

Effetto di una supplementazione di 8 settimane con la nuova formulazione di “Colenorm Plus Colesterolo” in soggetti ipercolesterolemici moderatamente sani rispetto a soggetti di controllo non trattati

Effect of 8-week supplementation with the new “Colenorm Plus Colesterolo” formulation in mildly healthy hypercholesterolemic subjects vs. untreated control subjects

Federica Fogacci^{1*}, Andrea Fratter^{2,3*}, Marina Giovannini¹, Elisa Grandi¹, Arrigo F.G. Cicero^{1,4}

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

² Dipartimento Di Scienze Farmaceutiche DISFARM, Università di Padova, Padova, Italia

³ Presidente SIFNut – Società Italiana dei Formulatori in Nutraceutica

⁴ Presidente SINut – Società Italiana di Nutraceutica

*Questi autori hanno contribuito in egual misura

Abstract

Hypercholesterolaemia is an important cardiovascular risk factor, and the reduction of LDL-cholesterol levels is associated with a decreased incidence of major cardiovascular events. Several food-derived active molecules have shown evidence of reducing circulating cholesterol levels, including: monocholine K, coenzyme Q10, and tocopherols/tocotrienols. “Colenorm Plus Colesterolo” is an innovative nutraceutical formulation that combines these three active ingredients and delivers them through emulsifying substances that enhance their bioaccessibility and bioavailability. The present study evaluated the cholesterol-lowering efficacy of “Colenorm Plus Colesterolo” in moderately healthy hypercholesterolaemic subjects by examining their biochemical parameters at 8 weeks of treatment vs. untreated controls. All subjects had the same demographic, physical, and physiological characteristics at baseline and followed a balanced Mediterranean diet throughout the duration of the study.

The 40 subjects receiving “Colenorm Plus Colesterolo” showed a significant reduction in LDL-cholesterol, total cholesterol, non-HDL-cholesterol, and apolipoprotein B levels compared to baseline measurements and compared to the 40 subjects assigned to the control group, whose values remained unchanged.

Keywords: Cholesterol, LDL, monocholine K, coenzyme Q10, tocopherols, tocotrienols

Abstract

L'ipercolesterolemia è un importante fattore di rischio cardiovascolare e la riduzione dei livelli di colesterolo LDL è associata a un decremento di eventi cardiovascolari maggiori. Tra le molecole attive che hanno mostrato evidenze di riduzione dei livelli circolanti di colesterolo se ne annoverano svariate di origine alimentare, tra cui: la monocolina K, il coenzima Q10 e i tocoferoli/tocotrienoli. “Colenorm Plus Colesterolo” è un'innovativa for-

mulazione nutraceutica che combina questi tre principi attivi e li veicola attraverso sostanze emulsionanti che ne favoriscono la bioaccessibilità e la biodisponibilità. Il presente studio ha valutato l'efficacia ipocolesterolemizzante di "Colenorm Plus Colesterolo" in soggetti ipercolesterolemici moderatamente sani esaminandone i parametri biochimici a 8 settimane di trattamento vs soggetti controllo non trattati. Tutti i soggetti avevano le stesse caratteristiche demografiche, fisiche e fisiologiche al basale e hanno seguito una dieta mediterranea bilanciata durante tutta la durata dello studio. I 40 soggetti che hanno assunto "Colenorm Plus Colesterolo" hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli di colesterolo LDL, colesterolo totale, colesterolo non-HDL ed apolipoproteina B, sia rispetto alle misurazioni effettuate al basale, sia rispetto ai 40 soggetti assegnati al gruppo di controllo, i cui valori sono rimasti inalterati.

Parole chiave: Colesterolo, LDL, monacolina K, coenzima Q10, tocoferoli, tocotrienoli

Introduzione

L'ipercolesterolemia e, in particolare, gli elevati livelli di colesterolo LDL (LDL-C) sono fortemente associati a un aumentato rischio cardiovascolare (CV) e all'insorgenza di eventi clinici maggiori (1). Una meta-analisi che ha coinvolto oltre 170.000 partecipanti ha stimato che ogni riduzione di 1 mmol/L di LDL-C (equivalente a circa 40 mg/dL) corrisponde a un decremento di circa il 20% degli eventi CV (2,3). Le modalità di intervento sul paziente ipercolesterolemico variano in base alla severità della dislipidemia e al conseguente rischio CV e possono comprendere sia terapie farmacologiche che non farmacologiche. Tra le strategie non farmacologiche consigliate vi sono indicazioni alimentari (e.g. seguire una dieta mediterranea equilibrata a basso contenuto di grassi saturi), raccomandazioni a favore dell'attività fisica (≥ 150 minuti a settimana), cambiamenti nello stile di vita (e.g. smettere di fumare) e la perdita di peso in caso di pazienti sovrappeso o con obesità, condizioni spesso associate a insulino-resistenza (2).

Crescenti evidenze di efficacia clinicamente testata hanno portato all'impiego di molecole di origine alimentare nelle strategie per la riduzione dei livelli circolanti di colesterolo totale e LDL-C (2,4). Tra le più note vi è la monacolina K, contenuta nell'estratto di riso rosso fermentato, il cui consumo quotidiano abbatte i livelli di LDL-C del 15-25% in 6-8 settimane (5,6). La monacolina K, e

in generale tutte le monacoline, rientrano nella classe 2 del sistema di classificazione biofarmaceutico stilato sulla base della solubilità in mezzo acquoso e permeabilità attraverso la barriera intestinale, sono infatti dotate di buona permeabilità ma scarsa solubilità (7). La biodisponibilità orale della monacolina K migliora significativamente se veicolata come estratto di riso rosso fermentato grazie a una maggiore velocità di dissoluzione e una ridotta cristallinità (8). Poiché la sua struttura chimica corrisponde a quella della lovastatina, una recente regolamentazione europea ha abbassato il dosaggio delle monacoline totali a un massimo di 3 mg/die (9).

Un'altra sostanza comunemente impiegata come approccio nutraceutico nella riduzione dei livelli di LDL-C è il coenzima Q10 (CoQ10), frequentemente derivato da fonti animali o cereali. Questa è una componente ubiquitaria delle membrane cellulari e mitocondriali il cui ruolo principale è il trasferimento di energia accompagnato anche da importanti proprietà antiossidanti e antinfiammatorie (10). Il CoQ10 è abbondante negli organi con un elevato metabolismo, in particolare il miocardio, e la sua integrazione per via esogena può coadiuvare il trattamento di malattie CV e dei fattori di rischio associati, quali ipertensione, insulino-resistenza, dislipidemie e obesità (10). Poiché si tratta di una molecola fortemente lipofila e dall'elevato peso molecolare, la sua biodisponibilità può essere agevolata attraverso un'emulsione o tramite soluzioni oleose (11).

Infine, appartenenti al gruppo delle vitamine di tipo E, si annoverano i tocoferoli e i tocotrienoli, sostanze oleose tipicamente racchiuse nei semi di molte piante e dalle proprietà antiossidanti e di riduzione dei livelli di LDL-C (12). A causa della loro elevata lipofilia, l'assorbimento lungo il tratto gastrointestinale va facilitato attraverso adeguate soluzioni emulsionanti.

"Colenorm Plus Colesterolo" è una formulazione nutraceutica che coniuga tutti e tre questi principi attivi attraverso una tecnologia che ne ottimizza la bioaccessibilità e, di conseguenza, la biodisponibilità. I principi attivi vengono veicolati attraverso sostanze emulsionanti che ne favoriscono l'idrodispersione a contatto con i fluidi gastro-enterici e l'assimilazione a livello dell'epitelio duodenale (Figura 1). Tra queste vi è: 1) l'acido linoleico coniugato che, insieme alla L-arginina, forma un sale dalle proprietà emulsionanti; 2) il polisorbato 80 (PS80), che incrementa la solubilità dei composti lipofili, inibisce la pompa P-gP, atta a estrarre varie molecole dalle cellule, e aumenta la diffusione attraverso l'epitelio en-

terale; e 3) L-arginina basica, un agente alcalinizzante che agisce in cooperazione con l'acido linoleico sia nella formazione del sale che promuovendone la ionizzazione da cui ne dipende l'attività emulsionante. "Colenorm Plus Colesterolo" può essere impiegato nei pazienti con dislipidemie, ipercolesterolemia primaria o secondaria, ipertrigliceridemia primaria o secondaria, sindrome metabolica e patologie CV.

Al fine di testare i benefici ipocolesterolemizzanti di "Colenorm Plus Colesterolo", il presente studio ha misurato la variazione nei livelli circolanti delle diverse frazioni lipidiche nel sangue di un campione rappresentativo di 40 pazienti

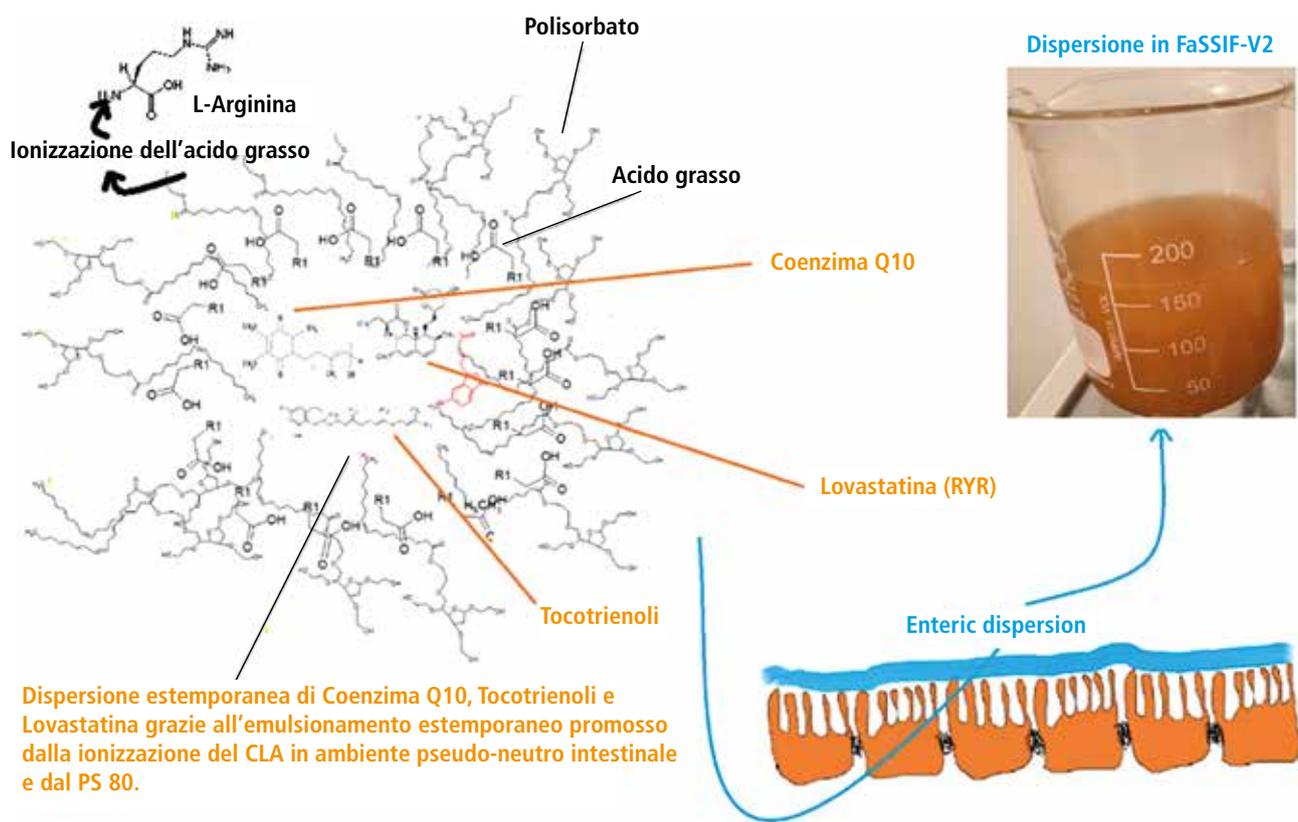
ipercolesterolemici moderatamente sani prima e dopo 8 settimane di trattamento attivo, confrontando gli esiti con quelli di 40 pazienti assegnati al gruppo di controllo non trattato.

Metodi

Disegno dello studio, partecipanti e trattamento

Questo studio clinico è stato condotto al Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna e ha adottato un disegno randomizzato, in singolo cieco, monocentrico e con regime alimentare controllato. Per il suo svolgimento, sono stati arruolati 80 soggetti ipercolesterolemici moderatamente sani (caratteristiche demografiche, fisiche

Formulazione e proprietà cardine di "Colenorm Plus"



A cura dell'autore AF

RZR: Red Yeast Rice (riso rosso fermentato)
CLA: Conjugated Linoleic Acid (acido linoleico coniugato)
PS 80: Polisorbato 80
FaSSIF-V2: Fasted State Simulated Intestinal Fluid V2 (fluido intestinale simulato allo stato di digiuno V2)

Fig. 1

e fisiologiche al basale riportate nelle Tabelle 1 e 2). Di questi, 40 sono stati assegnati al gruppo controllo (18 uomini e 22 donne) e 40 al gruppo trattato (17 uomini e 23 donne). Il periodo di intervento è durato 8 settimane durante le quali entrambi i gruppi hanno seguito una dieta mediterranea bilanciata e solo il gruppo con trattamento attivo ha assunto, in aggiunta, "Colenorm Plus Colesterolo".

Misurazione della pressione sanguigna

La pressione arteriosa sistolica e diastolica è stata misurata conformemente alle raccomandazioni delle Linee guida internazionali per la gestione dell'ipertensione arteriosa (13). Ogni soggetto è stato disposto in posizione supina e la rilevazione è stata effettuata utilizzando un dispositivo oscillometrico convalidato e un bracciale di dimensioni adeguate applicato al braccio superiore destro. Per migliorare l'accuratezza del rilevamento, sono state effettuate tre letture dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica in sequenza a intervalli di 1 minuto, di cui la prima è stata scartata e la media tra la seconda e la terza lettura è stata registrata come variabile di studio.

Analisi laboratoriali

Le analisi biochimiche sono state effettuate su sangue venoso prelevato dopo un digiuno notturno di almeno 12 ore (14,15). Il sangue ottenuto è stato centrifugato a 3000 RPM per 15 minuti a temperatura ambiente con una soluzione di sodio etilendiamminotetraacetato

(Na2EDTA) a 1 mg/mL per ottenere il plasma. Tutte le analisi di laboratorio sono state eseguite secondo metodi standardizzati e da un personale specializzato. I seguenti parametri biochimici sono stati valutati: colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, colesterolo non-HDL, trigliceridi, apolipoproteina B, glucosio plasmatico a digiuno, alanina transaminasi, aspartato transaminasi, gamma-glutamyl transferasi e creatina fosfochinasi.

Analisi statistiche

Tutti i confronti tra caratteristiche demografiche, fisiche e parametri fisiologici sono stati confrontati, sia basale vs. fine trattamento che gruppo di controllo vs. gruppo trattato, sono stati effettuati tramite t-test a due code.

Risultati

Caratteristiche al basale della popolazione di studio

Degli 80 soggetti ipercolesterolemici moderatamente sani arruolati in questo studio clinico, sono state valutate caratteristiche demografiche (sesso ed età), fisiche (altezza, peso, indice di massa corporea BMI, circonferenza della vita) e fisiologiche (frequenza cardiaca, pressione sistolica e diastolica). Tali caratteristiche di partenza dei soggetti appartenenti al gruppo trattato e di controllo sono risultate equivalenti e nessuna differenza statisticamente significativa è emersa (Tabella 1). L'età media era approssimativamente di 52 anni in entrambi i gruppi (trattato: 52,3±8,5 anni vs. controllo: 52,8±9,6 anni; n.s.), i pazienti erano mediamente sovrappeso (trattato: BMI = 25,6±2,2 kg/m²

CARATTERISTICHE DI BASE DEI SOGGETTI ARRUOLATI: NON SONO STATE RILEVATE DIFFERENZE STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVE TRA I GRUPPI DI TRATTAMENTO

	Trattamento attivo (N=40)	Gruppo di controllo (N=40)
Età (anni)	52,3±8,5	52,8±9,6
Altezza (m)	1,68±0,09	1,69±0,11
Peso (kg)	71,3±11,0	72,2±13,8
Indice di massa corporea (kg/m ²)	25,6±2,2	25,7±2,1
Circonferenza della vita (cm)	92,9±9,6	93,7±9,1
Pressione sanguigna sistolica (mmHg)	124±8	124±7
Pressione sanguigna diastolica (mmHg)	77±5	78±6
Frequenza cardiaca (bpm)	70±8	72±7

Tab. 1

vs. controllo: BMI = 25,7±2,1 kg/m²; n.s.) e mostravano valori medi di pressione sistolica/diastolica entro i range di normalità definiti dalle linee guida ESC/ESH 2018, i.e. < 130/85 mmHg (trattato: 124±8/77±5 mmHg vs. controllo: 124±7/78±6 mmHg; n.s.) (13).

Valutazione dei parametri di laboratorio

Al fine di valutare la condizione metabolica complessiva dei pazienti prima e dopo il trattamento, è stata misurata la concentrazione plasmatica di: colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, colesterolo non-HDL, trigliceridi, apolipoproteina B (ApoB), glucosio a digiuno, alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, gamma-glutamyl transferasi e creatina fosfochinasi. Alla condizione basale, i pazienti assegnati a entrambi i gruppi mostravano valori di colesterolo totale > 200 mg/dL e valori di colesterolo LDL > 150 mg/dL, mentre i trigliceridi erano < 120 mg/dL e il glucosio a digiuno < 90 mg/dL (Tabella 2). Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi di confronto alla condizione basale.

Dopo 56 giorni di trattamento, il colesterolo LDL era sceso significativamente del 17,4±2,1% nel gruppo trattato con "Colenorm Plus Colesterolo" (basale: 155,3±9,9

mg/dL vs. fine trattamento: 128,2±12,3 mg/dL; p < 0,05), contrariamente al gruppo di controllo in cui questo parametro è rimasto statisticamente invariato (basale: 161,1±11,3 mg/dL vs. fine trattamento: 163,8±12,3 mg/dL; n.s.). Il confronto tra colesterolo LDL misurato alla fine del trattamento nei pazienti che assumevano "Colenorm Plus Colesterolo" e il gruppo di controllo è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato (p < 0,05; Tabella 2).

Nei pazienti assegnati al trattamento con "Colenorm Plus Colesterolo" è stata inoltre osservata una significativa riduzione del colesterolo totale pari al 14,8±1,5% (basale: 229,7±17,9 mg/dL vs. fine trattamento: 195,8±14,3 mg/dL; p < 0,05), una riduzione significativa del colesterolo non-HDL pari al 16,9±1,9% (basale: 178,3±15,5 mg/dL vs. fine trattamento: 148,6±13,6 mg/dL; p < 0,05) e, infine, una riduzione significativa della concentrazione di ApoE pari al 16,8±1,8% (basale: 106,7±11,1 mg/dL vs. fine trattamento: 88,6±12,6 mg/dL; p < 0,05). Il gruppo di controllo non ha mostrato variazioni significative in nessuno dei parametri di laboratorio valutati. La concentrazione di colesterolo totale, colesterolo non-HDL e ApoE nel gruppo trattato con "Colenorm Plus Coleste-

VARIAZIONI DEI PARAMETRI DI LABORATORIO DURANTE LO STUDIO

Variabili	Trattamento attivo (N=40)		Gruppo di controllo (N=40)	
	Basale (T0)	Giorno 56 (T1)	Basale (T0)	Giorno 56 (T1)
Colesterolo totale (mg/dL)	229,7±17,9	195,8±14,3*°	232,5±11,6	235,5±13,9
Colesterolo LDL (mg/dL)	155,3±9,9	128,2±12,3*°	161,1±11,3	163,8±12,3
Colesterolo HDL (mg/dL)	51,4±3,5	52,3±3,7	49,8±4,3	50,1±3,9
Colesterolo non-HDL (mg/dL)	178,3±15,5	148,6±13,6*°	183,7±12,2	187,4±14,3
Trigliceridi (mg/dL)	114,8±36,2	103,6±33,9	110,7±36,3	119,6±31,9
Apolipoproteina B (mg/dL)	106,7±11,1	88,6±12,6*°	110,1±10,8	111,5±11,9
Glucosio plasmatico a digiuno (mg/dL)	89,1±11,6	88,5±12,7	88,8±11,4	88,7±12,2
Alanina aminotransferasi (U/L)	22,5±6,6	26,3±5,6	23,4±5,3	24,2±6,1
Aspartato aminotransferasi (U/L)	20,9±4,6	23,6±3,6	21,7±4,1	21,2±4,5
Gamma-glutamyl transferasi (U/L)	22,1±7,6	22,9±8,4	21,4±7,1	24,4±8,8
Creatina fosfochinasi (U/L)	110±55	125±75	131±67	124±61

*p < 0,05 vs. basale; °p < 0,05 vs. gruppo di controllo

Tab. 2

rolo” si è rivelata significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,05$; Tabella 2). È infine significativo notare che i parametri della funzionalità epatica, quali alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi e gamma-glutamyl transferasi, come anche la creatina fosfochinasi, sono rimasti invariati in entrambi i gruppi tra inizio e fine del trattamento.

Discussione

La riduzione dei livelli di colesterolo totale e, in particolare modo, del LDL-C è fondamentale per limitare l'insorgenza di eventi CV maggiori nei pazienti ipercolesterolemici anche moderatamente sani. Poiché per ogni classe di rischio vi è un'adeguata strategia terapeutica da implementare, il presente studio ha valutato l'efficacia della formulazione nutraceutica “Colenorm Plus Colesterolo”, basata sui tre principi attivi monacolina K, CoQ10 e tocoferoli/tocotrienoli, in pazienti ipercolesterolemici moderatamente sani in trattamento per 8 settimane, confrontando i relativi parametri laboratoriali conclusivi con quelli di un gruppo di controllo non trattato ($n=40$ vs $n=40$). Le caratteristiche dei due gruppi al basale erano equivalenti (Tabella 1) e, in generale, l'intero campione presentava valori di colesterolo totale > 200 mg/dL e valori di colesterolo LDL > 150 mg/dL (Tabella 2). La variazione del parametro primario in analisi, il livello di LDL-C circolante, si è mostrata significa-

tivamente a favore del gruppo trattato con “Colenorm Plus Colesterolo” con una riduzione significativa di circa il 17% rispetto al basale, non osservata nel gruppo di controllo i cui valori sono rimasti invariati (Tabella 2). Il gruppo trattato ha inoltre mostrato un significativo miglioramento dei livelli di colesterolo totale, colesterolo non-HDL e ApoB sia rispetto al basale che al gruppo di controllo (Tabelle 2). Infine, la funzionalità epatica è rimasta invariata in entrambi i gruppi di trattamento. Poiché il regime alimentare seguito da entrambi i gruppi era simile, ossia una dieta mediterranea bilanciata, è ragionevole concludere che l'effetto ipocolesterolemizzante osservato a 8 settimane sia legato all'impiego di “Colenorm Plus Colesterolo”. Tra i limiti di questo studio, tuttavia, annoveriamo che i soggetti reclutati sono stati preselezionati per seguire una dieta standardizzata in cui i suggerimenti generali venivano solo sottolineati. Data la mancanza di un periodo di *run-in*, l'assenza di placebo e la breve durata dello studio, ulteriori studi sono necessari per confermare i presenti risultati.

Conclusioni

La nuova formulazione di “Colenorm Plus Colesterolo” appare efficace nella riduzione della colesterolemia LDL nonostante l'adattamento alla nuova normativa che prevede un dosaggio massimo di monacoline di 2,9 mg/dose.

BIBLIOGRAFIA

1. Cimminiello C, Zambon A, Polo Friz H. [Hypercholesterolemia and cardiovascular risk: advantages and limitations of current treatment options]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Apr;17(4 Suppl 1):65–13.
2. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M, et al. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels? *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Aug 4;23(10):57.
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670–81.
4. Poli A, Visioli F. Pharmacology of Nutraceuticals with Lipid Lowering Properties. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019 Apr;26(2):113–8.
5. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2019;15(3):192–9.
6. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Stasiowska B, Martino F. The treatment of hypercholesterolemic children: efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Jun;21(6):424–9.
7. Tsume Y, Mudie DM, Langguth P, Amidon GE, Amidon GL. The Biopharmaceutics Classification System: Subclasses for in vivo predictive dissolution (IPD) methodology and IVIVC. *Eur J Pharm Sci*. 2014 Jun 16;57:152–63.
8. Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm*. 2013 Feb 28;444(1–2):18–24.
9. EUROPEAN COMMISSION. COMMISSION REGULATION (EU) Amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as regards monacolins from red yeast rice. [Internet]. 2022. Available from: [https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=C\(2022\)3493&lang=en](https://ec.europa.eu/transparency/documents-register/detail?ref=C(2022)3493&lang=en)
10. Martelli A, Testai L, Colletti A, Cicero AFG. Coenzyme Q10: Clinical Applications in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Apr 22;9(4):341.

11. Balakrishnan P, Lee BJ, Oh DH, Kim JO, Lee YI, Kim DD, et al. Enhanced oral bioavailability of Coenzyme Q10 by self-emulsifying drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2009 Jun 5;374(1-2):66-72.
12. Shahidi F, de Camargo AC. Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 20;17(10):1745.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, 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: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018 Oct;36(10):1953-2041.
14. Cicero AFG, Fogacci F, Veronesi M, Strocchi E, Grandi E, Rizzoli E, et al. A randomized Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Medium-Term Effects of Oat Fibers on Human Health: The Beta-Glucan Effects on Lipid Profile, Glycemia and Intestinal Health (BELT) Study. *Nutrients.* 2020 Mar 3;12(3):686.
15. Fogacci F, Rizzoli E, Giovannini M, Bove M, D'Addato S, Borghi C, et al. Effect of Dietary Supplementation with Eufortyn® Colesterolo Plus on Serum Lipids, Endothelial Reactivity, Indexes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Systemic Inflammation in Healthy Subjects with Polygenic Hypercholesterolemia: The ANEMONE Study. *Nutrients.* 2022 May 18;14(10):2099.