade 1 hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012; 19:117–22.
21. Ludovici V, Barthelmes J, Nägele MP et al. Cocoa, Blood Pressure, and Vascular Function. *Front. Nutr*. 2017, 4, 36.
22. Cicero AFG, Colletti A Handbook of Nutraceuticals for Clinical Use. Cham, Switzerland. Springer 2018
23. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG et al. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. *Pharmacol Res* 2018, 134, 51-60. 2.
24. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellesse AA. 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.
25. Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot* 1979; 32: 852-854.
26. Liu J, Zhang J, Shi Y, Grimsgaard S, Alraek T, Fonnebo V. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med* 2006; 1: 4.
27. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 830-9.
28. Lau CW, Yao XQ, Chen ZY, Ko WH, Huang Y. Cardiovascular actions of berberine. *Cardiovasc Drug Rev* 2001; 19: 234-44.

29. Mannarino E, Pirro M, Cortese C, Lupattelli G, Siepi D, Mezzetti A, Bertolini S, Parillo M, Fellin R, Pujia A, Averna M, Nicolle C, Notarbartolo A. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: a multicenter Italian study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 84-90.
30. Goldberg AC, Ostlund RE Jr., Bateman JH, Schimmoeller L, McPherson TB, Spilburg CA. Effect of plant stanol tablets on lowdensity lipoprotein cholesterol lowering in patients on statin drugs. *Am J Cardiol* 2006; 97: 376-379.
31. Barbagallo CM, Cefalù AB, Noto D, Averna MR. Role of Nutraceuticals in Hypolipidemic Therapy. *Front Cardiovasc Med* 2015, 2, 22.
32. Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V, Simental-Mendía LE, Bagaglia F, Mannarino E, Sahebkar A. 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.
33. Bianconi V, Mannarino MR, Sahebkar A, Cosentino T, Pirro M. Cholesterol-Lowering Nutraceuticals Affecting Vascular Function and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep* 2018, 20, 53.12. 2016.
34. EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2147-55.
35. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes 2017. *J Diabetes*. 2017;9(4):320–4.
36. DeVries, J.W. The definition of dietary fibre. *Cereal Foods World* 2001, 46, 112–129.
37. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004; 14: 373-394.
38. Giacco R, Parillo M., Rivellesse AA, et al. Long-Term treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1461-1466.
39. Giacco R, Costabile G, Riccardi G. Metabolic effects of dietary carbohydrates: The importance of food digestion. *Food Research International*. 2016; 88: 336-341.
40. McRorie, J.W., Jr. Evidence-based approach to fiber supplements and clinically meaningful health benefits, part 1: What to look for and how to recommend an effective fiber therapy. *Nutr. Today* 2015, 50, 82–89.
41. Bjorck I, Ostman E, Kristensen M, et al. Trends in Food Science & Technology. 2012; 25: 87e100.

42. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Arcella D, Turrini A, Leclercq C; INRAN-SCAI 2005-6 Study Group. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06-part 1: nutrient intakes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011; 21:922-932.
43. Cust AE, Skilton MR, van Bakel MM, Halkjaer J, Olsen A, Agnoli C et al. Total dietary carbohydrate, sugar, starch and fibre intakes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Clin Nutr*, 2009; 63: S37-S60.
44. Thompson SV, Hannon BA, An R, Holscher HD. Effects of isolated soluble fiber supplementation on body weight, glycemia, and insulinemia in adults with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2017; 106:1514–28.
45. Abutair AS, Naser IA, Hamed AT. The Effect of Soluble Fiber Supplementation on Metabolic Syndrome Profile among Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *Clin Nutr Res*. 2018 Jan;7(1):31-39.
46. Gibb RD, McRorie JV, Russell DA, Hasselblad V, D'Alessio DA. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2015; 102:1604–14.
47. de Carvalho CM, de Paula TP, Viana LV, Machado VMT, de Almeida JC, Azevedo MZ. Plasma glucose and insulin responses after consumption of breakfasts with different sources of soluble fiber in type 2 diabetes patients: a randomized crossover clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2017; 106:1238–45.
48. Zhang YB, Chen WH, Guo JJ, Fu ZH, Yi C, Zhang M, Na XL. Soy isoflavone supplementation could reduce body weight and improve glucose metabolism in non-Asian postmenopausal women: A meta-analysis. *Nutrition* 2013; 29:8–14.
49. Bozzetto L, Annuzzi G, Pacini G, et al. Polyphenol-rich diets improve glucose metabolism in people at high cardiometabolic risk: a controlled randomised intervention trial. *Diabetologia*. 2015; 58: 1551-1560.
50. Annuzzi G, Bozzetto L, Costabile G, et al. Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99: 463-471.
51. Vitale M, Vaccaro O, Masulli M, Bonora E, Del Prato S, Giorda CB, Nicolucci A, Squatrito S, Auciello S, Babini AC, Bani L, Buzzetti R, Cannarsa E, Cignarelli M, Cigolini M, Clemente G, Cocozza S, Corsi L, D'Angelo F, Dall'Aglio E, Di Cianni G, Fontana L, Gregori G, Grioni S, Giordano C, Iannarelli R, Iovine C, Lapolla A, Lauro D, Laviola L, Mazzucchelli C, Signorini S, Tonutti L, Trevisan R, Zamboni C, Riccardi G, Rivellese AA; TOSCA.IT Study Group. Polyphenol intake and cardiovascular risk factors in a population with type 2 diabetes: The TOSCA.IT study. *Clin Nutr*. 2017 Dec;36(6):1686-1692.



52. Zheng XX, Xu YL, Li SH, Hui R, Wu YJ, Huang XH. Effects of green tea catechins with or without caffeine on glycemic control in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:750–762.
53. Hooper L, Kay C, Abdelhamid A, Kroon PA, Cohn JS, Rimm EB, Cassidy A. Effects of chocolate, cocoa, and flavan-3-ols on cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2012 Mar;95(3):740-51.
54. Fang K, Dong H, Wang D, Gong J, Huang W, Lu F. Soy isoflavones and glucose metabolism in menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Nutr Food Res* 2016 Jul;60(7):1602-14.
55. De Bock M, Derraik JG, Brennan CM, Biggs JB, Morgan PE, Hodgkinson SC, Hofman PL, Cutfield WS. Olive (*olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS ONE* 2013, 8, e57622.
56. Wainstein J, Ganz T, Boaz M, Bar Dayan Y, Dolev E, Kerem Z, Madar Z. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *J Med Food* 2012; 15:605–610.
57. Liu K, Zhou R, Wang B, Mi MT. Effect of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014 Jun;99(6):1510-9.
58. Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberina. *Phytother Res*, 2008; 22:999-1012.
59. Pirillo A, Catapano AL. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies. *Atherosclerosis* 2015; 243:449-461.
60. Trimarco V, Battistoni A, Tocci G, Coluccia R, Manzi MV, Izzo R, Volpe M. Single blind, multicentre, randomized, controlled trial testing the effects of a novel nutraceutical compound on plasma lipid and cardiovascular risk factors: Results of the interim analysis. *NMCD* 2017; 27:850-857.
61. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Aug 30. pii: S2213-8587(18)30154-2. doi:10.1016/S2213-8587(18)30154-2.
62. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013 Oct;3(3):208-220. doi: 10.1159/000355405.
63. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, Punzi L, Borghi C. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(9):1295-306.



64. Cicero AFG, Colletti A, Bellentani S. Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. *Nutrients*. 2018;10(9). pii: E1153. doi: 10.3390/nu10091153.
65. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Angelico F. The role of nutraceuticals for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Jan;83(1):88-95.
66. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasso F. Milk thistle in liver diseases: Past, present, future. *Phytother. Res*. 2010, 24, 1423–1432.
67. Li J, Cordero P, Nguyen V, Oben JA. The role of vitamins in the pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Integr. Med. Insights* 2016, 11, 19–25.
68. Ambati RR, Phang SM, Ravi S, Aswathanarayana RG. Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—A review. *Mar. Drugs* 2014, 12, 128–152.
69. Farsi F, Mohammadshahi M, Alavinejad P, Rezazadeh A, Zarei M, Engali KA. Functions of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Enzymes, Markers of systemic inflammation, and adipokines in patients affected by Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J. Am. Coll. Nutr*. 2016, 35, 346–353.
70. Keane JT, Elangovan H, Stokes RA, Gunton JE. Vitamin D and the liver-correlation or cause? *Nutrients* 2018, 10, 496.
71. Mazzone G, Morisco C, Lembo V, D'Argenio G, D'Armiento M, Rossi A, Giudice CD, Trimarco B, Caporaso N, Morisco F Dietary supplementation of vitamin D prevents the development of western diet-induced metabolic, hepatic and cardiovascular abnormalities in rats. *United European Gastroenterol J*. 2018;6 :1056-1064.
72. He XX, Wu XL, Chen RP, Chen C, Liu XG, Wu BJ, Huang ZM. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2016, 11, e0162368.
73. Wei X, Wang C, Hao S, Song H, Yang L. The therapeutic effect of berberine in the treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A meta-analysis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med*. 2016, 3593951.
74. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendía LE, Sahebkar A. Curcumin lowers serum lipids and uric acid in subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A randomized controlled trial. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2016, 68, 223–229.
75. Aller R, De Luis DA, Izaola O, Conde R, Gonzalez Sagrado M, Primo D, De La Fuente B, Gonzalez J. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: A double blind randomized clinical trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2011, 15, 1090–1095.

76. Stein HB, Hasan A, Fox IH. Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of mega-vitamin therapy. *Ann Intern Med*. Apr; 1976 84(4):385–8.
77. Berger L, Gerson CD, Yu TF. The effect of ascorbic acid on uric acid excretion with a commentary on the renal handling of ascorbic acid. *Am J Med*. 1977 62(1):71–6.
78. Juraschek SP, Miller ER III, Gelber AC, MD. Effect of Oral Vitamin C Supplementation on Serum Uric Acid: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(9): 1295–1306.
79. Huang T, Li K, Asimi S et al. Effect of vitamin B-12 and n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma homocysteine, ferritin, C-reactive protein, and other cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24(3):403-411.
80. Xie DX, Xiong YL, Zeng C, et al. Association between low dietary zinc and hyperuricaemia in middle-aged and older males in China: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5(10): e008637.doi: 10.1136/bmjopen-2015-008637
81. Kubomura D, Yamada M, Masui A. Tuna extract reduces serum uric acid in gout-free subjects with insignificantly high serum uric acid: A randomized controlled trial. *Biomed Rep*. 2016; 5(2): 254–258.
82. Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, et al. Short-Term Effects of a Combined Nutraceutical on Lipid Level, Fatty Liver Biomarkers, Hemodynamic Parameters, and Estimated Cardiovascular Disease Risk: A Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Adv Ther*. 2017;34(8):1966-1975.
83. Rozza F, Trimarco V, Izzo R, et al. Effects of a Novel Fixed Combination of Nutraceuticals on Serum Uric Acid Concentrations and the Lipid Profile in Asymptomatic Hyperuricemic Patients: Results from the PICONZ-UA Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Dec;23(4):381-386.
84. Jung ME, Seong PN, Kim MH, et al. Effect of green tea extract microencapsulation on hypertriglyceridemia and cardiovascular tissues in high fructose-fed rats. *Nutr Res Pract*, 2013. 7(5): p. 366-72.
85. Jang YJ, Kim J, Shim J, et al. Kaempferol attenuates 4-hydroxynonenal-induced apoptosis in PC12 cells by directly inhibiting NADPH oxidase. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011. 337(3): p. 747-54.
86. Yoshida M, Sawa J, Hozumi T, Mimoto H, Ishida Y, Kazumi T, et al. Effects of long-term high-fiber diet on macrovascular changes and lipid and glucose levels in STZ-induced diabetic SD rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991; 13:147–52.
87. Aoki S, KojiKawata A, Muramatsu D, Uchiyama H, Okabe M, Ikesue M, et al. Oral administration of the β -glucan produced by *Aureobasidium pullulans* ameliorates development of atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *J Funct Foods*. 2015; 18:22–7.

88. Cosola C, De Angelis M, Rocchetti MT, Montemurno E, Maranzano V, Dalfino G, et al. Beta-glucans supplementation associates with reduction in P-cresyl sulfate levels and improved endothelial vascular reactivity in healthy individuals. *PLoS One*. 2017;12: e0169635.
89. Tabesh F, Sanei H, Jahangiri M, Momenizadeh A, Tabesh E, Pourmohammadi K, et al. The effects of beta-glucan rich oat bread on serum nitric oxide and vascular endothelial function in patients with hypercholesterolemia. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:481904.
90. Momenizadeh A, Heidari R, Sadeghi M, Tabesh F, Ekramzadeh M, Haghighatian Z, et al. Effects of oat and wheat bread consumption on lipid profile, blood sugar, and endothelial function in hypercholesterolemic patients: a randomized controlled clinical trial. *ARYA Atheroscler*. 2014; 10:259–65.
91. Thazhath SS, Wu T, Bound MJ, Checklin HL, Jones KL, Willoughby S, et al. Changes in meal composition and duration affect postprandial endothelial function in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307: G1191–7.
92. Pal S, Khossousi A, Binns C, Dhaliwal S, Radavelli-Bagatini S. The effects of 12-week psyllium fibre supplementation or healthy diet on blood pressure and arterial stiffness in overweight and obese individuals. *Br J Nutr*. 2012; 107:725–34.
93. Wu H, Dwyer KM, Fan Z, Shircore A, Fan J, Dwyer JH. Dietary fiber and progression of atherosclerosis: the Los Angeles Atherosclerosis Study. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78:1085–91.
94. Cerda JJ, Normann SJ, Sullivan MP, Burgin CW, Robbins FL, Vathada S, et al. Inhibition of atherosclerosis by dietary pectin in microswine with sustained hypercholesterolemia. *Circulation*. 1994; 89:1247–53.
95. Moreno Franco B, León Latre M, Andrés Esteban EM, Ordovás JM, Casasnovas JA, Peñalvo JL. Soluble and insoluble dietary fibre intake and risk factors for metabolic syndrome and cardiovascular disease in middle-aged adults: the AWHs cohort. *Nutr Hosp*. 2014; 30:1279–88.
96. Buil-Cosiales P, Martinez-Gonzalez MA, Ruiz-Canela M, Díez-Espino J, García-Arellano A, Toledo E. Consumption of fruit or fiber-fruit decreases the risk of cardiovascular disease in a Mediterranean young cohort. *Nutrients*. 2017; 9:295.
97. McRae MP. Dietary fiber is beneficial for the prevention of cardiovascular disease: an umbrella review of meta-analyses. *J Chiropr Med*. 2017; 16:289–99.
98. Threapleton DE1, Greenwood DC, Evans CE, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347: f68-79.



99. Athyros VG, Kakafika AI, Papageorgiou AA, Tziomalos K, Peletidou A, Vosikis C, et al. Effect of a plant stanol ester-containing spread, placebo spread, or Mediterranean diet on estimated cardiovascular risk and lipid, inflammatory and haemostatic factors. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21:213–21.
100. Othman RA, Moghadasian MH. Beyond cholesterol-lowering effects of plant sterols: clinical and experimental evidence of anti-inflammatory properties. *Nutr Rev*. 2011; 69:371–82. 22.
101. Ras RT, Fuchs D, Koppenol WP, Garczarek U, Greyling A, Keicher C, et al. The effect of a low-fat spread with added plant sterols on vascular function markers: results of the Investigating Vascular Function Effects of Plant Sterols (INVEST) study. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101:733–41.
102. Gylling H, Halonen J, Lindholm H, Kontinen J, Simonen P, Nissinen MJ, et al. The effects of plant stanol ester consumption on arterial stiffness and endothelial function in adults: a randomised controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013; 13:50.
103. Hallikainen M, Lyyra-Laitinen T, Laitinen T, Agren JJ, Pihlajamäki J, Rauramaa R, et al. Endothelial function in hypercholesterolemic subjects: effects of plant stanol and sterol esters. *Atherosclerosis*. 2006; 188:425–32.
104. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26:343–51.
105. Horenstein RB, Mitchell BD, Post WS, Lütjohann D, von Bergmann K, Ryan KA, et al. The ABCG8 G574R variant, serum plant sterol levels, and cardiovascular disease risk in the Old Order Amish. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33:413–9.
106. Ras RT van der Schouw YT, Trautwein EA, Sioen I, Dalmeijer GW, Zock PL, et al. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-the Netherlands (EPIC-NL) population. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22:1067–75.
107. Klingberg S, Ellegård L, Johansson I, Jansson JH, Hallmans G, Winkvist A. Dietary intake of naturally occurring plant sterols is related to a lower risk of a first myocardial infarction in men but not in women in northern Sweden. *J Nutr*. 2013; 143:1630–5.
108. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014; 232:346–60.
109. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017; 75:731–67.



110. Shishikura Y, Khokhar S, Murray BS. Effects of tea polyphenols on emulsification of olive oil in a small intestine model system. *J Agric Food Chem*. 2006; 54:1906–13.
111. Babu PV, Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr Med Chem*. 2008; 15:1840–50.
112. Bozena Sosnowska, Peter Penson, and Maciej Banac. The role of nutraceuticals in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017 Apr; 7(Suppl 1): S21–S31.
113. Onakpoya I, Spencer E, Heneghan C, Thompson M. The effect of green tea on blood pressure and lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014; 24:823–36.
114. Park CS, Kim W, Woo JS, Ha SJ, Kang WY, Hwang SH, et al. Green tea consumption improves endothelial function but not circulating endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Int J Cardiol*. 2010;145(2):261.
115. Lin QF, Qiu CS, Wang SL, Huang LF, Chen ZY, Chen Y, et al. Cross-sectional study of the relationship between habitual tea consumption and arterial stiffness. *J Am Coll Nutr*. 2016; 35:354–61.
116. Grassi D, Necozione S, Lippi C, Croce G, Valeri L, Pasqualetti P, et al. Cocoa reduces blood pressure and insulin resistance and improves endothelium-dependent vasodilation in hypertensives. *Hypertension*. 2005; 46:398–405.
117. Grassi D, Desideri G, Necozione S, di Giosia P, Barnabei R, Allegaert L, et al. Cocoa consumption dose-dependently improves flow-mediated dilation and arterial stiffness decreasing blood pressure in healthy individuals. *Hypertens*. 2015; 33:294–303.
118. Recio-Rodríguez JI, Gómez-Marcos MA, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Rodríguez-Sánchez E, García-Ortiz L, et al. Cocoa intake and arterial stiffness in subjects with cardiovascular risk factors. *Nutr J*. 2012; 11:8.
119. Ding S, Jiang J, Yu P, Zhang G, Zhang G, Liu X. Green tea polyphenol treatment attenuates atherosclerosis in high-fat diet-fed apolipoprotein E-knockout mice via alleviating dyslipidemia and up-regulating autophagy. *PLoS One*. 2017;12: e0181666.
120. Kurosawa T, Itoh F, Nozaki A, Nakano Y, Katsuda S, Osakabe N, et al. Suppressive effect of cocoa powder on atherosclerosis in Kurosawa and Kusanagi-hypercholesterolemic rabbits. *J Atheroscler Thromb*. 2005; 12:20–8.
121. Buijsse B, Feskens EJ, Kok FJ, Kromhout D. Cocoa intake, blood pressure, and cardiovascular mortality: the Zutphen Elderly Study. *Arch Intern Med*. 2006; 166:411–7.
122. Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol*. 2006; 11:217–25.

123. Jackson R.L., Greiwe J.S., Schwen R.J. Emerging evidence of the health benefits of S-equol, an estrogen receptor β -agonist. *Nutr. Rev*. 2011; 69:432–448. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00400. x.
124. Colacurci N., Chiantera A., Fornaro F., de Novellis V., Manzella D., Arciello A., Chiantera V., Improta L., Paolisso G. Effects of soy isoflavones on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2005; 12:299–307. doi: 10.1097/01. GME.0000147017.23173.5B.
125. Yan Z, Zhang X, Li C, Jiao S, Dong W. Association between consumption of soy and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24:735–47.
126. Lou D, Li Y, Yan G, Bu J, Wang H. Soy consumption with risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Neuroepidemiology*. 2016; 46:242–52.
127. Xu B, Cheng W, Lu X. The effect of Xuezhikang on oxidation of low-density lipoproteins in vitro. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 1999; 38:520–2.
128. Liu L, Zhao SP, Cheng YC, Li YL. Xuezhikang decreases serum lipoprotein(a) and C-reactive protein concentrations in patients with coronary heart disease. *Clin Chem*. 2003; 49:1347–52.
129. Lin CP, Chen YH, Chen JW, Leu HB, Liu TZ, Liu PL, et al. Cholestin (*Monascus purpureus* rice) inhibits homocysteine-induced reactive oxygen species generation, nuclear factor-kappaB activation, and vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells. *J Biomed Sci*. 2008; 15:183–96.
130. Hsieh YL, Yeh YH, Lee YT, Huang CY. Protective effects of cholestin on ethanol induced oxidative stress in rats. *J Sci Food Agric*. 2015; 95:799–808.
131. Cicero AF, Derosa G, Parini A, Maffioli P, D’Addato S, Reggi 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*.
132. Zhao SP, Liu L, Cheng YC, Shishehbor MH, Liu MH, Peng DQ, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 2004; 110:915–20.
133. Zheng J, Xiao T, Ye P, Miao D, WH. Xuezhikang reduced arterial stiffness in patients with essential hypertension: a preliminary study. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50–e6363.
134. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008; 101:1689–93.

135. Xu MG, Wang JM, Chen L, Wang Y, Yang Z, Tao J. Berberine-induced mobilization of circulating endothelial progenitor cells improves human small artery elasticity. *J Hum Hypertens*. 2008; 22:389–93.
136. Cheng F, Wang Y, Li J, Su C, Wu F, Xia WH, et al. Berberine improves endothelial function by reducing endothelial microparticles-mediated oxidative stress in humans. *Int J Cardiol*. 2013; 167:936–42.
137. Li Y, Wang P, Chai MJ, Yang F, Li HS, Zhao J, et al. Effects of berberine on serum inflammatory factors and carotid atherosclerotic plaques in patients with acute cerebral ischemic stroke. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2016; 41:4066–71.
138. Parsamanesh N, Moossavi M, Bahrami A, Butler AE, Sahebkar A. Therapeutic potential of curcumin in diabetic complications. *Pharmacol Res*. 2018 Sep 13. pii: S1043-6618(18)30778-3.
139. Karimian MS, Pirro M, Johnston TP, Majeed M, Sahebkar A. Curcumin and endothelial function: evidence and mechanisms of protective effects. *Curr Pharm Des*. 2017; 23:2462–73.
140. Campbell MS, Fleenor BS. The emerging role of curcumin for improving vascular dysfunction: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017;29(Jun):1–10.
141. Santos-Parker JR, Strahler TR, Bassett CJ, Bispham NZ, Chonchol MB, Seals DR. Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. *Aging (Albany NY)*. 2017; 9:187–208. In this interventional study, a 12-week oral supplementation with curcumin improved resistance artery endothelial function by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress.
142. Oliver JM, Stoner L, Rowlands DS, Caldwell AR, Sanders E, Kreutzer A, et al. Novel form of curcumin improves endothelial function in young, healthy individuals: a double-blind placebo-controlled study. *J Nutr Metab*. 2016; 2016:1089653.
143. Cicero AF, Morbini M, Rosticci M, D'Addato S, Grandi E, Borghi C. Middle-term dietary supplementation with red yeast rice plus coenzyme Q10 improves lipid pattern, endothelial reactivity and arterial stiffness in moderately hypercholesterolemic subjects. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68:213–9.
144. Pirro M, Mannarino MR, Ministrini S, Fallarino F, Lupattelli G, Bianconi V, 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.
145. Cicero AF, Colletti A, Rosticci M, Grandi E, Borghi C. Efficacy and tolerability of a combined lipid-lowering nutraceutical on cholesterolemia, hs-CRP level and endothelial function in moderately hypercholesterolemic subjects. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016; 30:593–8.



146. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, et al. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev*. 2013; 34:33–83.
147. Girgis CM, Mokbel N, Cha KM, et al. The vitamin D receptor (VDR) is expressed in skeletal muscle of male mice and modulates 25-hydroxyvitamin D (25OHD) uptake in myofibers. *Endocrinology*. 2014; 155:3227–37.
148. Ebeling PR. Vitamin D and bone health: epidemiologic studies. *Bonekey Rep*. 2014; 3:511.
149. Zarei A, Morovat A, Javaid K, et al. Vitamin D receptor expression in human bone tissue and dose dependent activation in resorbing osteoclasts. *Bone Res*. 2016; 4:16030.
150. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, et al. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol*. 2014; 5:151.
151. Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, Milani RV, et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation*. 2013; 128:2404–6.
152. Owens DJ, Sharples AP, Polydorou I, et al. A systems-based investigation into vitamin D and skeletal muscle repair, regeneration and hypertrophy. *Am J Physiol*. 2015;309: E1019–31.
153. Barker T, Henriksen VT, Martins TB, et al. Higher serum 25-hydroxyvitamin D concentrations associate with a faster recovery of skeletal muscle strength after muscular injury. *Nutrients*. 2013; 5:1253–75.
154. Barker T, Schneider ED, Dixon BM, et al. Supplemental vitamin D enhances the recovery in peak isometric force shortly after intense exercise. *Nutr Metab*. 2013; 10:69.
155. Larson-Meyer, D. Enette1; Willis, Kentz S.2 Vitamin D and Athletes. *Current Sports Medicine Reports*: July-August 2010 - Volume 9 - Issue 4 - p 220-226
156. Daniel J. Owens, Richard Allison Graeme L. Close Vitamin D and the Athlete: Current Perspectives and New Challenges
157. He CS, Handzik M, Fraser WD, et al. Influence of vitamin D status on respiratory infection incidence and immune function during 4 months of winter training in endurance sport athletes. *Exerc Immunol Rev*. 2013; 19:86–101
158. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med. Sci. Sports Exerc*. 2000; 32:317-31
159. Edwards KM, Burns VE, Ring C, Carroll D. Individual differences in the interleukin-6 response to maximal and submaximal exercise tasks. *J. Sports Sci*. 2006; 24:855-62
160. Ruohola JP, Laaksi I, Ylikomi T, et al. Association between serum 25(OH)D concentrations and bone stress fractures in Finnish young men. *J. Bone Miner. Res*. 2006; 21:1483-8.



161. Allison RJ, Farooq A, Hamilton B, et al. No association between vitamin D deficiency and markers of bone health in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2016; 47:782–8.
162. Rishikesh Kankesh Patel, James Brouner and Owen Spendiff. Dark chocolate supplementation reduces the oxygen cost of moderate intensity cycling. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2015;12:47
163. Andrew M. Jones. Dietary Nitrate Supplementation and Exercise Performance. *Sports Med* (2014) 44 (Suppl 1): S35–S45
164. Berry NM, Davison K, Coates AM, Buckley JD, Howe PR. Impact of cocoa flavanol consumption on blood pressure responsiveness to exercise. *Br J Nutr.* 2010;103(10):1480–4.
165. Allgrove J, Farrell E, Gleeson M, Williamson G, Cooper K. Regular dark chocolate consumption's reduction of oxidative stress and increase of free-fatty-acid mobilization in response to prolonged cycling. *IJSNEM.* 2011;21(2):113–23.
166. Graham TE, Spriet LL (1995) Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. *J Appl Physiol* 78: 867–874.
167. Ganio MS, Klau JF, Casa DJ, Armstrong LE, Maresh CM (2009) Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review. *J Strength Cond Res* 23: 315–324.
168. McLellan TM, Bell DG (2004) The impact of prior coffee consumption on the subsequent ergogenic effect of anhydrous caffeine. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism* 14: 698–708.
169. Graham TE, Hibbert E, Sathasivam P (1998) Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. *J Appl Physiol* 85: 883–889.
170. Ganio MS, Klau JF, Casa DJ, Armstrong LE, Maresh CM (2009) Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review. *J Strength Cond Res* 23: 315–324.
171. Adrian B. Hodgson¹, Rebecca K. Randell¹, Asker E. Jeukendrup^{1,2*} The Metabolic and Performance Effects of Caffeine Compared to Coffee during Endurance Exercise. ¹ Human Performance Laboratory, School of Sport and Exercise Science, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom, ² Gatorade Sport Science Institute, PepsiCo, Barrington, Illinois, United States of America
172. Beaudoin MS, Graham TE (2011) Methylxanthines and human health: epidemiological and experimental evidence. *Handbook of experimental pharmacology*: 509–548.
173. Wahlberg G, Walldius G (1992) Effects of nicotinic acid treatment on fatty acid composition of plasma lipids and adipose tissue in hyperlipidaemia. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 52: 547–553.



174. Ong KW, Hsu A, Tan BK (2012) Chlorogenic acid stimulates glucose transport in skeletal muscle via AMPK activation: a contributor to the beneficial effects of coffee on diabetes. *PloS one* 7: e32718.
175. Tsuda S, Egawa T, Ma X, Oshima R, Kurogi E, et al. (2012) Coffee polyphenol caffeic acid but not chlorogenic acid increases 5'AMP-activated protein kinase and insulin-independent glucose transport in rat skeletal muscle. *The Journal of nutritional biochemistry.*
176. Olthof MR¹, Verhoef P. Effects of betaine intake on plasma homocysteine concentrations and consequences for health. *Curr Drug Metab.* 2005 Feb;6(1):15-22.
177. J Luke Pryor Stuart AS Craig and Thomas Swense. Effect of betaine supplementation on cycling sprint performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2012;9:12
178. Craig SAS: Betaine in human nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2004, 80: 539-549.
179. Hoffman JR, Ratamess NA, Kang J, Rashti SL, Faigenbaum AD: Effect of betaine supplementation on power performance and fatigue. *J Int Soc Sports Nutr.* 2009, 6: 7-17. 10.1186/1550-2783-6-7.
180. Yancey PH, Clark ME, Hand SC, Bowlus RD, Somero GN: Living with water stress: evolution of osmolyte systems. *Science.* 1982, 217: 1214-1222.
181. Bounedjah O, Hamon L, Savarin P, Desdorges B, Curmi PA, Pastre D: Macromolecular crowding regulates the assembly of mRNA stress granules after osmotic stress: a new role for compatible osmolytes. *J Biol Chem.* 2011, doi: 10.1074/jbc.M111.292748 jbc.M111.292748
182. Brigotti M, Petronini P, Carnicelli D, Alfieri R, Bonelli M, Borghetti A, Wheeler K: Effects of osmolarity, ions and compatible osmolytes on cell-free protein synthesis. *Biochem J.* 2003, 369: 369-374.
183. Jason M Cholewa, Monika Wyszczelska-Rokiel, Rafal Glowacki, Hieronim Jakubowski, Tracey Matthews, Richard Wood, Stuart AS Craig and Vincent Paolone. Effects of betaine on body composition, performance, and homocysteine thiolactone. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2013;10:39
184. Jason M. Cholewa, Lucas Guimarães-Ferreira, Nelo Eidy Zanchi. Effects of betaine on performance and body composition: a review of recent findings and potential mechanisms
185. Etemadifar M, Sayahi F, Abtahi SH, Shemshaki H, Dorooshi GA, Goodarzi M, Akbari M, Fereidan-Esfahani M. Ginseng in the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study. *Int J Neurosci* 2013; 123:480–486.



186. Kim HG, Cho JH, Yoo SR, Lee JS, Han JM, Lee NH, Ahn YC, Son CG. Antifatigue effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2013;8: e61271.
187. Ziemba AW, Chmura J, Kaciuba-Uscilko H, Nazar K, Wisnik P, Gawronski W. Ginseng treatment improves psychomotor performance at rest and during graded exercise in young athletes. *Int J Sport Nutr* 1999; 9:371–377.
188. Engels HJ, Kolokouri I, Cieslak TJ 2nd, Wirth JC. Effects of ginseng supplementation on supramaximal exercise performance and short-term recovery. *J Strength Cond Res* 2001; 15:290–295.
189. Liang MT, Podolka TD, Chuang WJ. *Panax notoginseng* supplementation enhances physical performance during endurance exercise. *J Strength Cond Res* 2005; 19:108–114.
190. Hoang Viet Bach,1, * Jeongseon Kim,1,2, * Seung-Kwon Myung,1,2,3 and Young Ae Cho2. Efficacy of Ginseng Supplements on Fatigue and Physical Performance: A Meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2016 Dec;31(12):1879-1886. English. Published online Oct 10, 2016.
191. Sergiy Oliynyk and Seikwan Oh. Actoprotective effect of ginseng: improving mental and physical performance. *J Ginseng Res*. 2013 Apr; 37(2): 144–166.
192. Shin W1, Yoon J, Oh GT, Ryoo S. Korean red ginseng inhibits arginase and contributes to endotheliumdependent vasorelaxation through endothelial nitric oxide synthase coupling. *J Ginseng Res*. 2013 Mar;37(1):64-73.
193. Soowon Kang and Hyeyoung Min. Ginseng, the 'Immunity Boost': The Effects of *Panax ginseng* on Immune Syste. *J Ginseng Res*. 2012 Oct; 36(4): 354–368. doi: 10.5142/jgr.2012.36.4.354
194. XiaonaYuab, Xiushi Yangac, BoCui, Lijun Wanga, Guixing Ren. Antioxidant and immunoregulatory activity of alkali-extractable polysaccharides from North American ginseng. *International Journal of Biological Macromolecules* Volume 65, April 2014, Pages 357-361
195. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 11; 2:16057
196. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Sep;89(3):251-268.
197. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999 Apr 29;340(17):1314-20.M

198. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2002 Nov-Dec;8(6):417-23.
199. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 10;(12):
200. Trimarco V, Rozza F, Izzo R, De Leo V, Cappelli V, Riccardi C, Di Carlo C. Effects of a new combination of nutraceuticals on postmenopausal symptoms and metabolic profile: a crossover, randomized, double-blind trial. *Int J Womens Health*. 2016 Oct 11; 8:581-587.
201. Beer AM1, Neff A. Differentiated Evaluation of Extract-Specific Evidence on *Cimicifuga racemosa*'s Efficacy and Safety for Climacteric Complaints. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:860602.
202. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. European medicines agency. 18 July 2017 EMA/HMPC/48744/2017 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
203. Maier LJ, Ferris JA, Winstock AR. Pharmacological cognitive enhancement among non-ADHD individuals-A cross-sectional study in 15 countries. *Int J Drug Policy* 2018; 58:104-112.
204. Kamada Y, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Takehara T, Fujita Y, Hashimoto K, Miyoshi E. Impact of plasma transaminase levels on the peripheral blood glutamate levels and memory functions in healthy subjects. *BBA Clin*. 2016 Feb 23; 5:101-107.
205. Reis HJ, Guatimosim C, Paquet M, Santos M, Ribeiro FM, Kummer A, Schenatto G, Salgado JV, Vieira LB, Teixeira AL, Palotás A. Neuro-transmitters in the central nervous system & their implication in learning and memory processes. *Curr Med Chem*. 2009; 16:796-840.
206. de Souza DC1, da Silva JC1, Matos FO1, Okano AH2, Bazotte RB3, Avelar A1. The effect of a short period of supplementation with glutamine dipeptide on the cognitive responses after a resistance training session of women with HIV/AIDS: A randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Biomed Res Int* 2018 Apr 3; 2018:2525670.
207. McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO. "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition* 2003; 19(11-12):957-975.
208. Jorissen BL, Brouns F, Van Boxtel MP, Ponds RW, Verhey FR, Jolles J, Riedel WJ. The influence of soy-derived phosphatidylserine on cognition in age-associated memory impairment. *Nutr Neurosci* 2001; 4:121-134.
209. Bell L, Lamport DJ, Butler LT, Williams CM. A review of the cognitive effects observed in humans following acute supplementation with flavonoids, and their associated mechanisms of action. *Nutrients* 2015; 7:10290-10306.

- 201.** Moss JWE, Williams JO, Ramji DP. Nutraceuticals as therapeutic agents for atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018 May;1864(5 Pt A):1562-1572. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.02.006. Epub 2018 Feb 14. Review. PubMed PMID: 29454074; PubMed Central PMCID: PMC5906642.
- 211.** Ye P, Lu ZL, Du BM, Chen Z, Wu YF, Yu XH, Zhao YC; 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 Jul;55(7):1015-22. PubMed PMID: 17608873.
- 212.** Oh K, Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Stampfer MJ, Manson JE, Liu S, Willett WC. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and dietary fiber in relation to risk of stroke in women. *Am J Epidemiol.* 2005 Jan 15;161(2):161-9. PubMed PMID: 15632266.
- 213.** Blondeau N. The nutraceutical potential of omega-3 alpha-linolenic acid in reducing the consequences of stroke. *Biochimie.* 2016 Jan; 120:49-55
- 214.** Arab L, Liu W, Elashoff D. Green and black tea consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke.* 2009 May;40(5):1786-92.
- 215.** Mecocci P, Tinarelli C, Schulz RJ, Polidori MC. Nutraceuticals in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2014 Jun 23; 5:147. doi: 10.3389/fphar.2014.00147. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 25002849; PubMed Central PMCID: PMC4066843.
- 216.** Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, Roberts RO. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(2):271-82. doi: 10.3233/JAD-130830. Review. PubMed PMID: 24164735; PubMed Central PMCID: PMC3946820.
- 217.** Li MM, Yu JT, Wang HF, Jiang T, Wang J, Meng XF, Tan CC, Wang C, Tan L. Efficacy of vitamins B supplementation on mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res* 2014; 11:844-852.
- 218.** Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, Dushkes R, Cook NR, Okereke O, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano M, Sesso HD. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159:806-814.
- 219.** Harrison FE, Bowman GL, Polidori MC. Ascorbic acid and the brain: rationale for the use against cognitive decline. *Nutrients.* 2014 Apr 24;6(4):1752-81. doi: 10.3390/nu6041752. Review. PubMed PMID: 24763117; PubMed Central PMCID: PMC4011065.



- 220.** Desideri Giovambattista, Kwik-Urbe C, Grassi D, Necozone S, Ghiadoni L, Mastroiacovo D, Raffaele A, Ferri L, Bocale R, Lechiara MC, Marini C, Ferri C. Benefits incognitive function, blood pressure, and insulin resistance through cocoa flavanol consumption in elderly subjects with mild cognitive impairment: The Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) study. *Hypertension* 2012;60: 794-801.
- 221.** Mastroiacovo D, Kwik-Urbe C, Grassi D, Necozone S, Raffaele A, Pistacchio L, Righetti R, Bocale R, Lechiara MC, Marini C, Ferri C, Desideri Giovambattista. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly the cocoa, cognition, and aging (CoCoA) study-A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015; 101:538-548.
- 222.** Castelli V, Grassi D, Bocale R, d'Angelo M, Antonosante A, Cimini A, Ferri C, Desideri G. Diet and Brain Health: Which Role for Polyphenols? *Curr Pharm Des* 2017;24(2): pp. 227-238.
- 223.** Carotenuto A, Rea R, Traini E, Fasanaro AM, Ricci G, Manzo V, Amenta F. The Effect of the association between donepezil and choline alfoscerate on behavioral disturbances in Alzheimer's disease: interim results of the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):805-815. doi: 10.3233/JAD-160675. PubMed PMID: 28035924.
- 224.** Panza F, Solfrizzi V, Barulli MR, Bonfiglio C, Guerra V, Osella A, Seripa D, Sabbà C, Pilotto A, Logroscino G. Coffee, tea, and caffeine consumption and prevention of late-life cognitive decline and dementia: a systemat





SIPREC
società italiana
per la prevenzione
cardiovascolare



Viale Maresciallo Pilsudski, 118 • 00197 Roma
Tel. 068543541 • E-mail segreteria@siprec.it • Web www.siprec.it

L'iniziativa è stata realizzata con la sponsorizzazione non condizionante di:

ALFASIGMA

