

Rola wybranych surowców roślinnych w zmniejszaniu stężenia cholesterolu we krwi

The role of selected plant materials in reducing blood cholesterol levels

Krzysztof Błęcha

Centrum Ziołolecznictwa Ojca Grzegorza Sroki, ul. Stawowa 23, 34-300 Żywiec,
e-mail: blechakrzysztof@gmail.com

Słowa kluczowe: cholesterol, fitoterapia, badania kliniczne

Keywords: cholesterol, phytotherapy, clinical trials

Streszczenie

Wysokie stężenie cholesterolu we krwi jest uważane za czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy, która zwiększa prawdopodobieństwo zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie hipercholesterolemii często opiera się na farmakoterapii, powszechnie wdrażane są leki z grupy statyn. W redukcji poziomu cholesterolu przydatne są także surowce pochodzenia naturalnego. W niniejszym artykule dokonano przeglądu aktualnych publikacji naukowych (PubMed, Google Scholar) związanych z wpływem wybranych substancji pochodzenia naturalnego na profil lipidowy. Monakolina K, berberyna, owoc pomarańczy bergamotki i liść karczocha stanowią bezpieczną i skuteczną alternatywę dla leków z grupy statyn bądź innych, których zadaniem jest redukcja poziomu cholesterolu. Stanowiąc mogą również element wspomagający farmakoterapię hipercholesterolemii. Przegląd dostępnych danych potwierdza, że sprzyjają redukcji poziomu cholesterolu i nie wykazują istotnych działań niepożądanych.

Summary

High blood cholesterol levels are generally considered as a risk factor for the development of atherosclerosis, which increases the likelihood of cardiovascular events. Treatment of hypercholesterolemia is often based on pharmacotherapy, with statin drugs commonly used. Natural raw materials are also useful in reducing cholesterol levels. A review of current scientific publications (PubMed, Google Scholar) related to the effect of selected natural substances on the lipid profile was conducted. Monacolin K, berberine, bergamot orange fruit and artichoke leaf are safe and effective alternatives to statin drugs or other drugs that reduce cholesterol levels. They can also be a supporting element in pharmacotherapy of hypercholesterolemia. A review of available data confirms that they help reduce cholesterol levels and do not show significant adverse effects.

Korzystny profil lipidowy pozwala na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. W normalizacji stężenia cholesterolu we krwi rekomenduje się zmianę stylu życia, w tym diety. Często konieczne okazuje się wdrożenie farmakoterapii. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie surowców pochodzenia naturalnego, których działanie może być pomocne w profilaktyce i terapii hipercholesterolemii. Dokonując przeglądu aktualnie dostępnych publikacji naukowych, skupiono się na wnioskach z badań prowadzonych na ludziach.

Cholesterol to substancja niezbędna do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Wchodzi w skład błon lipidowych, otoczek mielinowych komórek nerwowych czy żółci, jest prekursorem witaminy D i hormonów steroidowych. To tylko niektóre jego funkcje. Cholesterol jest produkowany w organizmie w wielu tkankach. Wytwarzają go głównie komórki wątrobowe, jelitowe i komórki skóry. Największa jego ilość powstaje w wątrobie. Jest to tzw. cholesterol endogenny. Cholesterol egzogeny dostarczany jest z pożywieniem. Substancja ta nie jest rozpuszczalna w surowicy krwi. Jej transport w organizmie jest możliwy dzięki łączeniu się z białkami. W postaci związków kompleksowych z białkami, tzw. lipoprotein, cholesterol jest dystrybuowany drogą krwi w organizmie [1].

W zależności od składu chemicznego lipoproteiny charakteryzuje go różna gęstość i wielkość. Najmniejszymi cząsteczkami cholesterolu są te o największej gęstości, tworzą one frakcję HDL. HDL-cholesterol zawiera od 5 do 20% cholesterolu. Frakcja lipoprotein LDL o niskiej gęstości zawiera od 45 do 55% cholesterolu. Cząsteczki LDL transportują cholesterol do tkanek organizmu, z kolei lipoproteiny HDL dostarczają tę substancję do wątroby. W zdecydowanej większości badań klinicznych i epidemiologicznych dowiedziono, że wysoki poziom cholesterolu HDL wiąże się z mniejszym ryzykiem rozwoju miażdżycy, natomiast wysoki poziom frakcji LDL jest czynnikiem sprzyjającym tej chorobie. Normy cholesterolu LDL uzależnione są od poziomu ryzyka sercowo-naczyniowego. U osób zdrowych z niskim ryzykiem za aktualną normę uważa się stężenie we krwi:

- cholesterolu całkowitego – nieprzekraczające 190 mg/dl,
- cholesterolu HDL – wyższe niż 50 mg/dl i 40 mg/dl odpowiednio u mężczyzn i kobiet,
- cholesterolu LDL – niższe niż 115 mg/dl,
- trójglicerydów – poniżej 150 mg/dl na czczo lub poniżej 175 mg/dl nie na czczo [2]. Wartości te odpowiadają rekomendacjom Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego opublikowanym w 2021 r. (*2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*).

Nie tylko stężenie cholesterolu w surowicy krwi ma znaczenie w rozwoju miażdżycy, istotnym czynnikiem jest także stres oksydacyjny. Wolne rodniki odpowiadają za utlenianie LDL-cholesterolu, co jeszcze bardziej nasila proces tworzenia się

blaszki miażdżycowej. Na postępujące zwężenie światła tętnic wpływ mają zaburzenia funkcji śródbłonna naczyniowego, ogólnoustrojowy proces zapalny, wzmożona aktywacja trombocytów i nieprawidłowy przebieg procesu rozpuszczania skrzepu w naczyniach [3].

W celu zmniejszenia poziomu cholesterolu zaleca się modyfikację diety. Szczególnym ograniczeniom powinny podlegać izomery trans nienasyconych kwasów tłuszczowych, obecne w wyrobach cukierniczych i pokarmach typu fast food. Zmiana stylu życia powinna obejmować także redukcję masy ciała, wprowadzenie aktywności fizycznej, ograniczenie spożycia alkoholu.

Leczenie hipercholesterolemii często opiera się na farmakoterapii, w ramach której powszechnie wdrażane są leki z grupy statyn. Ich stosowanie podlega ograniczeniom z uwagi na przeciwwskazania i możliwe działania niepożądane, a także negatywny stosunek pacjentów do nich. Chorzy często odmawiają zażywania leków z grupy statyn ze względu na pojawiające się u 10–15% osób bóle mięśniowe [4]. Co istotne, według aktualnych doniesień nawet 21,9% pacjentów odmawia przyjmowania leków z grupy statyn [5]. Do innych leków stosowanych w hipercholesterolemii należą: ezetymib, sekwestany kwasów żółciowych, pochodne kwasu nikotynowego, pochodne kwasu fibrynowego i inhibitory proproteinowej konwertazy subtylizyny/ keksyny typu 9 [6].

W redukcji poziomu cholesterolu przydatne są także surowce pochodzenia naturalnego. Na czoło tej grupy wysuwa się monakolina K, której źródłem jest sfermentowany czerwony ryż. Substancja ta, strukturalnie tożsama z lowastatyną, tak jak inne leki z grupy statyn hamuje aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), a tym samym ogranicza biosyntezę cholesterolu w wątrobie. Chociaż monakolina K i lowastatyna mają taką samą strukturę, ich profile farmakokinetyczne i biodostępność są różne. Lowastatyna podawana jest jako pojedynczy składnik aktywny o 31% biodostępności u ludzi, podczas gdy monakolina K jest tylko jednym z kilku składników ekstraktu z czerwonego ryżu, które wzajemnie mogą zmieniać swój profil farmakokinetyczny [7]. Monakolina K stosowana jest w terapii już od lat 90. ubiegłego wieku. W 2011 r. Europejski Urząd do spraw Bezpieczeństwa Żywności (European Food Safety Authority, EFSA) na podstawie dowodów naukowych zatwierdził zalecenie zdrowotne dotyczące przyjmowania 10 mg monakoliny K w celu kontrolowania poziomu cholesterolu w surowicy krwi. W 2022 r. Komisja Europejska ograniczyła stosowanie monakolin w suplementach diety do 3 mg na dobę [8].

Według wniosków sformułowanych na podstawie badań klinicznych codzienne stosowanie 10 mg monakoliny K przez 6–8 tygodni może obniżyć poziom cholesterolu całkowitego w osoczu o 15–25%. Ponadto redukcji ulega HS-CRP. U pacjentów odnotowywano poprawę funkcji śródbłonna naczynio-

wego, a także redukcję poziomów apolipoproteiny B oraz metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej 2 i 9. Monakolinę charakteryzuje dobry profil bezpieczeństwa. Podczas prób zgłaszano jedynie łagodne bóle mięśniowe. Do takich działań niepożądanych dochodziło u osób, które nie tolerowały nawet minimalnych dawek statyn [9].

W przeglądzie systematycznym obejmującym dane z lat 2012–2023 dokonano analizy 12 randomizowanych badań, w których łącznie uczestniczyło 769 osób w wieku powyżej 18 lat. Jedenaście z nich oceniono jako badania wysokiej jakości pod względem metodologicznym. Monakolinę K stosowano w ilości od 2 do 10 mg dziennie nie dłużej niż przez 12 tygodni. We wszystkich badaniach wykazano korzystny wpływ tej substancji na redukcję cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL niezależnie od dawki i okresu suplementacji. Tylko w trzech badaniach uczestnicy zgłosili działania niepożądane. W podsumowaniu stwierdzono, że stosowanie preparatów zawierających monakolinę K wiąże się nie tylko z redukcją cholesterolu całkowitego i trójglicerydów, ale i z obniżeniem poziomu glukozy w surowicy krwi na czczo. U pacjentów odnotowywano niższe ciśnienie tętnicze. Wszystko to wpływało na zmniejszenie śmiertelności pacjentów z zespołem metabolicznym [10].

Należy podkreślić, że nawet małe dawki monakoliny K mogą skutecznie zmniejszyć poziom cholesterolu. Podawanie badanym (18 osób) 2 mg monakoliny K dziennie przez 8 tygodni pozwoliło na obniżenie stężenia cholesterolu LDL o 0,96 mmol/l. Obserwowano także spadek cholesterolu całkowitego i apolipoproteiny B oraz zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych [11].

Ekstrakt z czerwonego ryżu jako odwracalny inhibitor reduktazy HMG-CoA może być korzystnie łączony z innymi nutraceutykami w celu zwiększenia wydalenia lipidów w jelitach (sterole roślinne, błonnik rozpuszczalny, probiotyki, glukomannan), zwiększenia wychwytu cholesterolu przez wątrobę (białka sojowe, berberyna) lub indukowania wydalania cholesterolu LDL (kwas chlorogenowy, białka sojowe, berberyna) [12].

Metaanaliza 14 randomizowanych badań klinicznych obejmujących dane uzyskane od 3159 osób wykazała, że połączenie ekstraktu z czerwonego ryżu i berberyny (3 mg monakoliny K i 500 mg berberyny dziennie) jest w stanie znacząco poprawić stężenie cholesterolu LDL w surowicy (obniżyć je o 23,6 mg/dl), cholesterolu HDL (podwyższyć je o 2,7 mg/dl), trójglicerydów (obniżyć je o 14, 2 mg/dl) oraz glukozy (obniżyć je o 2,52 mg/dl). Z kolei włączenie do terapii ezetymibem ekstraktu z czerwonego ryżu i berberyny u pacjentów z nietolerancją statyn pozwoliło na zmniejszenie frakcji LDL o około 35% i trójglicerydów o około 25% w porównaniu z wartościami wyjściowymi [13].

Kolejna metaanaliza pięciu randomizowanych badań klinicznych z udziałem 339 uczestników wykazała, że podawanie wyłącznie owocu berberysu (*Berberis vulgaris*) również znacząco obniża poziom całkowitego cholesterolu (o 23,58 mg/dl), trójglicerydów (o 29,16 mg/dl) i cholesterolu LDL (średnio o 13,75 mg/dl), podczas gdy zmiany w poziomie cholesterolu HDL nie były istotne statystycznie [14]. Picie 200 ml soku z berberysu przez 8 tygodni pozwoliło na znaczące zmniejszenie ciśnienia krwi, stężenia glukozy we krwi na czczo oraz stężenia całkowitego cholesterolu i trójglicerydów. Wzrost aktywności peroksydazy I w grupie interwencyjnej potwierdził zdolność nutraceutyku do hamowania stresu oksydacyjnego [15].

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z udziałem 143 osób z hipercholesterolemią miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa preparatu zawierającego monakoliny K i KA (10 mg) oraz ekstrakt z berberysu (500 mg, *Berberis aristata*) i ostropestu plamistego (105 mg, *Silybum marianum*). W grupie interwencyjnej odnotowano znaczący spadek poziomu cholesterolu całkowitego o 20,5%, trójglicerydów o 17,7% i cholesterolu LDL o 27,8%. Zaobserwowano również redukcję glukozy w surowicy krwi o 12% [16].

Próba, w której stosowano wyłącznie połączenie berberyny z ostropestem plamistym, obejmowała 102 pacjentów z dyslipidemią. Badani przyjmowali 588 mg ekstraktu z *Berberis aristata* i 105 mg ekstraktu z *Silybum marianum* 2 razy dziennie przez 3 miesiące. Następnie przerwano podawanie nutraceutyku i placebo na 2 miesiące i wznowiono terapię, którą kontynuowano przez kolejne 3 miesiące. Odnotowano zmniejszenie poziomów całkowitego cholesterolu, trójglicerydów i cholesterolu LDL oraz zwiększenie poziomu cholesterolu HDL po 3 miesiącach w porównaniu z grupą placebo. Po przerwaniu podawania nutraceutyku profil lipidowy pogorszył się i ponownie uległ poprawie w kolejnych 3 miesiącach przyjmowania go przez pacjentów [17].

Preparat o identycznym składzie stosowany był u 175 pacjentów z nietolerancją dużych dawek statyn, u których występowała dyslipidemia. Randomizowane badanie rozpoczęto od zaprzestania podawania statyn na 1 miesiąc, następnie wprowadzono połowę dawki statyn i dołączono do nich nutraceutyk, który podawano w ilości 2 tabletek dziennie przez 6 miesięcy. Zaobserwowano, że poziom całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL oraz trójglicerydów nie zmienił się pomimo zastąpienia połowy dawki statyn kombinacją roślinną. W grupie kontrolnej, w której stosowano tylko połowę dawki statyn, parametry lipidowe uległy pogorszeniu [18]. U pacjentów z cukrzycą typu 1 nutraceutyk pozwalał nie tylko na poprawę profilu lipidowego, ale i na zmniejszenie dawek insuliny niezbędnych do kontroli glikemii [19]. Inne badania potwierdzają korzystny wpływ berberyny u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 1 i zespołem metabolicznym. Połączenie

berberyny z sylimaryną miało na celu zwiększenie jej biodostępności. Znacząca poprawa w badaniu obejmującym 136 osób dotyczyła stężenia glukozy we krwi na czczo i insuliny, wskaźnika oporności na insulinę, całkowitego cholesterolu, cholesterolu HDL i LDL, trójglicerydów, kwasu moczowego, BMI, obwodu talii, stosunku obwodu talii do obwodu bioder [20]. Korzystne działanie na profil lipidowy stwierdzono również dla połączenia berberyny z ekstraktem z karczocha. Po dwóch miesiącach stosowania nutraceutyku redukcja poziomu cholesterolu całkowitego w surowicy krwi osiągnęła 19%, cholesterolu LDL – 16%, a trójglicerydów – 15% [21].

W badaniach przeprowadzonych na 131 osobach, które spożywały 1280 mg standaryzowanego ekstraktu z liści karczocha przez 12 tygodni, wykazano, że cholesterol całkowity uległ redukcji o 4,2%, natomiast w grupie kontrolnej wzrósł o 1,9%. Nie zaobserwowano istotnych różnic w poziomach cholesterolu LDL i HDL oraz trójglicerydów [22]. W innym badaniu randomizowanym, podwójnie zaślepionym, przeprowadzonym na 92 osobach z nadwagą i hipercholesterolemią, pacjenci przez 8 tygodni przyjmowali 250 mg ekstraktu z liści karczocha 2 razy dziennie. Zaobserwowano znaczny wzrost poziomu cholesterolu HDL oraz zmniejszenie poziomu cholesterolu LDL i cholesterolu całkowitego [23]. W 2018 r. dokonano metaanalizy mającej na celu określenie, w jakim stopniu podawanie liści karczocha redukuje poziom cholesterolu. Po przeszukaniu kilku baz danych wybrano 9 randomizowanych badań, w których łącznie udział wzięły 702 osoby. Wykazano spadek poziomu cholesterolu całkowitego w surowicy krwi o 17,6 mg/dl, cholesterolu LDL o 14,9 mg/dl, trójglicerydów o 9,2 mg/dl. Nie zaobserwowano wpływu na stężenie cholesterolu HDL [24].

Próby kliniczne dotyczyły także zestawienia w terapii ziela karczocha z pomarańczą bergamotką. Ekstrakty z surowców były standaryzowane pod kątem zawartości polifenoli. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z udziałem 90 osób po 12 tygodniach podawania 700 mg ekstraktu z karczocha i 375 mg ekstraktu z bergamotki zaobserwowano zmniejszenie poziomu trójglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz frakcji cholesterolu LDL w porównaniu do grupy kontrolnej. Obniżyły się także poziomy apolipoproteiny B 100, apolipoproteiny AL oraz HS-CRP. Zaobserwowano poprawę reaktywności śródbłonna naczyniowego. W konkluzji autorzy uznali, iż ekstrakty z pomarańczy bergamotki i karczocha są bezpieczną i skuteczną metodą leczenia szerokiego spektrum zaburzeń kardiometabolicznych [25]. Korzystne wyniki dla analogicznego połączenia surowców odnotowano w 2-miesięcznej próbie z udziałem 60 osób z nadwagą. W grupie przyjmującej 600 mg ekstraktu z pomarańczy bergamotki i 100 mg ekstraktu z karczocha obniżył się cholesterol całkowity i frakcja LDL. Zaobserwowano również zmniejszenie obwodu brzucha i tkanki tłuszczowej trzewnej [26].

Sam ekstrakt z owocu pomarańczy bergamotki w ilości 1000 mg (2 razy dziennie po 500 mg) w grupie 64 badanych powodował istotne zmniejszenie poziomu cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. Odnotowano również zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej trzewnej w grupie interwencyjnej [27]. Warto podkreślić, że pomarańcza bergamotki nie tylko wpływa korzystnie na profil lipidowy, ale i działa antyoksydacyjnie, co sprzyja profilaktyce miażdżycy. Dwanaście artykułów zaklasyfikowanych do metaanalizy w wyniku przeglądu baz PubMed, Embase, Cochrane Library i Google Scholar potwierdza korzystne działanie bergamotki: zmniejszenie całkowitego poziomu cholesterolu o 12,3–31,3% oraz obniżenie stężenia cholesterolu LDL o 7,6–40,8 % i stężenia trójglicerydów o 11,5–39,5%. W 8 badaniach odnotowano również wzrost poziomu cholesterolu HDL [28].

Wysoki poziom cholesterolu jest powszechnie uważany za czynnik ryzyka rozwoju miażdżycy, która zwiększa prawdopodobieństwo zdarzeń sercowo-naczyniowych. Monakolina K, berberyna, owoc pomarańczy bergamotki i liść karczocha stanowią bezpieczną i skuteczną alternatywę dla leków z grupy statyn bądź innych, których zadaniem jest zmniejszenie poziomu cholesterolu. Surowce roślinne wykazują działanie pleiotropowe, poza tym, że optymalizują poziom lipidów, posiadają właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne, ponadto pozwalają na zmniejszenie masy ciała i poprawę procesu trawienia. Najlepiej udokumentowanym w badaniach na ludziach surowcem pochodzenia naturalnego, redukującym poziom cholesterolu, jest monakolina K. Jej efekty obserwowano nie tylko dla typowej, dotychczas zalecanej dziennej dawki równej 10 mg, ale i dla dawki mniejszej, nieprzekraczającej 3 mg. Istotą fitoterapii jest komponowanie ziół, których składniki mogą wzajemnie wzmacniać swoje działanie. Dlatego przedmiotem prób klinicznych stało się łączne stosowanie kilku hipolipemicznych surowców naturalnych. Wyniki potwierdzały skuteczność takich połączeń. Należy badać również inne surowce roślinne, których skład chemiczny sugeruje potencjalne działanie polegające na obniżaniu poziomu cholesterolu.

Surowce roślinne przedstawione w opracowaniu sprzyjają zmniejszaniu poziomu cholesterolu i nie wykazują istotnych działań niepożądanych, dlatego należy promować ich stosowanie. Jest to zgodne z rekomendacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotyczącą implementowania naturalnych metod leczenia do aktualnie przyjętych procedur medycznych [29].

Autor pragnie podziękować za pomoc w redakcji artykułu Pani Katarzynie Zyzak – Specjaliście z Działu Rozwoju z Laboratorium Medycyny Naturalnej Bonimed oraz Pani Małgorzacie Kulig-Skrybeńce.

Literatura

- [1] Wnęk D., Cholesterol – funkcje, źródła, frakcje, stężenie, Medycyna Praktyczna, 2023, <https://www.mp.pl/pacjent/dieta/zasady/117035,cholesterol-funkcje-zrodla-frakcje-stezenie> (dostęp 1.08.2024).
- [2] Heman P., Frakcje cholesterolu i trójglicerydy – panel lipidowy, Medycyna Praktyczna, 2023, <https://www.mp.pl/pacjent/cholesterol/hipercholesterolemia/103924,cholesterol-i-triglicerydy-panel-lipidowy> (dostęp 1.08.2024).
- [3] Undas A., Guzik T., Szczeklik A., Miazdzyca i ryzyko sercowo-naczyniowe, [w:] Interna Szczeklika, (red.) P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, 2015, s. 148-153.
- [4] Tyrka A., Kopeć G., Statyny, Medycyna Praktyczna, 2023, <https://www.mp.pl/pacjent/chorobawienkowa/leczenie/62423,statyny> (dostęp 1.08.2024).
- [5] Brown C.J., Chang L.S., Hosomura N., Malmasi S., Morrison F., Shubina M., Lan Z., Turchin A., Assessment of Sex Disparities in Nonacceptance of Statin Therapy and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels Among Patients at High Cardiovascular Risk, JAMA Network Open, 2023, 6(2), e231047.
- [6] Leki o działaniu hipolipemicznym, [w:] Kompendium farmakologii, (red.) W. Janiec, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2021.
- [7] Li Y.G., Zhang F., Wang Z.T., Hu Z.B., Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2004, 35(5), s. 1101–1112.
- [8] Rozporządzenie Komisji (UE) 2022/860 z dnia 1 czerwca 2022 r. zmieniające załącznik III do rozporządzenia (WE) nr 1925/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady w odniesieniu do monakolin ze sfermentowanego czerwonego ryżu.
- [9] Cicero A.F.G., Fogacci F., Banach M., Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia, Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, 2019, 15(3), s. 192–199.
- [10] Liasi E., Kantilafti M., Hadjimbei E., Chrysostomou S., Monacolin K supplementation in patients with hypercholesterolemia: A systematic review of clinical trials, Semergen, 2024, 50(4), s. 102156.
- [11] Minamizuka T., Koshizaka M., Shoji M., Yamaga M., Hayashi A., Ide K., Ide S., Kitamoto T., Sakamoto K., Hattori A., Ishikawa T., Kobayashi J., Maezawa Y., Kobayashi K., Takemoto M., Inagaki M., Endo A., Yokote K., Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial, Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2021, 30(3), s. 424–435.
- [12] Cicero A., Parini A., Rosticci M., Nutraceuticals and cholesterol-lowering action, International Journal of Cardiology, Metabolic & Endocrine, 2015, 6, s. 1–4.
- [13] Cicero A.F.G., Fogacci F., Zambon A., Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar, Journal of the American College of Cardiology, 2021, 77(5), s. 620–628.
- [14] Hadi A., Arab A., Ghaedi E., Rafie N., Miraghajani M., Kafeshani M., Barberry (*Berberis vulgaris* L.) is a safe approach for management of lipid parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Complementary Therapies in Medicine, 2019, 43, s. 117–124.

- [15] Lazavi F., Mirmiran P., Sohrab G., Nikpayam O., Angoorani P., Hedayati M., The barberry juice effects on metabolic factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial, *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2018, 31, s. 170–174.
- [16] Derosa G., D'Angelo A., Romano D., Maffioli P., Effects of a Combination of *Berberis aristata*, *Silybum marianum* and Monacolin on Lipid Profile in Subjects at Low Cardiovascular Risk; A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial, *International Journal of Molecular Science*, 2017, 18(2), s. 343.
- [17] Derosa G., Bonaventura A., Bianchi L., Romano D., D'Angelo A., Fogari E., Maffioli P., *Berberis aristata*/*Silybum marianum* fixed combination on lipid profile and insulin secretion in dyslipidemic patients, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2013, 13(11), s. 1495–1506.
- [18] Derosa G., Romano D., D'Angelo A., Maffioli P., *Berberis aristata*/*Silybum marianum* fixed combination (*Berberol*®) effects on lipid profile in dyslipidemic patients intolerant to statins at high dosages: A randomized, placebo-controlled, clinical trial, *Phytomedicine*, 2015, 22(2), s. 231–237.
- [19] Derosa G., D'Angelo A., Maffioli P., The role of a fixed *Berberis aristata*/*Silybum marianum* combination in the treatment of type 1 diabetes mellitus, *Clinical Nutrition*, 2016, 35(5), s. 1091–1095.
- [20] Guarino G., Strollo F., Carbone L., Della Corte T., Letizia M., Marino G., Gentile S., Bioimpedance analysis, metabolic effects and safety of the association *Berberis aristata*/*Silybum marianum*: a 52-week double-blind, placebo-controlled study in obese patients with type 2 diabetes, *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 2017, 31(2), s. 495–502.
- [21] Cicero A.F.G., Fogacci F., Bove M., Giovannini M., Veronesi M., Borghi C., Short-Term Effects of Dry Extracts of *Artichoke* and *Berberis* in Hypercholesterolemic Patients Without Cardiovascular Disease, *The American Journal of Cardiology*, 2019, 123(4), s. 588–591.
- [22] Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Wallis C., Simpson H.C., *Artichoke* leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: A randomized, double blind placebo controlled trial, *Phytomedicine*, 2008, 15(9), s. 668–675.
- [23] Rondanelli M., Giacosa A., Opizzi A., Faliva M.A., Sala P., Perna S., Bombardelli E., Beneficial effects of *artichoke* leaf extract supplementation on increasing HDL-cholesterol in subjects with primary mild hypercholesterolaemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2013, 64(1), s. 7–15.
- [24] Sahebkar A., Pirro M., Banach M., Mikhailidis D.P., Atkin S.L., Cicero A.F.G., Lipid-lowering activity of *artichoke* extracts: A systematic review and meta-analysis, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2018, 58(15), s. 2549–2556.
- [25] Fogacci F., Giovannini M., Di Micoli A., Fiorini G., Grandi E., Borghi C., Cicero A.F.G., A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial on the Effect

- of a Dietary Supplement Containing Dry Artichoke and Bergamot Extracts on Metabolic and Vascular Risk Factors in Individuals with Suboptimal Cholesterol Levels, *Nutrients*, 2024, 16(11), s. 1587.
- [26] Riva A., Petrangolini G., Allegrini P., Perna S., Giacosa A., Peroni G., Faliva M.A., Naso M., Rondanelli M., Artichoke and Bergamot Phytosome Alliance: A Randomized Double Blind Clinical Trial in Mild Hypercholesterolemia, *Nutrients*, 2021, 14(1), s. 108.
- [27] Rondanelli M., Peroni G., Riva A., Petrangolini G., Allegrini P., Fazia T., Bernardinelli L., Naso M., Faliva M.A., Tartara A., Gasparri C., Infantino V., Perna S., Bergamot phytosome improved visceral fat and plasma lipid profiles in overweight and obese class I subject with mild hypercholesterolemia: A randomized placebo controlled trial, *Phytotherapy Research*, 2021, 35(4), s. 2045–2056.
- [28] Lamiquiz-Moneo I., Giné-González J., Alisente S., Bea A.M., Pérez-Calahorra S., Marco-Benedí V., Baila-Rueda L., Jarauta E., Cenarro A., Civeira F., Mateo-Gallego R., Effect of bergamot on lipid profile in humans: A systematic review; *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2020, 60(18), s. 3133–3143.
- [29] WHO Traditional Medicine Strategy 2014–2023, World Health Organization 2013, <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096> (dostęp 1.08.2024).