



BENEFICI CARDIOVASCOLARI DEGLI AGRUMI E DEI LORO COSTITUENTI BIOATTIVI

Conosciuti e utilizzati da millenni, oggetto di numerosi incroci e selezioni, gli agrumi sono impiegati oggi in numerosi settori oltre a quello alimentare, spaziando da quello salustistico a quello ornamentale. Tra i vari frutti del genere *Citrus*, il bergamotto è oggetto di diversi studi clinici e pre-clinici che hanno evidenziato le potenzialità dei suoi estratti nella gestione della ipercolesterolemia lieve e moderata

* **Lara Testai**

* **Vincenzo Calderone**

Antiche testimonianze dimostrano la presenza dei frutti del genere *Citrus* in Italia dai tempi dell'antica Roma, primo tra tutti la “*Casa del frutteto a Pompei*”, dove figurano, dipinti sulle pareti, frutti simili ai limoni (Figura 1) che ancora oggi si coltivano nella zona. Ancora nella letteratura latina appaiono numerosi richiami ai cedri. Probabilmente gli agrumi sono arrivati in Italia intorno al V secolo a.C. attraverso la dominazione dei greci oppure attraverso la mediazione culturale degli ebrei e de-



Fig. 1. Dipinto in cui sono rappresentati frutti simili a limoni su un muro della “*Casa del frutteto a Pompei*”

Sono numerosi gli studi su *Citrus x bergamia*, il bergamotto, tesi a valorizzare la sua attività ipolipemizzante



Foto di Silvia Molinari

Citrus x bergamia

gli arabi dalle regioni tropicali e subtropicali dell'Asia. Comunque, all'epoca in Europa gli agrumi non erano molto diffusi e avevano essenzialmente una funzione decorativa e religiosa. Coincise con l'arrivo dell'arancio rosso, probabilmente dal Portogallo intorno al XVI secolo, l'inizio dell'uso degli agrumi a scopo alimentare e medicinale (Calabrese, 2004). Attraverso numerosi tipi di incroci e selezioni si è ottenuta la vasta gamma di agrumi che oggi conosciamo e impieghiamo nei diversi campi, da quello ornamentale al salutare.

Benefici cardiovascolari degli agrumi

Tra i vari frutti del genere *Citrus*, *Citrus x bergamia*, comunemente noto come bergamotto, ha ricevuto una grande attenzione per i suoi effetti ipolipemizzanti. A tal proposito i suoi benefici sono stati dimostrati attraverso svariati

studi pre-clinici e clinici arrivando oggi a impiegarli nella pratica clinica per la gestione della condizione di ipercolesterolemia lieve-moderata. Qualche anno fa sono stati isolati metaboliti secondari dotati di un meccanismo d'azione riconducibile a quello dei noti farmaci ipocolesterolemizzanti, comunemente impiegati nelle terapie farmacologiche convenzionali, ovvero le statine (Cappello *et al.* 2016). Infatti l'identificazione di melitidina e brutieridina, molecole dotate di una porzione metil-glutarilica (Figura 2), ha suggerito che gli effetti ipolipemizzanti potessero essere legati alla loro capacità di comportarsi in modo simile alle statine e dunque di inibire l'enzima idrossi-metil-glutaril-CoA reductasi (responsabile della sintesi endogena di colesterolo), come affermato da Mollace e colleghi (Di Donna *et al.*, 2009; Mollace *et al.* 2011). Successivamente Toth

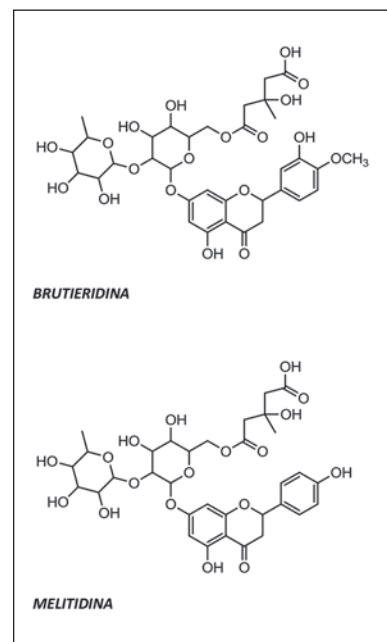


Figura 2. Struttura chimica di due molecole contenute nel bergamotto che possiedono una azione ipocolesterolemizzante simile a quella delle statine

e colleghi hanno condotto un piccolo studio prospettico della durata di 6 mesi da cui è emerso che la somministrazione di un estratto standardizzato di bergamotto (Bergavit[™]), somministrato alla dose di 150 mg/die, riduceva i livelli lipidici e migliorava il profilo delle lipoproteine attraverso un meccanismo che coinvolgeva, almeno in parte, l'attivazione della chinasi AMP-dipendente (AMPK). È tuttavia interessante notare che la formulazione, sviluppata e brevettata *ad hoc* per lo studio, conteneva precise percentuali di neoeriodictina, neoesperidina e naringina e non dei derivati glutarilici sopradetti (Toth *et al.*, 2016). Inoltre la letteratura più recente evidenzia che l'azione benefica sul profilo lipidico non è peculiare del bergamotto, ma sembra essere comune anche ad altri frutti del genere *Citrus*. Inoltre l'analisi fitochimica della frazione polifenolica a cui è ricondotta l'azione benefica sul profilo lipidico evidenzia la presenza di alte quantità dei due derivati glutarilici, ma la presenza anche di altri *Citrus* flavanoni, ovvero dei derivati flavonoidici peculiari degli agrumi: naringenina, esperetina ed eriodictiolo (agliconi che nel vegetale sono disponibili principalmente in forma glicosilata) (Mulvihill *et al.* 2016; Ling *et al.*, 2020). Ad avvalorare ulteriormente l'ipotesi di un "effetto di classe" si aggiungono alcune evidenze di effetto ipolipidemico associate all'assunzione di succo di arancia

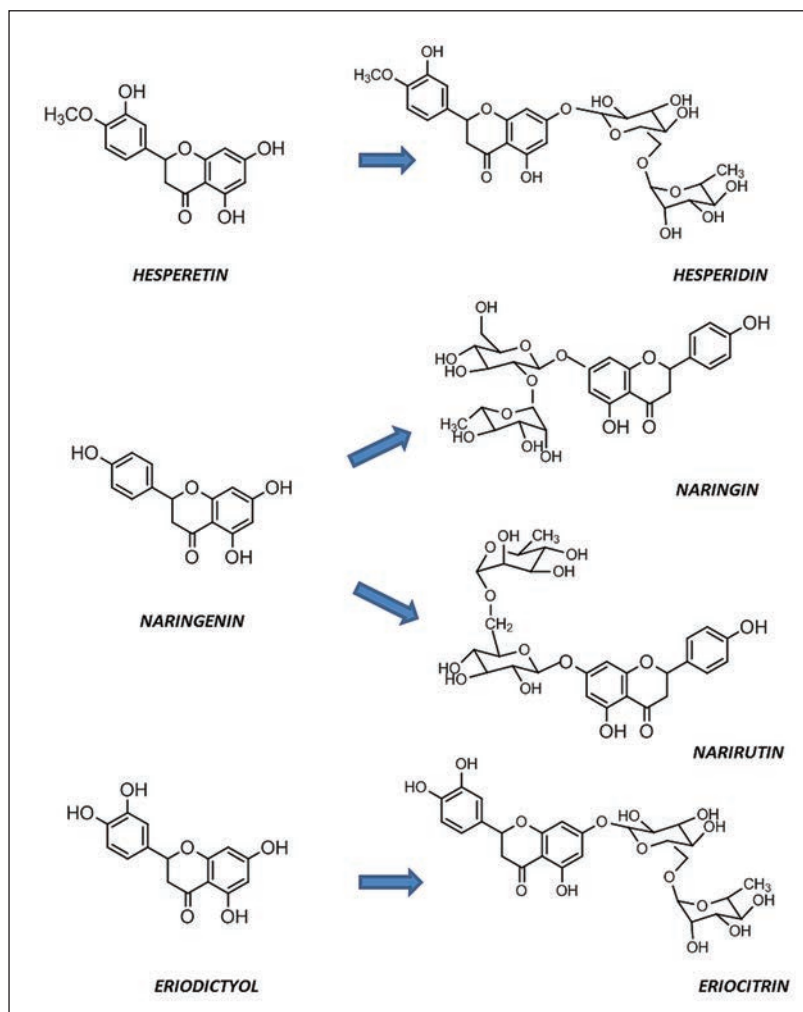


Figura 3. Struttura chimica dei principali derivati flavonoidici contenuti nei frutti degli agrumi nella forma agliconica e nella rispettiva forma glicosilata

(Mulero *et al.*, 2012) o a supplementazioni a base dei composti purificati: naringina o esperidina, somministrati a una dose di 400-500 mg/die per 2-3 mesi (Rizza *et al.*, 2011; Jung *et al.*, 2003). Se da una parte è vero che narin-

genina, esperetina ed eriodictiolo sono presenti in tutti i frutti del genere *Citrus*, è altresì vero che questi metaboliti secondari sono distribuiti in proporzioni variabili in relazione al tipo di agrume; pertanto l'aglicone naringenina

- Produzione saponette vegetali 100% personalizzate per erboristerie, profumerie, farmacie
- Saponette da Hotel
- Produzione di cosmetici
- Lavorazione c/o terzi



ALCHIMIA SOAP SRL



Alchimia Soap Srl
Via Mantova, 5
21057 Olgiate Olona (VA)
Tel.: 0331631582
Fax: 0331674574
www.alchimiasoap.it
soap@alchimiasoap.it



Foto di manuel m. v.

Fiori di *Citrus maxima*

Il microbiota intestinale può influenzare la biodisponibilità dei flavonoidi idrolizzando la porzione glucidica

è particolarmente concentrato nel pompelmo, esperetina è concentrata soprattutto nell'arancio dolce ed eriodictiolo è presente soprattutto nel limone (Barreca *et al.*, 2017). Inoltre questi metaboliti non sono presenti in modo indistinto in tutte le parti del frutto, bensì sono maggiormente concentrati nell'esocarpo, ovvero nella parte di scarto.

L'analisi del profilo nutraceutico dei frutti di *Citrus* evidenzia che, oltre agli effetti ipolipemici, essi sono capaci di migliorare tutti i parametri cardiometabolici, compresa la riduzione dei livelli glicemici (Amiot *et al.*, 2016), e antropometrici, come dimostrato dagli effetti di contenimento del peso corporeo. Svatiati studi pre-clinici dimostrano che la supplementazione con estratti o succhi di frutti di *Citrus* o con flavanoni tipici di questi frutti a roditori alimentati con dieta ad alto intake

di grassi saturi (HF) è capace di contenere significativamente l'incremento del peso corporeo (De Leo *et al.* 2019; Montalbano *et al.*, 2019; Park *et al.*, 2019; Testai & Calderone, 2017). Infatti la dieta HF nel roditore è capace di riprodurre una condizione che assomiglia sotto molti punti di vista alla sindrome metabolica dell'uomo, tra cui la manifestazione di sovrappeso/obesità. Questa evidenza, confermata anche attraverso alcuni recenti studi clinici, aumenta ulteriormente l'interesse verso questa classe di vegetali e di metaboliti secondari. Nel 2019, Park e colleghi, osservando gli effetti anti-obesità *in vivo*, hanno dimostrato il coinvolgimento di AMPK nella regolazione della termogenesi (Park *et al.*, 2019). Effetti dimagranti sono stati ampiamente descritti per l'arancio amaro, in virtù della presenza dell'ammina sinefrina, strutturalmente molto

simile alle ammine biogene; tuttavia i lavori di fitochimica escludono la possibilità che gli effetti termogenici possano essere imputati alla presenza di tale sostanza anche negli altri frutti del genere *Citrus*, visto la sua assenza o la presenza in piccole tracce (Guo *et al.*, 2019).

Trials clinici a oggi disponibili indicano anche una chiara correlazione tra assunzione di flavonoidi contenuti nel genere *Citrus* e contenimento della disfunzione endoteliale, altro importante fattore di rischio cardiovascolare frequentemente associato con una condizione di ipertensione. Il trattamento per 5 settimane con una supplementazione a base di succhi di frutta ad alto contenuto di questi flavonoidi contribuiva a ridurre i livelli di pressione diastolica (Reshef *et al.*, 2005) e in linea con questo un altro studio più recente evidenzia che il trattamento con

esperidina per 4 settimane contribuiva a ridurre i livelli di pressione diastolica di 4 mmHg (Rizza *et al.*, 2011).

Effetti cardiovascolari di esperetina e naringenina

La sovrapposibilità tra i benefici cardiovascolari osservati assumendo succhi o estratti di frutti del genere *Citrus* e le evidenze, soprattutto pre-cliniche, finora raccolte sui costituenti puri tipici degli agrumi, principalmente naringenina ed esperetina, suggeriscono che essi siano i responsabili farmacologicamente attivi. In particolare una vasta letteratura dimostra gli svariati effetti cardio-vascolari di naringenina ed esperetina e suggerisce alcuni loro meccanismi di azione (Testai & Calderone, 2017).

Esperetina possiede un'azione vasodilatatoria, legata al reclutamento di ossido nitrico e dunque alla sua capacità di aumentare la disponibilità di GMPc, mediatore intracellulare responsabile della defosforilazione dei filamenti di miosina e dunque della vasodilatazione (Yamamoto *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2008). Accanto a questo è stato suggerito il reclutamento di altri meccanismi d'azione a livello vascolare, quali per esempio l'attivazione di canali del potassio da parte di numerosi flavonoidi (Calderone *et al.*, 2004).

Saponara e colleghi, nel 2006 per la prima volta dimostrarono gli effetti vasoattivi di naringenina, evidenziando un'azione vasodilatatoria e anti-ipertensiva legata all'attivazione di flussi ionici attraverso la membrana cellulare; nello specifico gli autori dimostrarono che questo flavonoide poteva attivare specifici canali del potassio (in particolare i canali del potassio calcio-attivati a larga conduttanza, BK), generando così una corrente iperpolarizzante in grado di giustificare gli effetti vascolari (Saponara *et al.*, 2006). Più tardi, con la scoperta della presenza di questi canali del potassio a livello della membrana interna mitocondriale (mitoBK) e degli effetti che naringenina ha anche su di essi, è stata portata alla luce un'interessante azione cardio-protettiva anti-ischemica da parte del flavonoide, legata all'inibizione di accumulo di calcio nei mitocondri cardiaci, evento che si verifica durante l'ischemia e che innescava i meccanismi di morte cellulare. (Testai *et al.*, 2015; Testai *et al.*, 2013). A queste evidenze si aggiungono quelle più recenti in cui naringenina mostra effetti cardioprotettivi anche in roditori senescenti (12 mesi di età), richiamando una grande attenzione, soprattutto perché in generale gli agenti anti-ischemici capaci di attivare i canali del potassio mitocondriali, come per esempio il diazossido, sono efficaci sulla popolazione giovane-adulta ma perdono di efficacia nella popolazione anziana. Considerando che è proprio la popolazione anziana a essere più suscettibile al danno derivante da eventi di ischemia-riperfusion, l'individuazione di una molecola

ra *et al.*, 2006). Più tardi, con la scoperta della presenza di questi canali del potassio a livello della membrana interna mitocondriale (mitoBK) e degli effetti che naringenina ha anche su di essi, è stata portata alla luce un'interessante azione cardio-protettiva anti-ischemica da parte del flavonoide, legata all'inibizione di accumulo di calcio nei mitocondri cardiaci, evento che si verifica durante l'ischemia e che innescava i meccanismi di morte cellulare. (Testai *et al.*, 2015; Testai *et al.*, 2013). A queste evidenze si aggiungono quelle più recenti

ti in cui naringenina mostra effetti cardioprotettivi anche in roditori senescenti (12 mesi di età), richiamando una grande attenzione, soprattutto perché in generale gli agenti anti-ischemici capaci di attivare i canali del potassio mitocondriali, come per esempio il diazossido, sono efficaci sulla popolazione giovane-adulta ma perdono di efficacia nella popolazione anziana. Considerando che è proprio la popolazione anziana a essere più suscettibile al danno derivante da eventi di ischemia-riperfusion, l'individuazione di una molecola



**K^Ven
K_yma**

gambe leggere
con piante ed estratti che agiscono
sulla funzionalità della circolazione

Anghiari - Toscana +39 0575 749989 - www.biokyma.com

**laboratori
biokyma**



Citrus limon var. "Rossa"

I flavonoidi naringenina ed esperetina, composti peculiari nei frutti del genere *Citrus*, sono ritenuti i maggiori responsabili degli effetti benefici degli agrumi sul sistema cardiovascolare

naturale in grado di essere efficace anche in questa fascia di età rappresenta un aspetto che merita di essere ulteriormente esplorato, suggerendo anche la possibilità che naringenina agisca attraverso meccanismi ulteriori e accessori a quelli fino a ora individuati (Testai *et al.*, 2017). A tal proposito, molto recentemente è stato dimostrato che questo flavonoide può attenuare gli effetti dell'invecchiamento cardiaco, in modelli di senescenza *in vitro* e *in vivo*, attraverso la stimolazione dell'enzima sirtuina 1 (SIRT1). In particolare, naringenina può contenere i processi di stress ossidativo e l'infiammazione di basso grado tipiche dell'invecchiamento, e in ultima analisi può

quindi ridurre i processi fibrotici associati all'ageing e correlati con alterazioni morfologico-funzionali a carico del miocardio, che possono rappresentare la porta di accesso verso patologie cardiovascolari maggiori, tra cui l'insufficienza cardiaca (Testai *et al.*, 2020; Da Pozzo *et al.* 2017). L'azione anti-ageing è stata portata alla luce, attraverso modelli *in vitro* e *in vivo*, anche con l'uso di un succo di bergamotto (Da Pozzo *et al.*, 2018) e di una miscela di succhi ottenuti da frutti *Citrus* (Kim *et al.*, 2016); rafforzando l'idea che i flavonoidi naringenina ed esperetina, in modo analogo, siano responsabili dei benefici cardiovascolari associati agli agrumi.

Conclusioni

A dispetto delle numerose evidenze di efficacia, una serie di limitazioni, principalmente di natura farmacocinetica, impediscono ancora di correlare con assoluta certezza gli effetti clinici osservati con la presenza di esperetina e naringenina nei frutti del genere *Citrus*. Da una parte è nota la bassa biodisponibilità dei flavonoidi e la limitata capacità di essere assorbiti a livello intestinale; d'altra parte non si può nemmeno escludere la possibilità che una parte del flavonoide venga convertito in metaboliti farmacologicamente attivi. È noto che esperetina, per esempio, è metabolita di naringenina; così come eriodictiolo e apigenina (un altro flavonoide ampiamente distribuito in natura). A queste evidenze si aggiunge il possibile contributo del microbiota intestinale, che da una parte può condizionare la biodisponibilità del flavonoide attraverso l'idrolisi della porzione glucidica, dall'altra parte derivati dell'acido propionico e acetico, noti acidi grassi a corta catena ben noti per le loro proprietà probiotiche, sono stati recentemente identificati come metaboliti finali dei flavonoidi che, dunque, possono contribuire all'eubiosi intestinale.

*** UNIVERSITÀ DI PISA, Dipartimento di Farmacia
UNIVERSITÀ DI PISA, Centro Interdipartimentale NUTRAFOOD**

Bibliografia

- Amiot MJ, Riva C, Vinet A Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev.* 2016 Jul;17(7):573-86.
- Barreca D, Gattuso G, Bellocchio E, Calderaro A, Trombetta D, Smeriglio A, Lagana G, Daglia M, Meneghini S, Nabavi SM. Flavanones: *Citrus* phytochemical with health-promoting properties. *Bio-factors.* 2017 Jul 8;43(4):495-506.
- Calabrese F, *La favolosa storia degli agrumi*, 2004; editore L'Epos.

- Calderone V, Chericoni S, Martinelli C, Testai L, Nardi A, Morelli I, Breschi MC, Martinotti E. Vasorelaxing effects of flavonoids: investigation on the possible involvement of potassium channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004 Oct;370(4):290-8.
- Cappello AR, Dolce V, Iacopetta D, Martello M, Fiorillo M, Curcio R, Muto L, Dhanyalayam D. Bergamot (*Citrus bergamia* Risso) Flavonoids and Their Potential Benefits in Human Hyperlipidemia and Atherosclerosis: an Overview. *Mini Rev Med Chem*. (2016), 16(8):619-29.
- Da Pozzo E, De Leo M, Faraone I, Milella L, Cavallini C, Piragine E, Testai L, Calderone V, Pistelli L, Braca A, Martini C. Antioxidant and Antisenescence Effects of Bergamot Juice. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Jul 12;2018:9395804.
- Da Pozzo E, Costa B, Cavallini C, Testai L, Martelli A, Calderone V, Martini C. The *Citrus* Flavanone Naringenin Protects Myocardial Cells against Age-Associated Damage. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:9536148.
- De Leo M, Piragine E, Pirone A, Braca A, Pistelli L, Calderone V, Miragliotta V, Testai L. Protective Effects of Bergamot (*Citrus bergamia* Risso & Poiteau) Juice in Rats Fed with High-Fat Diet. *Planta Med*. 2019 Dec 11.
- Di Donna L., De Luca G., Mazzotti F., Napoli A., Salerno R., Taverna D., Sindona G. 2009. Statin-like principles of bergamot fruit (*Citrus bergamia*): isolation of 3-hydroxymethylglutaryl flavonoid glycosides. *J. Nat. Prod.*, 72:1352-1354.
- Guo LX, Chen G, Yin ZY, Zhang YH, Zheng XX. p-Syneprine exhibits anti-adipogenic activity by activating the Akt/GSK3 β signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. *J Food Biochem*. 2019 Nov;43(11):e13033.
- Kim DB, Shin GH, Kim JM, Kim YH, Lee JH, Lee JS, Song HJ, Choe SY, Park IJ, Cho JH, Lee OH. Antioxidant and anti-ageing activities of citrus-based juice mixture. *Food Chem*. 2016 Mar 1;194:920-7.
- Jung UJ, Kim HJ, Lee JS, Lee MK, Kim HO, Park EJ, Kim HK, Jeong TS, Choi MS. Naringin supplementation lowers plasma lipids and enhances erythrocyte antioxidant enzyme activities in hypercholesterolemic subjects. *Clin Nutr*. 2003;22(6):561-8.
- Ling Y, Shi Z, Yang X, Cai Z, Wang L, Wu X, Ye A4, Jiang J. Hypolipidemic effect of pure total flavonoids from peel of *Citrus* (PTFC) on hamsters of hyperlipidemia and its potential mechanism. *Exp Gerontol*. 2020;130:110786.
- Liu L, Xu DM, Cheng YY. Distinct effects of naringenin and hesperetin on nitric oxide production from endothelial cells. *J Agric Food Chem*. 2008 Feb 13;56(3):824-9.
- Mollace V, Sacco I, Janda E, Malara C, Ventrice D, Colica C, Visalli V, Muscoli S, Ragusa S, Muscoli C, Rotiroli D, Romeo F. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia*. 2011, 82(3):309-16.
- Montalbano G, Mania M, Guerrera MC, Laurà R, Abbate F, Levanti M, Maugeri A, Germanà A, Navarra M. Effects of a Flavonoid-Rich Extract from *Citrus sinensis* Juice on a Diet-Induced Obese Zebrafish. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 15;20(20).
- Mulero J, Bernabé J, Cerdá B, García-Viguera C, Moreno DA, Albaladejo MD, Avilés F, Parra S, Abellán J, Zafrilla P. Variations on cardiovascular risk factors in metabolic syndrome after consume of a citrus-based juice. *Clin Nutr*. 2012;31(3):372-7.
- Mulvihill EE, Burke AC, Huff MW. Citrus Flavonoids as Regulators of Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis. *Annu Rev Nutr*. 2016 Jul 17;36:275-99.
- Park J, Kim HL, Jung Y, Ahn KS, Kwak HJ, Um JY. Bitter Orange (*Citrus aurantium* Linné) Improves Obesity by Regulating Adipogenesis and Thermogenesis through AMPK Activation. *Nutrients*. 2019 Aug 22;11(9).



TrueScent™
natural & creative

Truescent Essencia

Per Carlo Sessa
una selezione di fragranze
100% naturali dai designer di Essencia

TrueScent™ è la soluzione di Essencia per rispondere alla crescente domanda di profumi naturali da parte di marchi naturali che cercano consistenza per i loro prodotti e consumatori finali che cercano profumi naturali per eliminare i composti sintetici dai loro cosmetici

essencia
since 1949
Fragrance designers

CARLO SESSA
PHARMA - FOOD & COSMECEUTICAL INGREDIENTS

Via Venezia, 39 - 20099 Sesto S. Giovanni - Milano
Telefono: +39 02 240 20 51 - Fax: +39 02 242 80 70
info@carlo sessa.it - www.carlo sessa.it

Studi in modelli di senescenza in vitro e in vivo hanno evidenziato come il flavonoide naringenina può attenuare l'invecchiamento cardiaco



Citrus limon

Foto di R. Longo

- Reshef N, Hayari Y, Goren C, Boaz M, Madar Z, Knobler H. Antihypertensive effect of sweetie fruit in patients with stage I hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(10):1360-3.
- Rizza S, Muniyappa R, Iantorno M, Kim JA, Chen H, Pullikotil P, Senese N, Tesaro M, Lauro D, Cardillo C, Quon MJ. *Citrus* polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):E782-92.
- Saponara S, Testai L, Iozzi D, Martinotti E, Martelli A, Chericoni S, Sgaragli G, Fusi F, Calderone V. (+/-)-Naringenin as large conductance Ca^{2+} -activated K^{+} (BKCa) channel opener in vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* 2006 Dec;149(8):1013-21.
- Testai L, Rapposelli S, Martelli A, Breschi MC, Calderone V. Mitochondrial potassium channels as pharmacological target for cardioprotective drugs. *Med Res Rev.* 2015 May;35(3):520-53.
- Testai L, Calderone V. Nutraceutical Value of *Citrus* Flavanones and Their Implications in Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2017 May 16;9(5). pii: E502.
- Testai L, Da Pozzo E, Piano I, Pistelli L, Gargini C, Breschi MC, Braca A, Martini C, Martelli A, Calderone V. The *Citrus* Flavanone Naringenin Produces Cardioprotective Effects in Hearts from 1 Year Old Rat, through Activation of mitoBK Channels. *Front Pharmacol.* 2017 Feb 27;8:71.
- Testai L, Martelli A, Marino A, D'Antongiovanni V, Ciregia F, Giusti L, Lucacchini A, Chericoni S, Breschi MC, Calderone V. The activation of mitochondrial BK potassium channels contributes to the protective effects of naringenin against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Biochem Pharmacol.* 2013 Jun 1;85(11):1634-43.
- Testai L, Piragine E, Piano I, Flori L, Da Pozzo E, Miragliotta V, Pirone A, Citi V, Di Cesare Mannelli L, Carpi S, Martelli A, Nieri P, Martini C, Brogi S, Ghelardini C, Gargini C, Calderone V. The *Citrus* flavonoid naringenin protects the myocardium from ageing-dependent dysfunction: potential role of SIRT1. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; in press.
- Toth PP, Patti AM, Nikolic D, Giglio RV, Castellino G, Biancucci T, Geraci F, David S, Montalto G, Rizvi A, Rizzo M. Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Front Pharmacol.* 2016;6:299.
- Yamamoto M, Suzuki A, Hase T. Short-term effects of glucosyl hesperidin and hesperetin on blood pressure and vascular endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008 Feb;54(1):95-8.