



ARTÍCULO BREVE

# Alimentos funcionales y nutraceuticos en el tratamiento de la hipercolesterolemia: posicionamiento de la Sociedad Española de Arteriosclerosis 2023

Pablo Pérez-Martínez<sup>a,b,\*</sup>, Emilio Ros<sup>b,c</sup>, Juan Pedro-Botet<sup>d</sup>, Fernando Civeira<sup>e,f</sup>, Vicente Pascual<sup>g</sup>, Carmen Garcés<sup>h</sup>, Rosa Solá<sup>i</sup>, Francisco Pérez-Jiménez<sup>a</sup> y José M. Mostaza<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis, Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba/Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Córdoba, España

<sup>b</sup> CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Lípidos, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer, Barcelona, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Unidad Clínica y de Investigación en Lípidos y Arteriosclerosis, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet, IIS Aragón, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>f</sup> CIBER Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>g</sup> Centro de Salud Palleter, Universidad CEU-Cardenal Herrera, Castellón, España

<sup>h</sup> Laboratorio de Lípidos, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>i</sup> Grupo de Nutrición Funcional, Oxidación y Enfermedades Cardiovasculares (NFOC-Salut), Hospital Universitario Sant Joan, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

<sup>j</sup> Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital La Paz-Carlos III, Madrid, España

## PALABRAS CLAVE

Nutraceuticos;  
Alimentos  
funcionales;  
Hipercolesterolemia;  
Fitoesteroles;  
Levadura roja de  
arroz;  
Colesterol LDL

**Resumen** Para el tratamiento de la hipercolesterolemia, además de aconsejar una alimentación saludable, puede ser conveniente recomendar alimentos funcionales o nutraceuticos con efecto hipolipemiente. Dado el progresivo incremento en el número de estos productos y su creciente utilización por la población, la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) ha creído conveniente revisar la información disponible, seleccionar los resultados de los estudios científicamente más sólidos y posicionarse sobre la utilidad de los mismos, para recomendar a los profesionales sanitarios y a la población general su potencial utilidad en términos de eficacia y sus posibles beneficios y limitaciones. Se han identificado los siguientes escenarios clínicos en

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pabloperez@uco.es](mailto:pabloperez@uco.es) (P. Pérez-Martínez).

los que se podrían utilizar estos productos y que se analizarán con más detalle en este documento: 1. Tratamiento hipolipemiante en sujetos con intolerancia a estatinas. 2. Tratamiento hipolipemiante «a la carta» en personas en prevención primaria. 3. Prevención cardiovascular a largo plazo en personas sin indicación de tratamiento hipolipemiante. 4. Pacientes con tratamiento hipolipemiante optimizado que no alcanzan objetivos terapéuticos.

© 2023 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Nutraceuticals;  
Functional foods;  
Hypercholesterolemia;  
Phytosterols;  
Red yeast rice;  
LDL cholesterol

## Functional foods and nutraceuticals in the treatment of hypercholesterolemia: Statement of the Spanish Society of Arteriosclerosis 2023

**Abstract** In the management of hypercholesterolemia, besides advising a healthy, plant-based diet, it may be useful to recommend functional foods or nutraceutical with cholesterol-lowering properties. Given the progressive increase in the number of these products and their rising use by the population, the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA) has considered it appropriate to review the available information, select the results of the scientifically more robust studies and take a position on their usefulness, to recommend to health professionals and the general population their potential utility in terms of efficacy and their possible benefits and limitations. The following clinical scenarios have been identified in which these products could be used and will be analyzed in more detail in this document: (1) Hypolipidemic treatment in subjects with statin intolerance. (2) Hypolipidemic treatment «a la carte» in individuals in primary prevention. (3) Long-term cardiovascular prevention in individuals with no indication for lipid-lowering therapy. (4) Patients with optimized lipid-lowering treatment who do not achieve therapeutic objectives.

© 2023 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

### Justificación

En el control de la hipercolesterolemia, además de recomendar una alimentación cardiosaludable, puede ser conveniente utilizar, en ciertas situaciones, alimentos funcionales o nutraceuticos con efecto hipolipemiante. Además de los macro y micronutrientes contenidos en los alimentos, existen un conjunto de biocomponentes con importantes efectos sobre la salud, conocidos como nutraceuticos. Estos productos, a su vez, se relacionan con los alimentos funcionales y los suplementos.

Los «alimentos funcionales» tienen características específicas que los distinguen de los alimentos convencionales, siendo su definición más conocida la del Proyecto de la Unión Europea «*Functional Food Science in Europe (FUFOSE)*». Según esta, un alimento funcional es el que, más allá de su valor nutricional, influye en funciones fisiológicas de un modo mensurable en términos de promoción de la salud o prevención de la enfermedad<sup>1</sup>. Un alimento funcional es un alimento natural, al que se le ha añadido un componente, al que se le ha quitado un ingrediente, un alimento al que se le han modificado componentes o su biodisponibilidad, o cualquier combinación de estas posibilidades. En todo caso, los alimentos funcionales son siempre alimentos (no son comprimidos o cápsulas) y sus efectos saludables deben demostrarse con cantidades que normalmente pueden

consumirse con la dieta habitual. Un ejemplo de alimentos funcionales, con un efecto bien demostrado sobre la reducción del colesterol total y colesterol vehiculizado en las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) son los productos lácteos y margarinas fortificadas con fitoesteroles o estanoles<sup>2</sup>.

En los países anglosajones los alimentos funcionales también se denominan «nutraceuticos», término que denota a la vez su origen alimentario y su similitud de función con los productos farmacéuticos. Sin embargo, esto puede prestar a confusión, ya que conceptualmente los nutraceuticos son derivados de alimentos y se presentan en forma de cápsulas, comprimidos, tabletas u otras preparaciones galénicas que en absoluto son alimentos<sup>3</sup>. Para añadir más complejidad, en EE. UU. los nutraceuticos se engloban a veces con los suplementos dietéticos, que es una categoría distinta de preparados nutricionales. En todo caso, a pesar de que existe una demanda creciente de estos productos, ni en Europa ni en EE. UU. existe una regulación sistemática con respecto a las propiedades médicas, alegaciones de salud y seguridad de los nutraceuticos, que permanecen en un área gris entre los alimentos y los fármacos. En la legislación de la Unión Europea no aparece el término «nutraceutico»<sup>4</sup>. La levadura roja de arroz, que se presenta habitualmente en forma de cápsulas (no de alimento), es un ejemplo de nutraceutico con propiedades reductoras del colesterol total y del cLDL<sup>5</sup>.

Finalmente, aunque no se consideran en este documento, conviene reseñar que los suplementos dietéticos, según la

directiva de la Unión Europea, son preparados nutricionales diseñados para suplementar la dieta normal y consisten en concentrados de nutrientes, vitaminas, minerales u otros productos de origen vegetal, aislados o en combinación, comercializados en forma de cápsulas, tabletas o comprimidos en dosis fijas pequeñas<sup>6</sup>. De modo similar, la *Food and Drug Administration* (FDA) los define como «productos en forma de cápsulas, tabletas o similares que contienen un ingrediente dietético de tipo vitamina, mineral, aminoácido u otra sustancia de origen vegetal, destinado a añadir un valor nutricional (suplementar) a la dieta»<sup>7</sup>. Si bien ha habido un consumo masivo de suplementos de vitaminas y minerales comercializados como alternativas naturales para proteger la salud en general y la cardiovascular en particular, sobre todo en EE. UU., siguen sin existir evidencias científicas sólidas de un potencial efecto preventivo cardiovascular, para el cáncer o para la mortalidad total<sup>8</sup>.

El consumo de alimentos funcionales y nutracéuticos, sobre todo los dirigidos a reducir la concentración de colesterol total, ha aumentado progresivamente durante las 2 últimas décadas. Según un informe de mercado de la farmacéutica AORA Health, se estima que el mercado de los nutracéuticos crecerá casi un 50% hasta 2028, con un incremento anual del 8,6%. La inclusión de un capítulo sobre estos productos en las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Arteriosclerosis (ESC/EAS) para el manejo de las dislipidemias resalta su importancia en el control del colesterol<sup>9</sup>. A pesar de dicho incremento, los estudios son múltiples y muy heterogéneos con respecto a su diseño, resultados y calidad científica. Además, si bien alguno de estos productos reduce de forma significativa el colesterol, no existen datos sobre su posible beneficio cardiovascular y es improbable que se disponga de ellos en el futuro, pues se requerirían grandes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con resultado de episodios cardiovasculares graves tras varios años de seguimiento. Más aun, la mayoría de los datos sobre su seguridad son limitados al disponerse únicamente de estudios a corto plazo. Todo ello hace que las recomendaciones sobre su uso posean numerosas limitaciones<sup>10</sup>.

Dado el incremento en el número de productos dirigidos a reducir la colesterolemia y su creciente consumo, la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) ha creído conveniente revisar la información disponible, seleccionar los resultados de los estudios científicamente más sólidos y tomar posición sobre los mismos en diferentes escenarios clínicos, para recomendar a los profesionales sanitarios y a la población general su potencial utilidad en términos de eficacia y sus posibles beneficios y limitaciones.

## Importancia del colesterol en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular

El colesterol es imprescindible para el correcto funcionamiento del organismo fruto de sus funciones fisiológicas, entre las que cabe citar que es componente estructural de las membranas celulares, precursor de la vitamina D, de las hormonas esteroideas (progesterona, estrógenos, testosterona, cortisol y aldosterona) y de los ácidos biliares. Por otra parte, el ser humano es incapaz de metabolizar el colesterol al no poseer rutas metabólicas que catabolicen el anillo

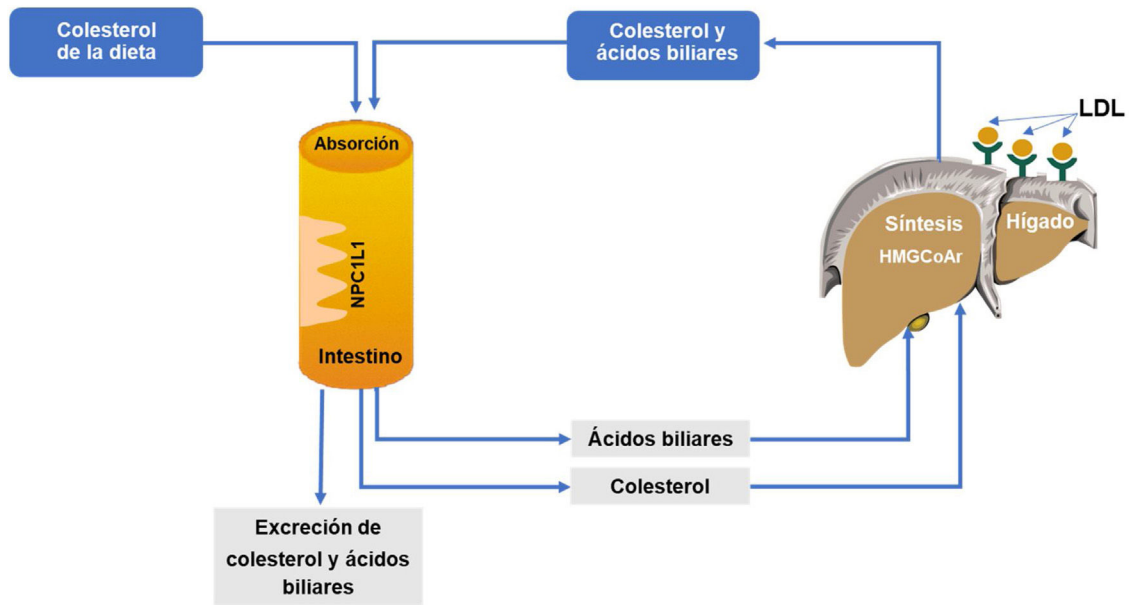
ciclopentanoperhidrofenantreno, siendo por ello necesario su transporte hacia el hígado para su eliminación al intestino por la bilis, junto con los ácidos biliares. Ello pone de relieve la trascendencia de la homeostasis del colesterol, mediante el equilibrio entre la síntesis endógena, la absorción intestinal y la secreción biliar de los ácidos biliares y colesterol. Dado que los ácidos biliares son reabsorbidos eficientemente y una parte del colesterol biliar es reabsorbido en el intestino, el balance global del colesterol depende de que las entradas (síntesis y dieta) se equilibren con las pérdidas (excreción fecal) (fig. 1). La cantidad de colesterol excretado con las heces depende de la eficiencia de la absorción intestinal del colesterol intestinal (biliar y dietético) en la circulación enterohepática. Todo ello justifica el interés depositado en los mecanismos de síntesis y de absorción intestinal del colesterol como dianas terapéuticas para disminuir la colesterolemia.

La hipercolesterolemia que cursa con aumento del cLDL se asocia al acumulo de colesterol, en la pared arterial, que es el factor principal en el desarrollo de la placa de aterosclerosis, cuyo crecimiento y eventual trombosis da lugar a los síndromes isquémicos. En este sentido, la enfermedad cardiovascular (ECV) y especialmente la enfermedad coronaria y el ictus isquémico aterotrombótico son la principal causa de mortalidad a nivel mundial y uno de los principales factores contribuyentes de discapacidad. En España, según datos del *Instituto Nacional de Estadística*, las enfermedades del sistema circulatorio continúan siendo la primera causa de muerte en 2020 con 119.853 fallecimientos que representan un 24,3% de las defunciones totales, con un incremento del 2,8% con respecto al año anterior<sup>11</sup>.

## La reducción de colesterol como tratamiento causal de arteriosclerosis

El conocimiento fisiopatológico de la arteriosclerosis es cada vez más preciso y ha permitido identificar el cLDL como un agente etiológico primordial, que estimula fenómenos inflamatorios y de proliferación celular en la pared vascular<sup>12,13</sup>. Los beneficios cardiovasculares de los fármacos hipolipemiantes son debidos a su efecto reductor de las concentraciones de cLDL. Existe una firme evidencia clínica, explorada de forma extensa por el *Cholesterol Treatment Trialist Collaboration* (CTTC)<sup>14</sup> que muestra que la reducción del riesgo de ECV asociado a la terapia con estatinas está mediada por el descenso de las concentraciones de cLDL en términos absolutos. Además, el descenso del cLDL mediado por otros fármacos, como la ezetimiba o los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9), o incluso por medios no farmacológicos, como la dieta o la cirugía de derivación ileal, comportan la misma reducción de riesgo por unidad de cLDL reducido<sup>15</sup>. Con posterioridad, el beneficio de la reducción del colesterol, independientemente del mecanismo mediante el que se consiga, ha sido corroborado por los estudios de aleatorización mendeliana<sup>16</sup>.

Más recientemente, los estudios con iPCSK9 que evalúan la evolución de la arteriosclerosis coronaria mediante ecografía intravascular y técnicas innovadoras de análisis de imagen han demostrado que incluso descensos de cLDL por debajo de los actualmente recomendados se acompañan de



**Figura 1** Mecanismos de regulación hepática e intestinal del colesterol. HMG-CoAr: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa; LDL: lipoproteína de baja densidad; NPC1L1: Niemann-Pick C1 L1.

una disminución de la carga aterosclerótica y de efectos beneficiosos en la composición de la placa<sup>17</sup>; por tanto, se puede afirmar que en esta situación clínica estamos realizando un tratamiento etiológico de la enfermedad.

### Necesidades no cubiertas en el manejo de la hipercolesterolemia: utilidad clínica de los nutraceuticos

El arsenal terapéutico para el manejo de la hipercolesterolemia cuenta con fármacos potentes, seguros y con numerosas evidencias científicas de eficacia y seguridad, tanto en la prevención primaria como en la prevención secundaria de la ECV. Disponemos de fármacos tan variados como las estatinas, ezetimiba, inhibidores de PCSK9, ácido bempedoico y resinas de intercambio aniónico. En monoterapia o en combinación, estos fármacos permiten alcanzar los objetivos terapéuticos en la mayoría de los pacientes con hipercolesterolemia grave, exceptuando pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF) homocigota. Sin embargo, en la práctica clínica, efectos secundarios, razones personales o falta de eficacia, entre otras barreras, hace difícil lograr el control óptimo de la dislipidemia en numerosos pacientes. En estas circunstancias los alimentos funcionales o los nutraceuticos pueden desempeñar un papel relevante.

### Eficacia hipocolesterolemia de los nutraceuticos

Los alimentos funcionales y nutraceuticos con mayor eficacia en la reducción de la colesterolemia se detallan en la [tabla 1](#), donde se muestra el efecto hipocolesterolemia esperable de cada uno de ellos. En la [figura 2](#) se resumen sus diferentes mecanismos de acción.

### Berberina

La berberina es un alcaloide vegetal del grupo de las isoquinolinas, principal componente activo de *Rhizoma coptidis*, una planta usada en muchas fórmulas de la medicina tradicional china. Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de la PCSK9 y la reducción de la degradación lisosomal de los receptores hepáticos de LDL. La berberina contribuye también a la reducción de la colesterolemia mediante la inhibición de la absorción intestinal de colesterol, aumentando su excreción fecal y promoviendo el catabolismo del colesterol hepático y la formación de ácidos biliares. Además, estimula la vía de la proteínquinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), que promueve la oxidación de ácidos grasos e inhibe la expresión de genes lipogénicos como la acetil coenzima A carboxilasa<sup>18</sup>. Se han descrito efectos vasculoprotectores, antiinflamatorios, reductores del estrés oxidativo, y de mejora de la resistencia a la insulina para la berberina<sup>19,20</sup>. Un metaanálisis de 46 ECA en pacientes con diabetes demostró que la suplementación con berberina mejoraba el estado de inflamación crónica al reducir las concentraciones circulantes de proteína C reactiva, interleuquina-6 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ <sup>19</sup>.

Una revisión sistemática y metaanálisis de ECA que evaluó el efecto terapéutico cardiometabólico de la berberina encontró beneficios en el perfil lipídico, con reducción del colesterol total, cLDL y triglicéridos, e incremento del colesterol transportado por lipoproteínas de alta intensidad (cHDL), a la vez que una mejoría de la insulinoresistencia<sup>21</sup>.

Los efectos secundarios de la berberina son de leves a moderados, principalmente de índole gastrointestinal (diarrea, estreñimiento, meteorismo...) comparables con los que aparecen en los grupos control de los ECA<sup>19,21</sup>. No se han constatado efectos de nefrotoxicidad o hepatotoxicidad, ni diferencias significativas en las concentraciones

**Tabla 1** Efecto hipocolesterolemiante de los diferentes alimentos funcionales y nutraceuticos

	Efecto de reducción del cLDL <sup>a</sup>	Mecanismo de acción	Efectos adversos
Berberina	↓ cLDL de hasta un 15% (500 a 1500 mg/día) <sup>18</sup>	Inhibición de PCSK9, ↑ expresión de receptores LDL  Inhibición de la absorción intestinal de colesterol	Leves o moderados (índole gastrointestinal) <sup>19,21</sup>
Bergamota	↓ cLDL de hasta un 15% (500 a 1500 mg/día) <sup>23</sup>	↑ Renovación de colesterol y formación de ácidos biliares <sup>18</sup> Inhibición de la síntesis hepática de colesterol (inhibición de la HMG-CoA reductasa)  Inhibición de la formación de ésteres de colesterol	No detectados <sup>25</sup>
Esteroles y estanoles vegetales	↓ media cLDL del 12% (2-3 g/día) <sup>30</sup>	Reducción de la absorción intestinal de colesterol <sup>22</sup> Inhibición de la absorción intestinal de colesterol  Inhibición de la formación de ésteres de colesterol	Afectan de modo marginal la absorción de vitaminas liposolubles  Contraindicados en pacientes con sitosterolemia <sup>29</sup>
Fibra soluble	Fibra de avena: ↓ cLDL del 15% <sup>22,36</sup>  <i>Psyllium</i> : ↓ media cLDL del 7% (10 g/día) <sup>22,36</sup>	Reducción de la absorción intestinal de colesterol  ↑ secreción de sales biliares	Alteraciones gastrointestinales <sup>18,22</sup>  El glucomanano puede reducir absorción de vitaminas liposolubles y Ca <sup>18,22</sup>
Levadura roja de arroz	Glucomanano: ↓ cLDL 16 mg/dL (1,2-15,1 g/día) <sup>37</sup> ↓ cLDL entre 10-25% (3-10 mg/día monacolina K) <sup>40</sup>	Inhibición de la síntesis hepática de colesterol (inhibición de la HMG-CoA reductasa)	A dosis altas, efectos secundarios musculares en personas intolerantes a las estatinas <sup>40</sup>

cLDL: colesterol LDL; HMG-CoA reductasa: 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa; PCSK9: proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9.

<sup>a</sup> Los alimentos funcionales o nutraceuticos que disponen de un mayor número de evidencias científicas son los fitoesteroles y la levadura roja de arroz.

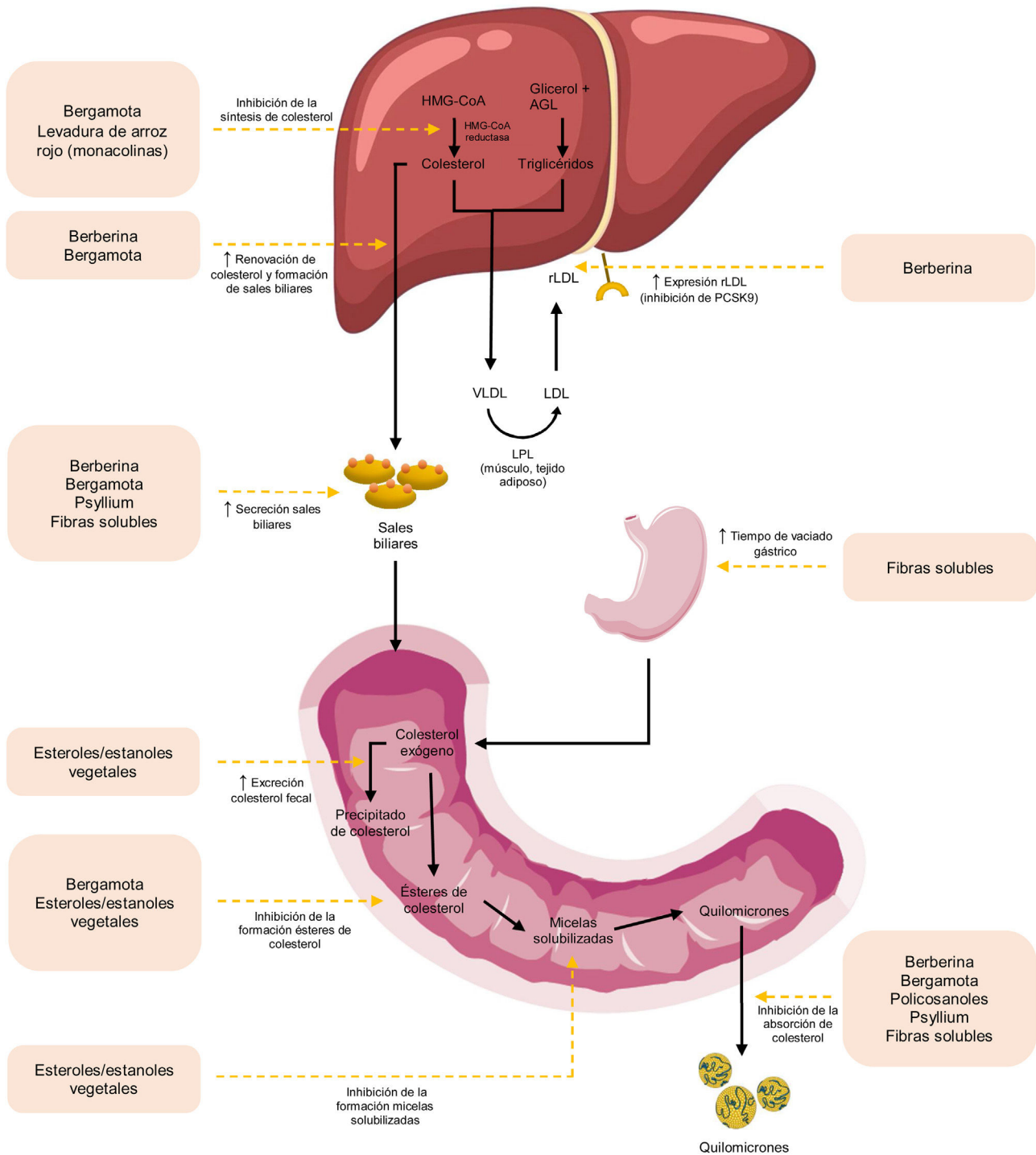
de transaminasas y creatinina en los pacientes tratados con berberina en comparación con los controles<sup>19,21</sup>.

Los estudios de tratamiento con berberina son heterogéneos con relación a su diseño, periodo de tratamiento y dosis empleada, con evidencias limitadas sobre su efecto terapéutico. Según las observaciones más recientes, el efecto hipocolesterolemiante se manifiesta con el consumo de entre 500 y 1500 mg/día y se asocia a una reducción de hasta un 15% de las concentraciones de cLDL<sup>18</sup>. Para determinar el papel de la berberina en el control de la dislipidemia, son necesarios más ECA de buena calidad<sup>18,22</sup>.

## Bergamota

La bergamota es una fruta del grupo de los cítricos (*Citrus bergamia*), originaria del sur de Italia, en cuya composición abundan fitoquímicos variados, como la brutieridina, melitidina y otros flavonoides (neoeriocitrina, naringina y neohesperidina). Al parecer, el elevado contenido de estos componentes en la bergamota se implica en su acción hipocolesterolemiante<sup>23</sup>. El zumo de este cítrico presenta una capacidad inhibitoria de la síntesis hepática de colesterol. Una fracción rica en brutieridina, melitidina y





**Figura 2** Mecanismos de acción a través de los cuales los esteroides vegetales y nutracéuticos ejercen su acción. Modificada de Cicero AFC, 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. Arch Med Sci. 2017;13:965-1005. doi: 10.5114/aoms.2017.69326.

neoriocitrina, extraída de la cáscara de bergamota, actúa inhibiendo la HMG-CoA reductasa por un mecanismo similar al de las estatinas y la acil-CoA:colesterolaciltransferasa, reduciendo por tanto la formación de ésteres de colesterol. Otros mecanismos de acción posiblemente involucrados en los efectos sobre el perfil lipídico de la bergamota son la reducción de la absorción intestinal de colesterol, la

inhibición de la oxidación de las partículas de LDL, clave en la formación de la placa de ateroma, y la estimulación de la vía de la AMPK, que reduce la síntesis de colesterol a través de la inhibición de la HMG-CoA reductasa<sup>22</sup>.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis que ha incluido 14 ECA muestra que la suplementación con bergamota reduce significativamente las concentraciones de

colesterol total, triglicéridos, y cLDL e incrementa los niveles de cHDL<sup>24</sup>.

Otra revisión sistemática que analiza 12 estudios con bergamota (10 ECA y 2 estudios observacionales con un total de 870 participantes) muestra una reducción de entre el 12,3 y el 31,3% del colesterol total, de entre el 7,6 y el 40,8% del cLDL y de entre el 11,5 y el 39,5% de la trigliceridemia. La gran variabilidad observada en el efecto hipocolesterolemizante entre los estudios analizados probablemente sea debida a la heterogeneidad de los diseños y dosis de bergamota empleadas, observándose en general mayor efecto con dosis más altas. En todos los ECA analizados, que tuvieron una duración de entre 30 días y 6 meses, la bergamota mostró un buen perfil de seguridad, sin efectos secundarios detectados<sup>25</sup>.

En definitiva, los estudios clínicos que analizan las propiedades hipolipemiantes de la bergamota muestran que los polifenoles que contiene, a dosis de 500 a 1500 mg/día, reducen el cLDL alrededor de un 15%, en función de la dosis, con efecto muy variable según el grado de purificación del extracto<sup>23</sup>. Se requieren más estudios para dilucidar la forma de presentación y dosis más adecuada, que permita realizar una recomendación con un mayor nivel de evidencia.

## Esteroles y estanoles vegetales

Las semillas oleaginosas (cereales, legumbres, frutos secos) contienen compuestos fitoquímicos de tipo esteroide, los esteroides vegetales o fitoesteroides, cuyas propiedades para reducir la colesterolemia son conocidas desde la década de 1950<sup>26</sup>. El sitosterol y el campesterol son los más abundantes y en promedio comprenden el 65 y el 30% de la ingesta de fitoesteroides con la dieta habitual. La estructura química de los fitoesteroides difiere de la del colesterol por la presencia de cadenas laterales modificadas en C:24. Los estanoles, menos abundantes en la naturaleza, son esteroides saturados, es decir, carecen del doble enlace en el anillo esteroideo<sup>27</sup>. A pesar de que su estructura molecular es casi idéntica, el colesterol y los fitoesteroides se metabolizan de modo distinto. La absorción del colesterol en el intestino humano es de un 50% en promedio, mientras que la absorción de fitoesteroides no supera el 5% y, una vez absorbidos, son rápidamente excretados en la bilis. En cantidades de gramos en la luz intestinal, los fitoesteroides y estanoles reducen la absorción del colesterol, tanto del procedente de la dieta como del de origen biliar, porque desplazan al esteroide de las micelas que lo solubilizan como paso previo a su absorción por el transportador NPC1L1<sup>27</sup>. La reducción de la absorción determina que llegue menos colesterol al hígado, lo cual tiene 2 efectos compensatorios: aumento de la síntesis e incremento de la expresión de receptores LDL (fig. 2), 2 procesos activados por el factor transcripcional SREBP-2 (del inglés *Sterol-regulatory element-binding protein-2*) sensible a la concentración de colesterol hepática. El efecto neto es la reducción de las concentraciones séricas de cLDL<sup>28</sup>.

Otros mecanismos implicados en el efecto hipocolesterolemizante de los esteroides vegetales son la inhibición de la esterificación enzimática del colesterol libre en el enterocito, de modo que se incorporará menos colesterol a los quilomicrones en formación, y el aumento de la síntesis de los transportadores ABCG5 y ABCG8, que facilitan el

eflujo del colesterol libre del enterocito de nuevo hacia la luz intestinal<sup>29</sup>. La cantidad de fitoesteroides que aporta una dieta rica en vegetales no suele superar los 600 mg/día. Estos compuestos se han introducido en el mercado como alimentos funcionales enriqueciendo productos lácteos, margarinas y otros alimentos. El efecto hipocolesterolemizante parece ser dosis dependiente hasta ingestas de 3 g/día, con una reducción media del cLDL del 12%<sup>30</sup>. Los fitoesteroides también pueden reducir los triglicéridos, pero solo en aquellos individuos con triglicéridos elevados en situación basal<sup>31</sup>. Un metaanálisis de ECA concluyó que la suplementación con esteroides vegetales incrementa de forma significativa la concentración de las apolipoproteínas antiaterogénicas (Apo-AI, Apo-CII) y reduce la de las aterogénicas (Apo-B y Apo-E)<sup>32</sup>.

Numerosos estudios han demostrado su eficacia en pacientes tratados con estatinas, en los cuales el efecto de reducción del cLDL es aditivo. Aunque hay menos estudios, también parecen ser eficaces en tratamientos combinados con ezetimiba o fibratos<sup>29,33</sup>.

El periodo de consumo de esteroides vegetales necesario para observar su efecto es de una duración mínima de 2 a 3 semanas y, para optimizar su eficacia, deben ingerirse durante las comidas principales, cuando la contracción de la vesícula biliar vierte al duodeno bilis cargada de colesterol. Los esteroides vegetales interfieren en la absorción de vitaminas liposolubles (betacarotenos, licopeno, alfa-tocoferol...), habiéndose descrito una reducción de las concentraciones séricas de estas vitaminas sin relevancia clínica; sin embargo, es aconsejable consumir una dieta con abundantes frutas y verduras ricas en carotenoides<sup>33</sup>. El consumo de esteroides vegetales está contraindicado en los pacientes con sitosterolemia, una enfermedad genética poco frecuente en la que existe una hiperabsorción intestinal de esteroides (entre 15 y el 60%, frente al 5% que absorben las personas sanas) que provoca una elevada concentración de esteroides en plasma (no de colesterol) que podría estar relacionada con la aterosclerosis grave que presentan estos sujetos<sup>29</sup>.

Aunque en diferentes guías se recomiendan los esteroides vegetales a una dosis de 2-3 g diarios como complementos de la modificación del estilo de vida para reducir la colesterolemia, no existen ECA que muestren sus beneficios cardiovasculares<sup>34</sup>. Tampoco es probable que se lleven a cabo dado el coste, complejidad y tiempo que conllevan los estudios clínicos con eventos cardíacos duros de ECV como resultado primario. Sin embargo, está bien establecido el concepto de que la reducción del cLDL por cualquier mecanismo se asocia al beneficio cardiovascular<sup>35</sup>.

En conclusión, los esteroides y estanoles se encuentran incorporados a distintos alimentos funcionales en un mercado en continua expansión porque son ingredientes seguros y eficaces para disminuir el cLDL, como coadyuvantes a una dieta saludable o al tratamiento con diversos fármacos hipolipemiantes.

## Fibra soluble

La fibra alimentaria, resistente a la hidrólisis por las enzimas digestivas humanas, es un componente integral de las frutas, legumbres, verduras, frutos secos y cereales integrales.

Existen 2 tipos distintos de fibra alimentaria definidos por su solubilidad en el agua: la fibra insoluble, abundante en los cereales integrales, y la fibra soluble, presente sobre todo en legumbres, verduras, frutas y avena (betaglucanos).

El efecto hipocolesterolemiante de la fibra soluble es debido a que, en contacto con el agua, forma un gel que incrementa la viscosidad del bolo alimentario, y actúa de barrera física reduciendo la absorción intestinal de colesterol. Además, la fibra soluble fija los ácidos biliares en el intestino delgado y promueve su eliminación fecal, con lo que el colesterol hepático es dirigido hacia la síntesis de ácidos biliares, incrementándose la captación hepática de colesterol circulante en el plasma, con la consiguiente reducción de la colesterolemia, mecanismo de acción similar al de las resinas de intercambio aniónico. Otro mecanismo beneficioso de la fibra es la producción de ácidos grasos de cadena corta (principalmente ácidos butírico y propiónico) resultantes de la fermentación de la fibra por el microbioma colónico ya que estos ácidos pueden inhibir la HMG-CoA reductasa, reduciendo la síntesis hepática de colesterol y contribuir al efecto hipocolesterolemiante de la fibra soluble<sup>2</sup>.

Hay productos ricos en fibra soluble, como el betaglucano (procedente de avena o cebada), glucomanano (extracto de la planta *Amorphophallus konjac*) y *psyllium* (extracto de *Plantago ovata*), que han mostrado efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico. Las dosis diarias que han demostrado un efecto hipocolesterolemiante varían entre 3 y 30 g según el producto, lográndose una reducción del cLDL de entre un 7% y un 15%<sup>18,22</sup>. La adición de fibra de avena a una dieta mediterránea indujo una reducción del cLDL del 15%. La ingesta de 10 g/día de *psyllium* ocasiona una reducción media del cLDL del 7%, con un efecto mayor en individuos que consumen una dieta alta en grasas<sup>22,36</sup>.

El glucomanano es una fibra soluble derivada de raíz de konjac, que disminuye la absorción de colesterol en el yeyuno y la de ácidos biliares en el íleon, e incrementa la actividad de la 7- $\alpha$ -hidroxilasa hepática, enzima clave en la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol, contribuyendo a la reducción de la colesterolemia. Un metaanálisis muestra que el glucomanano (a dosis entre 1,2 y 15,1 g/día) reduce de forma significativa el cLDL y los triglicéridos, respectivamente en 15,9 mg/dL y 11,5 mg/dL ( $p < 0,05$  para ambos) en promedio<sup>37</sup>.

En general, la tolerancia a la ingesta de fibra soluble es buena, salvo la aparición de síntomas gastrointestinales como meteorismo y diarrea que ocasionalmente pueden limitar su adherencia. La ingesta de glucomanano puede reducir la absorción de vitaminas liposolubles, calcio y fármacos lipofílicos, por lo que se recomienda separar su toma de la de este compuesto<sup>18,22</sup>.

## Levadura roja de arroz

La levadura roja de arroz (*Monascus purpureus*) ha sido empleada como colorante, conservante, saborizante y como remedio de la medicina tradicional china para mejorar la circulación sanguínea. El arroz fermentado por dicha levadura adquiere una tonalidad rojiza producida por los pigmentos resultantes del metabolismo fermentativo. Contiene monacolina, un compuesto con una estructura química similar a

la lovastatina y acción hipocolesterolemiante a través de la inhibición de la HMG-CoA reductasa<sup>18</sup>, y otros compuestos como esteroides vegetales, isoflavonas y ácidos grasos monoinsaturados, con un efecto potencial beneficioso sobre el perfil lipídico<sup>38</sup>.

La levadura roja de arroz se presenta en forma de cápsulas (es un nutracéutico, no un alimento funcional) y su eficacia hipolipemiente se relaciona directamente con la cantidad de monacolina K que contienen<sup>39</sup>. Un consumo de entre 3 y 10 mg/día de monacolina K ocasiona una reducción del cLDL de entre el 10 y el 25%<sup>40</sup>, que se acompaña de reducciones similares del colesterol total, apolipoproteína B, y proteína C reactiva de alta sensibilidad<sup>39</sup>. En un ECA realizado en China que incluyó a 1445 sujetos con antecedentes de infarto agudo de miocardio, el suplemento de levadura roja de arroz durante 4 años frente a placebo, mostró una reducción en el riesgo de cardiopatía isquémica (31%;  $p = 0,04$ ), mortalidad por todas las causas (31,9%;  $p = 0,01$ ) y accidente cerebrovascular (44,1%;  $p = 0,04$ ), con un buen perfil de seguridad<sup>41</sup>.

En general, el consumo de levadura roja de arroz tiene escasos riesgos asociados. En un metaanálisis no apareció un mayor riesgo de síntomas musculares con el tratamiento con monacolina<sup>42</sup>. No obstante, dado que la monacolina es estructuralmente idéntica a una estatina de síntesis, la utilización de dosis altas puede causar mialgias en personas intolerantes a las estatinas<sup>40</sup>. De hecho, recientemente la Comisión Europea ha establecido un nivel de concentración límite de 3 mg de monacolina K por dosis diaria<sup>43</sup>.

La monacolina inhibe la actividad de las enzimas del CYP P450 y P-gp. Por tanto, el uso concomitante de levadura roja de arroz con inhibidores potentes de CYP3A4 (antifúngicos imidazólicos, macrólidos, inhibidores de la proteasa...) o CYP1A2 (por ejemplo, verapamilo) puede incrementar el riesgo de reacciones adversas<sup>42</sup> lo que desaconseja su asociación, especialmente con dosis elevadas.

Un peligro potencial del consumo de levadura roja de arroz en los nutracéuticos es la falta de estandarización de algunos de los preparados, que pueden presentar distintas concentraciones de monacolina K. Para evitar el uso de productos de baja calidad, las empresas que comercializan nutracéuticos con monacolina K deberían enumerar todas las sustancias que contienen y sus dosis<sup>18</sup>.

## Otros nutracéuticos

Otros nutracéuticos como el té verde, que puede interferir en la absorción intestinal del colesterol, el ajo, la proteína de soja y la espirulina tienen efectos hipocolesterolemiantes, aunque con menor nivel de evidencia y/o eficacia que los antes descritos<sup>2</sup>. También el extracto de hoja de alcachofa (*Cynara colymus*, *Cynara cardunculus*) puede reducir la colesterolemia a través de la inhibición de la HMG-CoA reductasa por la luteolina que contiene<sup>18</sup>. Por último, los policosanoles, utilizados en monoterapia o en combinación con otros nutracéuticos, son una mezcla de alcoholes de larga cadena aislados de la cera de la caña de azúcar. Aunque los estudios clínicos iniciales realizados por grupos cubanos mostraron efectos positivos en el perfil lipídico, ECA más recientes, bien controlados y efectuados en poblaciones caucásicas con hipercolesterolemia, no han confirmado



beneficio, ni en monoterapia a dosis de entre 10 y 80 mg/día, ni asociados a estatinas<sup>44</sup>.

## Combinaciones de nutracéuticos en el manejo de la hipercolesterolemia

La combinación en una sola formulación de varios nutracéuticos permite obtener una polipíldora, con varias ventajas teóricas. La primera es una eficacia hipocolesterolemia mayor, con reducción de las concentraciones de cLDL, que oscilan entre el 5 y el 25%. En segundo lugar, la asociación de la combinación a una terapia farmacológica ya prescrita podría evitar añadir un segundo fármaco o emplear dosis menores de este, minimizando el riesgo de efectos secundarios, mejorando la adherencia y evitando el empleo de fármacos más costosos, como los iPCSK9, ofreciendo un control coste-efectivo. El principio básico de las combinaciones de nutracéuticos parte de que cada uno de ellos tenga una acción hipolipemiente distinta para conseguir un efecto sinérgico, de tal manera que, con dosis menores de las utilizadas de cada uno de ellos por separado, se consiga un efecto hipocolesterolemia similar. Además, con el consumo de menores cantidades de un nutracéutico se intenta reducir la aparición de efectos adversos<sup>22</sup>. Un análisis sistemático y que proporciona una información precisa de la eficacia de los nutracéuticos es un reciente metaanálisis de 148 estudios que incluyeron 13.062 participantes. En él, se comparó el efecto hipocolesterolemia de estos productos, de forma aislada y en distintas combinaciones. La asociación de la levadura roja de arroz rica en monacolina K con berberina fue de las más eficaces y ese efecto no se modificó con la adición de policosanoles<sup>45</sup>.

En relación con los resultados obtenidos en ECA, la única formulación de nutracéuticos con evidencias de clase I es un producto que incluye una combinación de berberina (500 mg), levadura roja de arroz (200 mg, incluyendo 2,8 mg de monacolinas), policosanoles (10 mg), coenzima Q10 (2 mg), astaxantina (0,5 mg) y ácido fólico (0,2 mg), si bien los únicos componentes de esta combinación que se han mostrado eficaces en la reducción del cLDL son la berberina y la levadura roja de arroz. Este producto se evaluó en el contexto de una dieta pobre en grasa en un ECA paralelo de 16 semanas de duración, realizado en 751 pacientes con hipercolesterolemia moderada en 248 centros de Italia. Se observó una reducción del colesterol total de 19,1% en el grupo del nutracéutico asociado a dieta frente al 9,4% en el de la dieta aislada ( $p < 0,001$ ), con una reducción del cLDL del 23,5% frente al 10,8% ( $p < 0,001$ ) y de los triglicéridos del 17,9% frente al 11,3% ( $p < 0,001$ ) respectivamente, con un incremento del cHDL del 4% frente a 1,6% ( $p < 0,001$ )<sup>46</sup>. Existe la duda de si este producto es más eficaz que uno de sus componentes aislados, la levadura roja de arroz. Aunque no existen ensayos clínicos en los que se hayan comparado ambos de forma directa, en una revisión en la que se recogen datos de varios metaanálisis se demostró que el producto derivado de la combinación de 6 componentes conteniendo levadura roja de arroz con una dosis de monacolina K de 3 o de 10 mg, redujo el cLDL un 15% y un 25%, respectivamente. A su vez, en los ECA existentes, la levadura roja de arroz aislada utilizada con las mismas dosis de monacolina

K, 3 y 10 mg, redujo el cLDL de modo idéntico, 15 y 25% respectivamente.

En conclusión, el consumo del producto que contiene 6 nutracéuticos (con la cantidad recomendada de monacolinas K de menos de 3 mg/día) tiene un efecto hipocolesterolemia significativamente superior al de una dieta baja en grasa. Sin embargo, no existen ECA que demuestren que dicha combinación, conteniendo levadura roja de arroz equivalente a 3 mg de monacolinas, sea más eficaz que el empleo de levadura roja de arroz aislada, con el mismo contenido de monacolinas.

El grado de evidencia científica que tiene el empleo de terapia combinada de alimentos funcionales o nutracéuticos con estatinas o ezetimiba es limitado, dado que los ensayos clínicos existentes son escasos, con poblaciones de pequeño tamaño muestral, de corta duración, de diseño heterogéneo y adolecen con frecuencia de poca sistematización en las dosis de nutracéuticos empleadas. Todo ello hace que la calidad científica de la información que disponemos no sea la óptima.

Los alimentos funcionales y nutracéuticos cuyos efectos lipídicos se han examinado en terapia combinada con fármacos hipolipemiantes son la berberina, la fibra soluble, los esteroides vegetales, la bergamota, la levadura roja de arroz y la mezcla de varios de estos, sobre todo de berberina y levadura roja de arroz. La berberina, a la que se atribuye en monoterapia una capacidad de reducción del cLDL de entre 20 y 50 mg/dL, se ha utilizado en combinación con estatinas, aunque son ensayos clínicos escasos y de baja calidad metodológica, lo que ha impedido llevar a cabo un metaanálisis. Hay un estudio sistemático sobre 4 ECA con berberina, todos realizados en China, y publicados en revistas poco conocidas de dicho país. La berberina añadida a dosis bajas o moderadas de estatinas supuso un descenso adicional del colesterol total de 10,4 mg/dL y del cLDL de 4,25 mg/dL, con un aumento del cHDL de 7,7 mg/dL<sup>47</sup>. En un ECA diseñado para examinar el efecto de la fibra soluble añadida a estatinas, se aleatorizaron 68 participantes en 3 grupos, que recibieron durante 8 semanas tratamiento con simvastatina 20 mg asociada a placebo, simvastatina 10 mg asociada a placebo, o 10 mg de simvastatina asociada a 15 g de *psyllium*. La combinación de simvastatina con fibra soluble tuvo la misma eficacia sobre la reducción del cLDL que la monoterapia con 20 mg de simvastatina<sup>48</sup>. Datos similares se obtuvieron en otro ECA con 36 voluntarios, aleatorizados durante 4 semanas a recibir 10 mg de lovastatina asociada a 15 g de *psyllium* o 20 mg de lovastatina en monoterapia. El beneficio fue el mismo en ambos grupos de participantes<sup>49</sup>. En otro ECA se compararon 30 g de fibra total (equivalente a 6 g de fibra soluble) asociada a 40 mg de rosuvastatina con la estatina en monoterapia. El resultado fue un descenso del cLDL similar en ambos grupos, lo que indicaría que el efecto aditivo solo es evidente cuando la fibra soluble se asocia a estatinas de baja o moderada intensidad<sup>50</sup>. Otro nutracéutico, la bergamota (1 g diario), se estudió en asociación con 10 mg de rosuvastatina, comparada con 20 mg de rosuvastatina en monoterapia. La pauta en la que se incluyó el nutracéutico se acompañó de un descenso del cLDL del 53%, similar al obtenido con la monoterapia de 20 mg de rosuvastatina. El descenso de triglicéridos y el aumento de cHDL fueron superiores con la presencia del nutracéutico<sup>51</sup>.

Con respecto a la terapia combinada de estatinas con fitoesteroles o estanoles, los datos de un metaanálisis de 15 ECA comprendiendo un total de 500 participantes indican que los fitoesteroles/estanoles a dosis de 2-3 g/día, en combinación con estatinas, comparados con estatinas en monoterapia, producen reducciones adicionales significativas del colesterol total y del cLDL de 11,6 mg/dL (IC 95%, -13,5 a -9,7), sin cambios del cHDL o los triglicéridos<sup>52</sup>. Por tanto, el efecto hipocolesterolemiante de los fitoesteroles/estanoles añadidos a estatinas es similar al de estos alimentos funcionales administrados aisladamente. En conjunto, y a falta de más información, los estudios disponibles indican que los nutraceuticos estudiados se podrían emplear para reducir a la mitad la dosis de estatinas.

Otros estudios han examinado la eficacia de varias combinaciones de nutraceuticos asociados a diferentes terapias hipolipemiantes. En uno de ellos, realizado en 45 personas con diabetes mellitus e hipercolesterolemia con intolerancia a estatinas, se asoció berberina (500 mg/día) y silimarina (105 mg/día). Los participantes se distribuyeron en 3 grupos: los que habían abandonado el tratamiento previo con estatinas, los que habían dejado las estatinas, pero iniciaron tratamiento con ezetimiba, y los que redujeron la dosis de estatinas hasta su tolerancia. En todos se observó un descenso adicional del cLDL a los 6 meses, que fue del 15% en el grupo con estatinas, del 20% en el de ezetimiba y del 17% en el grupo control que solo recibió los nutraceuticos. La tolerancia fue buena en todos los casos<sup>53</sup>. En otro ECA se compararon estatinas a dosis moderadas frente a una asociación de ezetimiba, levadura roja de arroz (200 mg/día, conteniendo 3 mg de monacolininas), berberina (500 mg) y policosanol (10 mg), en 26 pacientes con HF que rehusaron las estatinas. La eficacia sobre el cLDL fue similar en ambos grupos, lo que implica que la combinación de ezetimiba con nutraceuticos, en estos individuos, alcanza un efecto similar a las dosis moderadas de estatinas<sup>54</sup>.

De todas las combinaciones de nutraceuticos, la más estudiada es la ya mencionada que incluye berberina (500 mg), levadura roja de arroz (200 mg, incluyendo 2,8 mg de monacolininas), policosanoles (10 mg), coenzima Q10 (2 mg), astaxantina (0,5 mg) y ácido fólico (0,2 mg). La eficacia de este producto asociado a ezetimiba, estatinas o terapia múltiple se ha estudiado en 3 ECA realizados por el mismo grupo de investigadores, con ciertas limitaciones, como el empleo de distintos tipos y dosis de estatinas o la falta de grupos control en alguno de ellos. Cada uno está realizado en 100 pacientes con cardiopatía isquémica intolerantes a las estatinas, y con diseños diversos. En uno de ellos se aleatorizaron a recibir tratamiento con ezetimiba o la combinación mencionada de nutraceuticos. A los 3 meses, solo 14 de los participantes del grupo de nutraceuticos alcanzaron el objetivo de cLDL  $\leq$  100 mg/dL. Seguidamente, a los 86 participantes que no habían alcanzado este objetivo se añadió ezetimiba a la combinación de nutraceuticos, con lo que los objetivos de cLDL se consiguieron en 58 de los 86 participantes (72,5%) al cabo de un año<sup>55</sup>. Un segundo ECA se realizó en 100 pacientes con enfermedad coronaria, similares a los anteriores y que no habían alcanzado un descenso de 50% de cLDL con dosis bajas de estatinas. Cincuenta de ellos se aleatorizaron a continuar con las mismas dosis de estatinas (10-20 mg/día de simvastatina o 5-10 mg/día de atorvastatina o 5 mg/día de rosuvastatina)

y los 50 restantes iniciaron tratamiento con la misma dosis de estatina en combinación con la misma combinación de nutraceuticos. A los 3 meses un 68% de los tratados con la combinación alcanzaron el objetivo de cLDL  $<$  70 mg/dL, mientras que ningún paciente del grupo control, con dosis bajas de estatinas en monoterapia, lo consiguió. Tres pacientes en cada grupo tuvieron que abandonar por mialgias<sup>56</sup>. A los 36 pacientes restantes que no llegaron al objetivo ( $<$  70 mg/dL de cLDL) se les inició triple terapia con estatinas a dosis bajas, ezetimiba y nutraceuticos, alcanzando 28 de ellos el objetivo de cLDL antes indicado a los 6 meses. En resumen, el 92% se controlaron con doble o triple terapia, con escasos efectos secundarios reseñables<sup>57</sup>. Finalmente, en un estudio de otro grupo de investigadores, realizado en 30 pacientes con HF en tratamiento estable con estatinas a las dosis máximas toleradas, en monoterapia o asociadas a ezetimiba, la adición del nutraceutico conteniendo berberina, policosanol y levadura roja de arroz indujo un discreto efecto adicional de reducción del colesterol total, cLDL, c-no-HDL y triglicéridos de 8,1; 10,5; 9,7 y 5,4%, respectivamente<sup>54</sup>.

En definitiva, los estudios disponibles que exploran el efecto hipocolesterolemiante de distintos alimentos funcionales o nutraceuticos en combinación con estatinas o ezetimiba son escasos, con diseños heterogéneos, pocos participantes y publicados en revistas no siempre de calidad contrastada. En general estos estudios confirman la capacidad de los alimentos funcionales y nutraceuticos reseñados en este trabajo para reducir el cLDL de forma similar a lo que supondría duplicar la dosis de estatinas. La tolerancia descrita es generalmente buena, pero la escasez de replicación de los estudios y las comentadas limitaciones metodológicas impiden recomendar estos tratamientos con una certeza suficiente, por lo que es necesario confirmar los resultados mejorando la metodología y tamaño de las poblaciones estudiadas. Con respecto a las combinaciones de varios nutraceuticos, la más estudiada es la de berberina y levadura roja de arroz, estando comercializada junto a otros componentes. Con todas sus limitaciones, los resultados de los ECA existentes avalarían el efecto hipocolesterolemiante de la combinación y su buena tolerancia, ofreciendo una alternativa a las dosis elevadas de estatinas cuando se combinan con ezetimiba y/o dosis moderadas de estatinas. La falta de estudios de evidencia clínica obliga a ser prudentes con su recomendación.

## Recomendaciones de diferentes sociedades científicas

En la actualidad no existe un consenso internacionalmente aceptado sobre el papel de los alimentos funcionales y nutraceuticos en el tratamiento de la hipercolesterolemia. No obstante, se revisa brevemente el posicionamiento de las principales sociedades científicas.

En la última versión de las guías 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) para el tratamiento de las dislipidemias se resume la evidencia existente sobre los alimentos funcionales y nutraceuticos más eficaces para el tratamiento de la hipercolesterolemia<sup>9</sup>. Según estas guías, con el objetivo de alcanzar el objetivo de cLDL y dado que no existen contraindicaciones derivadas de su seguridad, «pueden considerarse

los esteroides/estanoles vegetales: a) en individuos con concentraciones elevadas de colesterol con un riesgo global de ECV intermedio o bajo, que no cumplan los requisitos para la farmacoterapia; b) como complemento del tratamiento farmacológico en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular que no alcanzan los objetivos de cLDL con estatinas o que no pueden ser tratados con estatinas; y c) en adultos y niños (> 6 años) con HF». En estas guías también se señala que «los nutracéuticos que contienen levadura roja de arroz purificada son una opción a considerar en personas con concentraciones elevadas de colesterol que no cumplan indicación para el tratamiento con estatinas en vista de su riesgo cardiovascular global»<sup>9</sup>.

El enfoque de las recomendaciones EE. UU. es diferente. En la guía 2018 de la AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA, no se mencionan los nutracéuticos y solo se recuerda de modo genérico la importancia de prestar especial atención a la dieta<sup>58</sup>. En 2018, el *International Lipid Expert Panel* (ILEP) publicó un documento de posicionamiento en el que se definía el uso de nutracéuticos en el manejo de la intolerancia a las estatinas<sup>46</sup>. En este caso se establece que «los nutracéuticos, como la levadura roja de arroz, la bergamota, la berberina, la alcachofa, la fibra soluble y los esteroides y estanoles vegetales solos, en tratamientos combinados o asociados a la ezetimiba, podrían considerarse una alternativa hipolipemiante o una terapia adicional a las estatinas»<sup>46</sup>.

La guía ESC 2021 sobre la prevención de la ECV en la práctica indica el potencial beneficio de los nutracéuticos, señalando que «su uso podría mejorar la calidad del tratamiento hipolipemiante, incluido el cumplimiento terapéutico y la consecución de los objetivos de cLDL en la práctica clínica»<sup>59</sup>. Sin embargo, el documento de la ESC advierte sobre la falta de evidencias que demuestren que los nutracéuticos previenen la morbimortalidad por ECV. Por tanto, se posicionan sobre su utilidad como una posible opción de tratamiento en la dislipidemia leve, indicando el bajo nivel de evidencia en cuanto a su beneficio sobre episodios clínicos cardiovasculares.

## Recomendaciones de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

La SEA subraya que no se dispone de estudios de morbimortalidad cardiovascular con nutracéuticos o con alimentos funcionales, y que hay pocos datos de seguridad a largo plazo o son limitados. Ambos aspectos deben ser discutidos con el paciente antes de proceder a recomendar su uso. Del mismo modo entiende que los alimentos funcionales y nutracéuticos que disponen de un mayor número de evidencias científicas son los fitoesteroides y la levadura roja de arroz. De acuerdo con los datos revisados, la SEA considera que podría recomendarse la utilización de nutracéuticos en las siguientes situaciones (tabla 2):

### Sujetos con intolerancia a estatinas

Si bien la intolerancia individual a las estatinas es un hecho frecuentemente cuestionable, la realidad es que un número importante de pacientes presenta efectos secundarios

intolerables, reales o ficticios, con estos fármacos. En un metaanálisis reciente se analizó la intolerancia a estatinas en un total de 176 estudios (112 ECA y 64 estudios de cohortes) con un total de 4.143.517 pacientes<sup>60</sup>. Su prevalencia global fue del 9,1% (IC 95%, 8,0-10%), siendo mayor en prevención primaria, mujeres, personas de mayor edad y pacientes con obesidad o diabetes. La indicación de utilizar nutracéuticos se realizaría en individuos con un riesgo cardiovascular alto o muy alto, incluidos pacientes con ECV establecida y/o HF, que presenten efectos secundarios intolerables a la medicación convencional (casi siempre, estatinas), lo que les impediría alcanzar los objetivos terapéuticos. A estos pacientes se les debería informar detenidamente de la trascendencia de tomar fármacos hipolipemiantes para reducir la tasa de complicaciones cardiovasculares, así como de lo cuestionable de la intolerancia a las estatinas. En caso de persistir con la intolerancia, se deberían combinar los fármacos hipolipemiantes existentes (iPCSK9, ezetimiba, ácido bempedoico, resinas, etc.) que hayan sido bien tolerados, junto a la dosis máxima tolerada de la estatina, o junto a pautas de estatinas a días alternos o cada varios días. También se debería intentar conseguir la aceptación de iPCSK9 en aquellos pacientes que no cumplan estrictamente las indicaciones aprobadas por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS). En cualquier caso, muchos de estos sujetos consiguen tolerar estatinas en el futuro, por lo que deben ser reevaluados periódicamente.

Si con las estrategias señaladas no se alcanzan los objetivos terapéuticos, podría haber una indicación para iniciar tratamiento con nutracéuticos y evaluar su tolerancia, fundamentalmente fitoesteroides y/o levadura roja de arroz, asociados o no a otros compuestos.

### Tratamiento hipolipemiante «a la carta»

Una de las características de la asistencia sanitaria en la actualidad es la responsabilidad del propio paciente en la toma de decisiones que afectan a su salud, incluida la toma de fármacos. Por diferentes razones, muchas veces legítimas, pero sin fundamento científico, algunos pacientes deciden prescindir de un determinado tratamiento farmacológico y optar por otras medidas terapéuticas. Existe una fuerte presión mediática, especialmente en redes sociales, poniendo en duda la eficacia y seguridad de la medicación hipolipemiante convencional. Si tras una información científica razonada sobre la utilidad de los fármacos hipolipemiantes el individuo persiste en su negativa a tomarlos, los alimentos funcionales y nutracéuticos podrían ser una alternativa terapéutica, que suele ser bien aceptada<sup>61</sup>. Sin embargo, esta indicación debiera evitarse en pacientes en prevención secundaria o de muy alto riesgo cardiovascular, al menos como opción hipolipemiante única.

### Prevención cardiovascular a largo plazo en personas sin indicación de tratamiento hipolipemiante

Las recomendaciones de tratamiento hipolipemiante de las principales sociedades científicas limitan el tratamiento farmacológico a aquellos individuos de elevado riesgo cardiovascular en el medio plazo o a aquellos que presentan

**Tabla 2** Potencial utilidad clínica de los alimentos funcionales y nutraceuticos en personas con hipercolesterolemia<sup>a</sup>

Indicación	Escenario clínico
Individuos con intolerancia a estatinas	Se trata de personas con hipercolesterolemia no controlada, riesgo cardiovascular alto o muy alto, sin HF y que presentan efectos secundarios con la medicación hipolipemiente oral que les impide tomar dosis plenas de estatinas potentes
Tratamiento hipolipemiente «a la carta»	En pacientes que deciden, por diferentes razones, pero sin fundamento científico, prescindir del tratamiento farmacológico. Esta opción suele ser bien aceptada, aunque debiera evitarse en prevención secundaria o individuos de muy alto riesgo cardiovascular, al menos como opción hipolipemiente única
Prevención cardiovascular a largo plazo en personas sin indicación de estatinas	Está bien establecido que reducciones del cLDL a lo largo de la vida reducen la incidencia futura de ECV. Intervenciones seguras que reduzcan el cLDL, sin necesidad de ser potentes, pueden ser un nicho de prescripción para los alimentos funcionales y nutraceuticos en algunas personas dispuestas a tomarlos durante periodos prolongados
Pacientes con tratamiento hipolipemiente optimizado que no alcanzan objetivos terapéuticos	En estas circunstancias se debería valorar el coste-beneficio de utilizar alimentos funcionales o nutraceuticos que hayan demostrado reducciones de colesterol aditivas a las alcanzadas con los fármacos hipolipemientes

ECV: enfermedad cardiovascular; HF: hipercolesterolemia familiar; cLDL: colesterol LDL.

<sup>a</sup> Los alimentos funcionales o nutraceuticos que disponen de un mayor número de evidencias científicas son los fitoesteroles y la levadura roja de arroz.

concentraciones muy elevadas de cLDL<sup>58,62,63</sup>. Sin embargo, está bien establecido que mantener un cLDL bajo a lo largo de la vida tiene un gran impacto sobre la tasa de complicaciones cardiovasculares, como se ha visto en personas con variantes genéticas de pérdida de función en PCSK9<sup>12,64</sup>. Intervenciones seguras, pero de poca potencia, que reduzcan el cLDL pueden ser un nicho de prescripción para los nutraceuticos en personas dispuestas a adquirirlos y tomarlos durante periodos prolongados.

### Pacientes con tratamiento hipolipemiente optimizado que no alcanzan objetivos terapéuticos

En estas circunstancias se debería valorar el coste-beneficio de utilizar nutraceuticos que hayan demostrado reducciones de colesterol aditivas a las alcanzadas con los fármacos hipolipemientes. Como ya se ha señalado, la levadura roja de arroz y los esteroides o estanoles vegetales tienen una eficacia reconocida pero limitada en esta situación.

### Financiación

Este documento se ha elaborado de forma independiente y no ha sido financiado por ninguna compañía farmacéutica o empresa.

### Conflicto de intereses

PP-M ha recibido honorarios por asesoría científica, conferencias y actividades educativas de Ferrer, Novo-Nordisk, Boehringer Ingelheim, Amgen, Esteve, Menarini, Daiichi-Sankyo, Servier y Viatris. ER ha percibido honorarios por asesoría científica de Alexion y la California Walnut Commission. JP-B ha recibido honorarios por conferencias y

actividades educativas de Amarin, Amgen, Daiichi-Sankyo, Esteve, Ferrer, MSD, Sanofi y Viatris. FC ha recibido honorarios por conferencias y actividades educativas de Ferrer, Amgen, Sanofi y Novartis. VP-F ha recibido honorarios por conferencias y actividades educativas de Adamed, Amarin, Almirall, Astra-Zeneca, Daiichi-Sankyo, Esteve, Ferrer, Novartis, Sanofi-Aventis, Servier, Viatris. CG no recibe honorarios por conferencias, o actividades formativas de la industria farmacéutica o alimentaria. RS ha recibido honorarios por actividades educativas de Viatris y proyectos científicos con Rottapharm/Madaus. FP-J no recibe honorarios por conferencias, o actividades formativas de la industria farmacéutica o alimentaria. JMM ha recibido honorarios por conferencias y actividades educativas de Amgen, Sanofi, Novartis, Ferrer, Daiichi Sankyo, Servier y Viatris.

### Bibliografía

1. Scientific concepts of functional foods in Europe. Consensus document. *Br J Nutr.* 1999;81 Suppl 1:S1-27.
2. Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:278–88.
3. Zeisel SH. Regulation of ‘‘nutraceuticals’’. *Science.* 1999;285:1853–5.
4. Santini A, Cammarata SM, Capone G, Ianaro A, Tenore GC, Pani L, et al. Nutraceuticals: Opening the debate for a regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:659–72.
5. 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. W147-9.
6. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. *Off J Eur Communities* 2002; L183/51-7 [consultado 1 Ene 2023]. Disponible en:



- <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002L0046>
7. United States Food and Drug Administration (FDA). Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA) of 1994. U.S. Department of Health and Human Services. Public Law 103-417. 103rd Congress [consultado 1 Ene 2023]. Disponible en: <http://www.fda.gov;https://ods.od.nih.gov/About/DSHEA.Wording.aspx>
  8. O'Connor EA, Evans CV, Ivlev I, Rushkin MC, Thomas RG, Martin A, et al. Vitamin and mineral supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022;327:2334–47.
  9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88.
  10. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, Brennan DM, McErlean E, Jacoby DS, et al. Comparative effects of low-dose rosuvastatin, placebo, and dietary supplements on lipids and inflammatory biomarkers. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1–12.
  11. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2020 [consultado 31 Oct 2022]. Disponible en: [https://www.ine.es/prensa/edcm\\_2020.pdf](https://www.ine.es/prensa/edcm_2020.pdf).
  12. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–72.
  13. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41:2313–30.
  14. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al., Cholesterol Treatment Trialists (CTT). Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–405.
  15. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289–97.
  16. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2631–9.
  17. Di Giovanni G, Nicholls SJ. Intensive lipid lowering agents and coronary atherosclerosis: Insights from intravascular imaging. *Am J Prev Cardiol*. 2022;11:100366.
  18. 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;23:57.
  19. Guo J, Chen H, Zhang X, Lou W, Zhang P, Qiu Y, et al. The effect of berberine on metabolic profiles in type 2 diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:2074610.
  20. Rui R, Yang H, Liu Y, Zhou Y, Xu X, Li C, et al. Effects of berberine on atherosclerosis. *Front Pharmacol*. 2021;12:764175.
  21. Ye Y, Liu X, Wu N, Han Y, Wang J, Yu Y, et al. Efficacy and safety of berberine alone for several metabolic disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:653887.
  22. 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.
  23. Nauman MC, Johnson JJ. Clinical application of bergamot (*Citrus bergamia*) for reducing high cholesterol and cardiovascular disease markers. *Integr Food Nutr Metab*. 2019;6, <http://dx.doi.org/10.15761/IFNM.1000249>.
  24. Sadeghi-Dehsahraei H, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Mirnejad R, Parastouei K. The effect of bergamot (KoksalGarry) supplementation on lipid profiles: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res*. 2022;36:4409–24.
  25. Lamiquiz-Moneo I, Giné-González J, Alisente S, Bea AM, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, et al. Effect of bergamot on lipid profile in humans: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60:3133–43.
  26. Thompson GR, Grundy SM. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes. *Am J Cardiol*. 2005;96(1A):3D–9D.
  27. Moreau RA, Nystrom L, Whitaker BD, Winkler-Moser JK, Baer DJ, Gebauer SK, et al. Phytosterols and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses. *Prog Lipid Res*. 2018;70:35–61.
  28. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegard L, Jessup W, et al., European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014;232:346–60.
  29. Meco Lopez JF, Pascual Fuster V, Sola Alberich R. [Using plant sterols in clinical practice: From the chemistry to the clinic]. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:283–94.
  30. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*. 2014;112:214–9.
  31. Demonty I, Ras RT, van der Knaap HC, Meijer L, Zock PL, Geleijnse JM, et al. The effect of plant sterols on serum triglyceride concentrations is dependent on baseline concentrations: a pooled analysis of 12 randomised controlled trials. *Eur J Nutr*. 2013;52:153–60.
  32. Ghaedi E, Kord-Varkaneh H, Mohammadi H, Askarpour M, Miraghajani M. Phytosterol supplementation could improve atherogenic and anti-atherogenic apolipoproteins: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr*. 2020;39:82–92.
  33. Cofan M, Ros E. Use of plant sterol and stanol fortified foods in clinical practice. *Curr Med Chem*. 2019;26:6691–703.
  34. Makhmudova U, Schulze PC, Lutjohann D, Weingartner O. Phytosterols and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23:68.
  35. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855–62.
  36. Hughes J, Grafenauer S. Oat and barley in the food supply and use of beta glucan health claims. *Nutrients*. 2021;13.
  37. Sood N, Baker WL, Coleman CI. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: Systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1167–75.
  38. Banach M, Bruckert E, Descamps OS, Ellegard L, Ezhov M, Foger B, et al. The role of red yeast rice (RYR) supplementation in plasma cholesterol control: A review and expert opinion. *Atheroscler Suppl*. 2019;39:e1–8.
  39. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red yeast rice for hypercholesterolemia. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2019;15:192–9.
  40. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to FOOD (ANS)Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund



- B, Filipic M, et al., Lambre C. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. *EFSA J.* 2018;16:e05368.
41. Li JJ, Lu ZL, Kou WR, Chen Z, Wu YF, Yu XH, et al., Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group. Beneficial impact of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *J Clin Pharmacol.* 2009;49:947–56.
  42. Fung WT, Subramaniam G, Lee J, Loh HM, Leung PH. Assessment of extracts from red yeast rice for herb-drug interaction by in-vitro and in-vivo assays. *Sci Rep.* 2012;2:298.
  43. COMMISSION REGULATION (EU) 2022/860 of 1 June 2022 amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 of the European Parliament and of the Council as regards monacolins from red yeast rice.
  44. Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, Moriarty PM. Modified-policosanol does not reduce plasma lipoproteins in hyperlipidemic patients when used alone or in combination with statin therapy. *Lipids.* 2011;46:923–9.
  45. Osadnik T, Golawski M, Lewandowski P, Morze J, Osadnik K, Pawlas N, et al. A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid profile in adults. *Pharmacol Res.* 2022;183:106402.
  46. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, et al., International Lipid Expert Panel (ILEP). The role of nutraceuticals in statin intolerant patients. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:96–118.
  47. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol.* 2015;161:69–81.
  48. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med.* 2005;165:1161–6.
  49. Agrawal AR, Tandon M, Sharma PL. Effect of combining viscous fibre with lovastatin on serum lipids in normal human subjects. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1812–8.
  50. Ramos SC, Fonseca FA, Kasma SH, Moreira FT, Helfenstein T, Borges NC, et al. The role of soluble fiber intake in patients under highly effective lipid-lowering therapy. *Nutr J.* 2011;10:80.
  51. Gliozzi M, Walker R, Muscoli S, Vitale C, Gratteri S, Carresi C, et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *Int J Cardiol.* 2013;170:140–5.
  52. Han S, Jiao J, Xu J, Zimmermann D, Actis-Goretta L, Guan L, et al. Effects of plant stanol or sterol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:31337.
  53. Di Pierro F, Bellone I, Rapacioli G, Putignano P. Clinical role of a fixed combination of standardized *Berberis aristata* and *Silybum marianum* extracts in diabetic and hypercholesterolemic patients intolerant to statins. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:89–96.
  54. Pisciotta L, Bellocchio A, Bertolini S. Nutraceutical pill containing berberine versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment. *Lipids Health Dis.* 2012;11:123.
  55. Marazzi G, Pelliccia F, Campolongo G, Quattrino S, Cacciotti L, Volterrani M, et al. Usefulness of nutraceuticals (armolipid plus) versus ezetimibe and combination in statin-intolerant patients with dyslipidemia with coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2015;116:1798–801.
  56. Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, Quattrino S, Vitale C, Cacciotti L, et al. Comparison of low-dose statin versus low-dose statin + armolipid plus in high-intensity statin-intolerant patients with a previous coronary event and percutaneous coronary intervention (ADHERENCE Trial). *Am J Cardiol.* 2017;120:893–7.
  57. Marazzi G, Campolongo G, Pelliccia F, Calabro Md P, Cacciotti L, Vitale C, et al. Usefulness of low-dose statin plus ezetimibe and/or nutraceuticals in patients with coronary artery disease intolerant to high-dose statin treatment. *Am J Cardiol.* 2019;123:233–8.
  58. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:e1082–143.
  59. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al., Crawford C, ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227–337.
  60. Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022;43:3213–23.
  61. Banach M, Catapano AL, Cicero AFG, Escobar C, Foger B, Katsiki N, et al., I. On Behalf Of The International Lipid Expert Panel. Red yeast rice for dyslipidaemias and cardiovascular risk reduction: A position paper of the International Lipid Expert Panel. *Pharmacol Res.* 2022;183:106370.
  62. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140–205.
  63. Mostaza JM, Pinto X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, et al. SEA 2022 Standards for Global Control of Cardiovascular Risk. *Clin Investig Arterioscler.* 2022;34:130–79.
  64. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264–72.