



NUTRACEUTICA

Cristina Vocca, Luca Gallelli

UOC Farmacologia clinica e Farmacovigilanza AOU Dulbecco, Università degli Studi di Catanzaro

Il concetto di nutraceutica si può dire sia nato con l'Uomo. Già cinquemila anni fa erano noti i benefici del "buon mangiare", come ci raccontano le innumerevoli testimonianze scritte da popolazioni arcaiche quali egizi, sumeri, indiani e cinesi. E come non nominare Ippocrate, colui che ha prestato il nome al ben noto *Giuramento* a cui ogni esercente la professione medica si assoggetta e che, già nel 400 a.C., enunciava: "Lasciate che il cibo sia la vostra medicina e la vostra medicina sia il cibo".

Ma cos'è, quindi, la "nutraceutica"?

Per quanto l'applicazione della nutraceutica (inconsapevolmente se consideriamo l'accezione moderna) si può fare risalire all'Antico Egitto e, presumibilmente, ad epoche ancora più antiche, per avere una prima definizione reale è necessario attendere il 1989, quando Stephen L. De Felice coniò per primo il termine unendo le parole "nutrizione" e "farmaceutico".

Il neologismo sta ad indicare "un alimento o parti di alimento in grado di offrire benefici sotto il profilo medico o sanitario, compresa la prevenzione e il trattamento delle malattie."

Nella grande e variegata famiglia dei nutraceutici rientrano, quindi, anche i classici rimedi della nonna come il latte e miele per combattere il mal di gola?

In realtà no, perché, per quanto la nutraceutica non sia ancora riconosciuta a livello legislativo e non sia sottoposta a normative, il rilascio di prodotti nutraceutici (almeno per quanto riguarda l'Europa) è comunque sottoposto al controllo dell'EFSA (*European Food Safety Authority*), un'agenzia dell'Unione Europea che fornisce consulenza alla Commissione Europea, al Parlamento Europeo e agli Stati membri per tutto ciò che riguarda l'efficacia e i rischi associati agli alimenti.

Una regolazione indispensabile se pensiamo alla facilità con cui i prodotti nutraceutici possono essere reperiti (dalla parafarmacia al supermercato agli shop online) e alla tendenza dei consumatori di considerarli sicuri in quanto "naturali" e "non farmacologici".

In realtà, i principi attivi nutraceutici, come detto, hanno effetto sul benessere della persona sia in termini di prevenzione che di trattamento e questo vuol dire che non si limitano ad integrare delle carenze dietetiche (come gli integratori, ad esempio), ma hanno la capacità potenziale di variare l'andamento di una patologia. Ciò spiega, com'è facile immaginare, l'attenzione sempre più crescente delle Aziende e del Mercato nei confronti di prodotti tanto spendibili e versatili. Basti pensare a tutti gli *alimenti funzionali* già in commercio:



- Arricchiti (succo d'arancia con calcio)
- Fortificati (latte con calcio)
- Ricombinati (kiwi gold)
- Free from (senza glutine)

O, ancora, tutti gli *alimenti speciali con funzione medica*, come gli alimenti a composizione controllata (cibi ipoproteici).

Il settore dei nutraceutici, quindi, rappresenta ad oggi una fetta di mercato ghiotta e in continua espansione. Le analisi di mercato più recenti testimoniano come la richiesta e il consumo di nutraceutici, a livello mondiale, abbia subito una crescita esponenziale nell'ultimo decennio; i dati riportano una crescita pari a oltre il 25% negli ultimi 5 anni con un valore di mercato che ha raggiunto i 347 miliardi di dollari.

Un altro notevole pregio dei nutraceutici è, inoltre, l'ampia applicabilità. Ormai si può dire che esistono prodotti nutraceutici quasi per ogni campo: per il sistema gastrointestinale, per il sistema circolatorio, per il sistema urinario-riproduttivo, per il sistema muscolo-scheletrico e per il sistema respiratorio. Esistono nutraceutici che funzionano come tonici e stimolanti, come regolatori del ritmo sonno-veglia, per il dolore, per il controllo del peso e il benessere degli occhi. E, dunque, sommariamente, si può dire che la terapia con nutraceutici è orientata a garantire il benessere fisico e mentale.

Tante potenzialità, dunque, e tante prospettive ancora da scoprire con un non irrisorio dettaglio da considerare: se è vero che i nutraceutici possono apportare benefici sulla salute della persona, è altrettanto vero che, esattamente come i farmaci, alcuni principi attivi possono generare interazioni ed effetti collaterali. Diventa, quindi, imperativo scegliere ed associare con oculatezza le sostanze nutraceutiche.

Un chiaro esempio di come si possano combinare con successo dei principi attivi naturali garantendo efficacia e sicurezza è il Drolessano®.

Il segreto è negli ingredienti

Tutti i principi attivi contenuti nel Drolessano® sono ben conosciuti come ottimi antiossidanti e hanno dimostrato in vari studi di determinare effetti benefici senza lo sviluppo di reazioni avverse o interazioni farmacologiche. Parliamo di *Silimarina*, *Sulforafano*, *Licopene*, *Tè verde*, *Triptofano*, *Escina* e *Glutazione ridotto*.

Analizziamoli brevemente:



La **Silimarina** viene estratta dai semi del cardo mariano (*Silybum Marianum*) ed è ricchissima in flavonoidi. Non sorprende, quindi, che presenta notevoli attività antiossidante, antinfiammatoria, antitumorale e protettiva nei confronti di svariati tessuti, dall'epatico al prostatico.

Il **Sulforafano** è un composto solforato che si trova nelle verdure crocifere (es. broccoli, cavoletti di Bruxelles e cavoli), con effetti antiossidanti e antinfiammatori. Diversi studi clinici hanno valutato, e dimostrato, la sua capacità di inibire la crescita cellulare nei tumori renali, prostatici e vescicali.

Il **Licopene** è un carotenoide naturale presente nella verdura e nella frutta e con proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, antiproliferative e cardioprotettive.

Molto più conosciuto, probabilmente, e ampiamente utilizzato è il **Tè Verde**, ottenuto dall'infusione delle foglie e dei germogli di *Camellia Sinensis*. Il suo alto contenuto di polifenoli lo rendono un ottimo antiossidante, antitumorale e antinfiammatorio. Diversi studi, infatti, suggeriscono che il consumo quotidiano di Tè Verde può essere in grado di preservare il sistema cardiovascolare e muscolare (prevenendo anche la sarcopenia) e di controllare il peso corporeo, la pressione sanguigna, la glicemia e il metabolismo lipidico e ormonale.

Il **Triptofano** è un aminoacido essenziale e, pertanto, deve essere necessariamente introdotto con la dieta. È precursore della serotonina e, in quanto tale, è in grado di migliorare la qualità del sonno e dell'umore. Vale, inoltre, la pena di menzionare anche le sue proprietà gastroprotettive e di regolazione del dolore cronico.

Il **Glutathione** è un tripeptide endogeno con una potente attività antiossidante.

Infine, l'Escina è una miscela naturale di saponine triterpeniche estratte dai semi di *Aesculus hippocastanum*. È già da tempo ben nota per le sue proprietà antiedemigene ed utilizzata in quadri patologici come vene varicose, ematomi, emorroidi e congestione venosa, con un'ottima attività antinfiammatoria e antiossidante.

Ognuno di questi principi naturali, come visto, mostra proprietà ampiamente sfruttabili in terapia e, cosa ancora più interessante, la capacità di creare sinergismi in sicurezza. Insieme danno vita ad un nutraceutico efficace nel trattare, da una parte, la medesima condizione clinica sfruttando meccanismi diversi e, dall'altra, condizioni cliniche differenti che possono, però, coesistere nello stesso paziente.

Vediamo un esempio...

Un aiuto per mente e...fegato

Il Drolessano®, in effetti, ha dimostrato di possedere una valida attività epatoprotettiva, basata sui meccanismi antiossidanti ed antinfiammatori dei vari principi attivi.



Ad esempio, è noto che la somministrazione di sulforafano stimola l'attività di molti importanti antiossidanti cellulari e di alcuni enzimi, tra i quali la superossidodismutasi, la catalasi, la glutatione perossidasi, la glutatione reduttasi, la glutatione S-transferasi e la NAD(P)H: chinone ossidoreduttasi 1. Ebbene, in diversi studi [Zhu *et al*,2008; Baek *et al*,2008], questa attività antiossidante ha indotto citoprotezione anche laddove lo stress ossidativo aveva indotto necrosi. Dal punto di vista clinico, il risultato è la riduzione significativa dei marcatori di funzionalità epatica (*transaminasi*) ALT e AST.

Ma la riduzione delle transaminasi può anche essere spiegata con la capacità della silimarina di inibire la produzione del fattore di necrosi tumorale-alfa [Li *et al*,2012], la proliferazione delle cellule CD4+ e la produzione di IL-2 e IFN-gamma, suggerendo la capacità della sostanza di inibire l'attivazione e la proliferazione delle cellule T, agendo sulle vie di attivazione/traslocazione di NF-kappaB [Gharagozloo *et al*,2010].

Sulforafano e Silimarina non sono, però, le uniche sostanze a proteggere il fegato.

Il glutatione, per esempio, presente soprattutto a livello epatico, ha l'intrinseca capacità di alternare una forma ridotta (GSH) con una forma ossidata (GSSG) e svolge, quindi, un ruolo estremamente importante nella protezione delle cellule dai danni causati dai radicali liberi e dalla tossicità endogena ed esogena. Tant'è che, grazie alla riduzione delle citochine pro-infiammatorie TNF- α , IL-6, MCP-1 e IL-1 β e alla soppressione della via TLR4/NFkB [Di Paola *et al*,2022] può inibire i processi fibrotici, la deposizione di collagene e la disfunzione d'organo.

Infine, l'escina sembra anche avere effetti benefici sulla salute del fegato, attraverso vari meccanismi basati sulla sua attività antinfiammatoria. Può sopprimere, ad esempio, l'infiltrazione delle cellule infiammatorie nel fegato e può modulare, attraverso varie vie di segnalazione (Nrf2/HO-1, TNF- α /NF- κ B, TNF- α /JNK e IL-22/STAT3), il rilascio dei mediatori dell'infiammazione (TNF- α , IL-1 β e NO) [Elshal *et al*,2022].

E per la mente?

Come detto, il Drolessano® contiene, tra i composti naturali, anche il triptofano.

In quanto precursore del neurotrasmettitore serotonina, o 5-idrossitriptamina (5HT), la sua funzione è strettamente associata al benessere mentale e psicologico e diversi studi dimostrano come il triptofano può modulare le funzioni dell'umore e del sonno.

In studi condotti su donne di età compresa tra 45 e 65 anni [Gibson *et al*,2014] e su soggetti anziani [Chojnaki *et al*,2023] che soffrivano di disturbi del sonno e depressione, il triptofano ha migliorato sia i sintomi depressivi che la qualità del sonno, con conseguente miglioramento dell'umore e delle attività socio-cognitiva ed emotiva.



Pare, quindi, che consumare basse dosi di triptofano può promuovere stati di benessere psico-cognitivo in grado di conferire resistenza al deterioramento dell'umore in soggetti sani o a episodi depressivi.

Ma le doti del Drolessano® non si esauriscono qui.

Un'arma in più contro il colesterolo “cattivo” e l'eccesso di trigliceridi

Con gli stessi meccanismi antiossidanti e antinfiammatori, i principi attivi del Drolessano® sono in grado di normalizzare vari squilibri metabolici.

Il potenziale del licopene, ad esempio, è stato studiato contro i disturbi metabolici indotti dall'obesità [Albrahim et al,2021]. Ebbene, è stato dimostrato che la somministrazione orale di licopene ogni giorno per 3 mesi è in grado di invertire l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia e normalizzare i livelli ematici di glucosio e insulina.

Inoltre, anche l'escina sembra avere un ruolo protettivo contro i danni indotti dalla sindrome metabolica. Può antagonizzare, infatti, l'aumento di MCP-1 e lo stato infiammatorio causato dall'obesità, può ridurre il peso corporeo dei topi obesi e migliorare il metabolismo dei lipidi attraverso l'abbassamento dei livelli di trigliceridi, del colesterolo totale e del colesterolo LDL e può, invece, aumentare i livelli di colesterolo HDL [Zhang et al,2022].

Sempre nell'ottica del sinergismo, è stato dimostrato che il tè verde favorisce il metabolismo dei lipidi riducendo i livelli sierici di colesterolo LDL [Miyazaki et al,2013; Wu et al,2012] e riduce significativamente i trigliceridi postprandiali [de Moraes et al,2020].

Ma, forse, ancora più sorprendente è il ruolo del triptofano. Infatti, nello spettro delle malattie metaboliche, sembra esserci uno squilibrio nella quota di triptofano presente nell'organismo e ciò sembra essere in grado di orientare le vie dell'indolo e della serotonina verso un'azione pro-infiammatoria. Ripristinando il giusto livello di triptofano e sfruttando le sue attività antinfiammatorie, è quindi possibile prevenire molti quadri patologici associati al metabolismo come la steatosi epatica, l'ipercolesterolemia e l'obesità.

Quindi il Drolessano® è sicuro?

Nonostante i composti naturali del Drolessano® possano generare effetti avversi se assunti singolarmente, i dosaggi con cui sono associati sono ridotti e questo permette di avere un'attività farmacologica sincronizzata con un minor rischio di effetti collaterali.

Infatti, si è visto che gli effetti avversi di alcuni principi attivi presenti nel nutraceutico sono strettamente correlati al dosaggio.



Il triptofano, se assunto a dosi molto elevate (generalmente stimate in 70-200 mg/kg) può causare tremore, nausea e vertigini e può scatenare la sindrome serotoninergica (con delirio, convulsioni, febbre e raramente coma) se viene assunto con inibitori della ricaptazione della serotonina in terapie croniche. Per quanto riguarda la sicurezza del consumo di tè verde, invece, sono stati segnalati effetti avversi che vanno dai sintomi gastrointestinali alla tossicità epatica, dipendenti dall'assunzione di dosi molto elevate e dal metodo di somministrazione. Le catechine, responsabili della tossicità soprattutto epatica, contenute negli infusi o nelle bevande pronte da bere a base di tè verde sono, in generale, prive di rischi, anche perché il loro consumo è distribuito nell'arco della giornata e accompagnato dalla consumazione di altri alimenti. Altra cosa, invece, sono gli integratori in cui le catechine sono concentrate o addirittura diverse da quelle naturali, che vengono assunte una sola volta e, nel caso dei prodotti dimagranti, anche a stomaco vuoto. Secondo l'EFSA (*Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare*), gli integratori forniscono tra i 5 e i 1000 mg di catechine al giorno, ma si è visto che già a 800 mg/die è possibile registrare segni di epatotossicità.

Al contrario, escina e silimarina non hanno ancora prodotto interazioni farmacologiche ed, in generale, sono ben tollerate. Anche laddove hanno prodotto eventi avversi, questi sono stati lievi e transitori, comunemente rappresentati da disturbi gastrointestinali (stitichezza, diarrea, vomito e nausea), cefalea, vertigini, vampate di calore, prurito e affaticamento.

La nutraceutica, come visto, è un universo sorprendente ed in continua evoluzione, e che pare riccamente dotato di possibilità terapeutiche. Possibilità che vale la pena di riconoscere ed esplorare.

References

- Bellucci, G. Tiengo, M. La Storia del dolore
- Gazza, V. (1955), *Prescrizioni mediche nei papiri dell'Egitto greco-romano I*, «Aegyptus» 35, 86-110.
- EFSA | Scienza, alimenti sicuri, sostenibilità (europa.eu)
- Lorenzo Fontanelli. *Settore nutraceutico: un'analisi dei flussi di commercio internazionale*. Articolo. 09 Febbraio 2022
- 12. Nutraceutica: il punto di vista delle società scientifiche nutraceutica: il punto di vista di federsalus Marco Fiorani
- Gazak, R.; Walterova, D.; Kren, V. Silybin and Silymarin—New and Emerging Applications in Medicine. *Curr. Med. Chem.* **2007**, 14, 315–338.
- Zhu, H.; Jia, Z.; Strobl, J.S.; Ehrich, M.; Misra, H.P.; Li, Y. Potent Induction of Total Cellular and Mitochondrial Antioxidants and Phase 2 Enzymes by Cruciferous Sulforaphane in Rat Aortic Smooth Muscle Cells: Cytoprotection against Oxidative and Electrophilic Stress. *Cardiovasc. Toxicol.* **2008**, 8, 115–125.

- Li, Y.; Zhu, J.; Zhao, X.; Sun, Y.; Xu, F.; Xu, S.; Shang, X. Oral Lycopene Administration Attenuates Inflammation and Oxidative Stress by Regulating Plasma Lipids in Rats with Lipopolysaccharide-Induced Epididymitis. *J. Inflamm. Res.* **2022**, *15*, 6517–6531
- Payne A, Nahashon S, Taka E, Adinew GM, Soliman KFA. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): New Therapeutic Perspectives for Neuroprotection, Aging, and Neuroinflammation for the Modern Age. *Biomolecules.* 2022 Feb 25;12(3):371. doi: 10.3390/biom12030371. PMID: 35327563; PMCID: PMC8945730. Tsujita, N.;
- Akamatsu, Y.; Nishida, M.M.; Hayashi, T.; Moritani, T. Effect of Tryptophan, Vitamin B6, and Nicotinamide-Containing Supplement Loading between Meals on Mood and Autonomic Nervous System Activity in Young Adults with Subclinical Depression: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* **2019**, *65*, 507–514.
- Chen, Y.; Shertzer, H.G.; Schneider, S.N.; Nebert, D.W.; Dalton, T.P. Glutamate Cysteine Ligase Catalysis: Dependence on ATP and Modifier Subunit for Regulation of Tissue Glutathione Levels. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 33766–33774
- Wang, T.; Zhao, S.; Wang, Y.; Yang, Y.; Yao, L.; Chu, L.; Du, H.; Fu, F. Protective Effects of Escin against Indomethacin-Induced Gastric Ulcer in Mice. *Toxicol. Mech. Methods* **2014**, *24*, 560–566.
- Zhu, H.; Jia, Z.; Strobl, J.S.; Ehrich, M.; Misra, H.P.; Li, Y. Potent Induction of Total Cellular and Mitochondrial Antioxidants and Phase 2 Enzymes by Cruciferous Sulforaphane in Rat Aortic Smooth Muscle Cells: Cytoprotection against Oxidative and Electrophilic Stress. *Cardiovasc. Toxicol.* **2008**, *8*, 115–125.
- Baek, S.-H.; Park, M.; Suh, J.-H.; Choi, H.-S. Protective Effects of an Extract of Young Radish (*Raphanus Sativus* L.) Cultivated with Sulfur (Sulfur-Radish Extract) and of Sulforaphane on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 1176–1182.
- Li CC, Hsiang CY, Wu SL, Ho TY. Identification of novel mechanisms of silymarin on the carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice by nuclear factor- κ B bioluminescent imaging-guided transcriptomic analysis. *Food Chem Toxicol.* 2012 May;50(5):1568-75. doi: 10.1016/j.fct.2012.02.025. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22386810.
- Gharagozloo M, Velardi E, Bruscoli S, Agostini M, Di Sante M, Donato V, Amirghofran Z, Riccardi C. Silymarin suppress CD4+ T cell activation and proliferation: effects on NF-kappaB activity and IL-2 production. *Pharmacol Res.* 2010 May;61(5):405-9. doi: 10.1016/j.phrs.2009.12.017. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20056147.
- Gupta, P.K. Biotransformation. In *Fundamentals of Toxicology: Essential Concepts and Applications*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2016; pp. 73–85.
- Di Paola R, Modafferi S, Siracusa R, Cordaro M, D'Amico R, Ontario ML, Interdonato L, Salinaro AT, Fusco R, Impellizzeri D, Calabrese V, Cuzzocrea S. S-Acetyl-Glutathione Attenuates Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury by Modulating Oxidative Imbalance and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 17;23(8):4429. doi: 10.3390/ijms23084429. PMID: 35457246; PMCID: PMC9024626.
- Elshal M, Hazem SH. Escin suppresses immune cell infiltration and selectively modulates Nrf2/HO-1, TNF- α /JNK, and IL-22/STAT3 signaling pathways in concanavalin A-induced autoimmune hepatitis in mice. *Inflammopharmacology.* 2022 Dec;30(6):2317-2329. doi: 10.1007/s10787-022-01058-z. Epub 2022 Sep 5. PMID: 36063304; PMCID: PMC9700661.
- Correia AS, Vale N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 31;23(15):8493. doi: 10.3390/ijms23158493. PMID: 35955633; PMCID: PMC9369076.
- Gibson, E.L.; Vargas, K.; Hogan, E.; Holmes, A.; Rogers, P.J.; Wittwer, J.; Kloek, J.; Goralczyk, R.; Mohajeri, M.H. Effects of Acute Treatment with a Tryptophan-Rich Protein Hydrolysate on Plasma Amino Acids, Mood and Emotional Functioning in Older Women. *Psychopharmacology* **2014**, *231*, 4595–4610.
- Chojnacki, C.; Gąsiorowska, A.; Popławski, T.; Konrad, P.; Chojnacki, M.; Fila, M.; Blasiak, J. Beneficial Effect of Increased Tryptophan Intake on Its Metabolism and Mental State of the Elderly. *Nutrients* **2023**, *15*, 847.
- Albrahim T, Alonazi MA. Lycopene corrects metabolic syndrome and liver injury induced by high fat diet in obese rats through antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic pathways. *Biomed Pharmacother.* 2021 Sep;141:111831. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111831. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34237596.
- Zhang QH, Cui XY, Wang D, Jin Y, Guan YX. Anti-obesity effect of escin: a study on high-fat diet-induced obese mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Nov;26(21):7797-7812. doi: 10.26355/eurrev_202211_30129. PMID: 36394728.
- Miyazaki, R.; Kotani, K.; Ayabe, M.; Tsuzaki, K.; Shimada, J.; Sakane, N.; Takase, H.; Ichikawa, H.; Yonei, Y.; Ishii, K. Minor Effects of Green Tea Catechin Supplementation on Cardiovascular Risk Markers in Active Older People: A Randomized Controlled Trial. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2013**, *13*, 622–629.



- Wu, A.H.; Spicer, D.; Stanczyk, F.Z.; Tseng, C.-C.; Yang, C.S.; Pike, M.C. Effect of 2-Month Controlled Green Tea Intervention on Lipoprotein Cholesterol, Glucose, and Hormone Levels in Healthy Postmenopausal Women. *Cancer Prev. Res.* **2012**, *5*, 393–402.
- de Moraes Junior, A.C.; Schincaglia, R.M.; Passarelli, M.; Pimentel, G.D.; Mota, J.F. Acute Epigallocatechin-3-Gallate Supplementation Alters Postprandial Lipids after a Fast-Food Meal in Healthy Young Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study. *Nutrients* **2020**, *12*, 2533.
- Teunis C, Nieuwdorp M, Hanssen N. Interactions between Tryptophan Metabolism, the Gut Microbiome and the Immune System as Potential Drivers of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Metabolic Diseases. *Metabolites*. 2022 Jun 2;12(6):514. doi: 10.3390/metabo12060514. PMID: 35736447; PMCID: PMC9227929.
- Fernstrom JD. Effects and side effects associated with the non-nutritional use of tryptophan by humans. *J Nutr.* 2012 Dec;142(12):2236S-2244S. doi: 10.3945/jn.111.157065. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23077193.
- Mah, E.; Chen, O.; Liska, D.J.; Blumberg, J.B. Dietary Supplements for Weight Management: A Narrative Review of Safety and Metabolic Health Benefits. *Nutrients* **2022**, *14*, 1787.
- EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M, Frutos MJ, Galtier P, Gott D, Gundert-Remy U, Lambré C, Leblanc J-C, Lillegaard IT, Moldeus P, Mortensen A, Oskarsson A, Stankovic I, Waalkens-Berendsen I, Woutersen RA, Andrade RJ, Fortes C, Mosesso P, Restani P, Arcella D, Pizzo F, Smeraldi C and Wright M, 2018. Scientific Opinion on the safety of green tea catechins. *EFSA Journal* 2018;16(4):5239, 89
- Siebert, U.; Brach, M.; Sroczynski, G.; Überla, K. Efficacy, Routine Effectiveness, and Safety of Horsechestnut Seed Extract in the Treatment of Chronic Venous Insufficiency. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Large Observational Studies. *Int. Angiol.* **2002**, *21*, 305–315.
- Jacobs, B.P.; Dennehy, C.; Ramirez, G.; Sapp, J.; Lawrence, V.A. Milk Thistle for the Treatment of Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Med.* **2002**, *113*, 506–515.