

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

Disbiosi intestinale e rischio cardiovascolare: valore clinico ed economico dell'intervento nutraceutico. Documento di consenso intersocietario

Arrigo F.G. Cicero, Giacomo M. Bruno, Alessandro Colletti, Giorgio L. Colombo,
Edoardo Felisi, Paolo Magni, Alberto Martina, Claudio Borghi.

Ideazione e Coordinamento

Imagine

Publicazione realizzata grazie al supporto incondizionato di Montefarmaco OTC

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno III, Suppl. del N. 1 - Marzo 2018
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
redazione@edizionisinergie.com - www.edizionisinergie.com

DIRETTORE RESPONSABILE

Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO

Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO

Giovanni B. Agus (Milano)	Federica Fogacci (Bologna)	Massimiliano Ruscica (Milano)
Fabrizio Angelini (Empoli)	Andrea Fratter (Treviso)	Gianni Sagratini (Camerino)
Maciej Banach (Lodz, Polonia)	Eugenio Iorio (Salerno)	Amir Sahebkar (Mashhad, Iran)
Michela Barichella (Milano)	Carlo Maggio (Torino)	Giovanni Spera (Roma)
Marco Biagi (Siena)	Marco Manca (Maastricht, Paesi Bassi)	Samir Sukkar (Genova)
Claudio Borghi (Bologna)	Alberto Mazza (Rovigo)	Giuliano Tocci (Roma)
Rosa Maria Bruno (Pisa)	Fabrizio Muratori (Como)	Berardino Vaira (Bologna)
Alessandro Colletti (Bologna)	Pasquale Perrone-Filardi (Napoli)	Gianfranco Vettorello (Udine)
Agostino Consoli (Chieti)	Matteo Pirro (Perugia)	Paolo Vintani (Barlassina, MB)
Sergio Davinelli (Campobasso)	Andrea Poli (Milano)	Roberto Volpe (Roma)
Giovambattista Desideri (L'Aquila)	Manfredi Rizzo (Palermo)	Giovanni Zuliani (Ferrara)
Claudio Ferri (L'Aquila)		

SEGRETERIA DI REDAZIONE

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

IMPAGINAZIONE

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

STAMPA

Galli Thierry Stampa S.r.l. Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

TIRATURA

1.000 copie

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Prefazione 9

Disbiosi intestinale e rischio cardiovascolare: valore clinico ed economico dell'intervento nutraceutico. Documento di consenso intersocietario.

Abstract 11

Ruolo dei documenti di consenso nella nutraceutica 12

Metodi - Identificazione dei temi chiave 14

Ricerca bibliografica finalizzata 14

Analisi dei dati e redazione del documento finale 14

ASPETTI CLINICI E PREVENTIVI 15

Introduzione 15

Il microbiota intestinale 16

Eubiosi 18

Disbiosi 19

Principali cause di disbiosi intestinale 20

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

Il rischio cardiovascolare	21
Disbiosi e fattori di rischio cardiovascolari: dall'associazione epidemiologica agli studi di intervento Pressione arteriosa/Ipertensione arteriosa e sue complicazioni cliniche	25
Colesterolemia/Dislipidemie	28
Sovrappeso, disglicemia e sindromi correlate	30
Infiammazione cronica di basso grado e marcatori infiammatori	34
Interazione bidirezionale fra microbiota intestinale ed efficacia dei farmaci cardiovascolari	35
Associazione fra probiotici ed altri nutraceutici per la riduzione del rischio cardiovascolare	36
Considerazioni conclusive	38
Qualità nutraceutica	38
Key messages (rischio CV)	40
NUTRACEUTICI: DALL'EVIDENZA NELLA PREVENZIONE E NEL CO-TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE CRONICHE AL RUOLO "NUTRAECONOMICO"	41
La nutraceutica nella disbiosi intestinale e prevenzione delle patologie cardiovascolari: posizionamento e benefici economici	42

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

La nutraceutica nella disbiosi intestinale: prevenzione delle malattie cardiovascolari	43
Nutraceutici nella terapia ipocolesterolemizzante: popolazione target	44
Malattie cardiovascolari e ipercolesterolemia: burden of disease in Italia Malattie cardiovascolari	45
Ipercolesterolemia	47
Aderenza al trattamento ipolipemizzante	47
Analisi di nutraeconomia	49
Considerazioni finali	50
Key messages (Nutraeconomia)	52
Conclusioni	53
Abbreviazioni	54
Legenda	55
Referenze bibliografiche	56

Prefazione

Claudio Borghi

*UO Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università di Bologna*

Nel mondo della medicina, le novità più eclatanti nascono molto spesso dalla possibilità di interpretare il mondo della clinica secondo regole di tipo meccanicistico che permettano di risalire da una ipotesi interpretativa fisiopatologica alla spiegazione di quel mondo di sintomi e segni che definisce la malattia e le sue complicanze.

Per molti anni la logica ferrea dell'approccio organico ha limitato la ricerca all'ambito ristretto nel quale la malattia si sviluppava considerando come fondamentale il coinvolgimento locale e come secondarie le eventuali manifestazioni di malattia che si possono osservare a distanza.

È nata così una medicina d'organo che ha potenzialmente ristretto la possibilità di interpretazione del meccanismo di malattia come frutto di un coinvolgimento sistemico il cui momento generatore poteva non collocarsi nell'ambito nel quale venivano rilevati i sintomi.

Solo lo sviluppo del concetto di malattia endocrina e la identificazione di mediatori circolanti hanno aperto la strada alla possibilità che ciò che la clinica mette in evidenza possa avere una origine lontana le cui evidenze debbono essere ricercate attraverso strategie diagnostiche non necessariamente correlate ai sintomi, ma al meccanismo responsabile dei sintomi stessi. Un esempio fra tutti.

La dispnea che si osserva nel paziente con scompenso cardiaco ha soprattutto una origine legata allo squilibrio biochimico presente a livello muscolare ed inte-

grato a livello intracranico mentre la ossessiva ricerca di un coinvolgimento polmonare genera, molto spesso, frustrazione e non permette di attuare politiche risolutive che possono invece conseguire all'impatto emodinamico del miglioramento della perfusione periferica. Inoltre il concetto tradizionale di malattia si è lungamente alimentato nella logica della esistenza di un meccanismo di natura primitivamente patogeno che rappresentasse l'intervento di una entità estranea in grado di sovvertire il normale funzionamento di organi ed apparati.

Tale aspetto di derivazione tipicamente infettivologica non contemplava la possibilità che la esagerata o inadeguata attivazione di meccanismi fisiologici potesse essere responsabile dello sviluppo di un quadro clinico rilevante e che il sottile confine tra salute e malattia non stesse nella lotta incessante verso un aggressore, ma nella modulazione di una funzione normalmente rappresentata. Un esempio immediato sono le malattie endocrine sia nella loro versione deficitaria che in quella esuberante (ipo vs. iper), ma anche la malattia diabetica, la malattia ipertensiva ed in senso più ampio le malattie autoimmuni.

Ciò significa che il progresso della medicina dipende e dipenderà sempre più, dalla possibilità di aprirsi a soluzioni a più ampio spettro che indirizzino la ricerca non verso la identificazione di una causa diretta e correlata al quadro clinico, ma nella scoperta di quali meccanismi, di carattere generale, possono rappresentare quel mondo di confine in cui lo spostamen-

to, spesso incostante e reversibile, dell'equilibrio tra i fattori in causa possa determinare la transizione tra benessere e malattia.

La logica di studio e modulazione del microbiota intestinale e delle sue potenzialità di contribuire a generare condizioni potenzialmente patologiche poggia proprio su questo principio.

Essa trae ispirazione dalla medicina di aggressione infettivologica, si articola attraverso l'intervento di prodotti di natura neuro-umorale attivi a distanza dalle sedi di produzione, coinvolge organi ed apparati non strutturalmente coinvolti nel suo funzionamento e rappresenta il prototipo di una entità funzionale che è insostituibile ed indispensabile al normale funzionamento dell'organismo e la cui transizione dal mondo della fisiologia a quello della patologia può essere al tempo stesso inducibile, temporanea, reversibile e, entro certi termini, modulabile.

Questo documento di consenso si propone di mettere in luce tutti questi aspetti attraverso una disamina puntuale delle evidenze disponibili e declinate in maniera efficace e credibile da un gruppo di esperti indiscutibili del settore che aprono una finestra interpretativa circa la natura delle malattie cardiovascolari e del loro controllo attraverso quel punto di vista del tutto particolare di quella struttura neuronale che è il nostro "secondo cervello" ossia il tubo digerente con il suo corredo di flora batterica intestinale.

La apertura verso la logica di coinvolgimento del microbiota intestinale nelle malattie cardiovascolari è un dato di fatto che il mondo gastroenterologico per-

segue da molti anni e che il mondo cardiovascolare ha percepito solo più recentemente aprendo quindi nuove frontiere di collaborazione delle quali questo documento vuole essere testimonianza. Inoltre la disponibilità attuale di possibili interventi funzionali capaci di modulare il microbiota intestinale attraverso l'uso di probiotici attribuisce alla definizione della materia un significato ancora più rilevante nella logica di quella prevenzione "primordiale" che rappresenta il modello indiscutibile per affrontare in maniera precoce ed efficace il problema delle malattie cardiovascolari sin dalla loro origine patogenetica più remota e, probabilmente, reversibile.

Naturalmente, poiché la finalità fondamentale della maggior parte dei documenti di consenso è quella di fornire indicazione per la identificazione di soluzioni, anche quello presente non si sottrae a questo compito e definisce quali siano gli ambiti di intervento e le modalità dotate di una evidenza significativa alla luce non solo dello stato di salute e malattia dell'individuo, ma anche di quello della logica economica che sempre sottende alle scelte attuabili in ambito sanitario. Quindi un importante passo avanti per una logica di indagine e di intervento che allontanandosi dal bersaglio (intervento su apparato cardiovascolare) potrebbe permettersi di coglierlo in maniera più efficace. Una contraddizione solo nei termini per una medicina moderna che ha compreso come spesso la soluzione dei problemi necessita della capacità di comprendere che ciò che è apparentemente lontano non è necessariamente estraneo.

Disbiosi intestinale e rischio cardiovascolare: valore clinico ed economico dell'intervento nutraceutico. Documento di consenso intersocietario

Arrigo F.G. Cicero¹, Giacomo M. Bruno², Alessandro Colletti¹, Giorgio L. Colombo³, Edoardo Felisi⁴, Paolo Magni⁵, Alberto Martina⁶, Claudio Borghi¹

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi Alma Mater, Bologna;

² S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Health Economics & Outcomes Research, Milano, Italia;

³ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Master Prodotti Nutraceutici, Università degli Studi di Pavia, S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Health Economics & Outcomes Research, Milano, Italia;

⁴ Master Prodotti Nutraceutici, Università degli Studi di Pavia;

⁵ Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

⁶ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Master Prodotti Nutraceutici, Università degli Studi di Pavia;

Abstract

Alterazioni dell'equilibrio esistente tra le forme microbiche simbiotiche e quelle potenzialmente patogene possono essere causa di disbiosi intestinale. Tale condizione è caratterizzata dalla disorganizzazione di quel delicato meccanismo sinergico che coinvolge la barriera mucosale, il sistema immunitario e il sistema neuro-endocrino intestinale, che si traduce in alcuni casi in una manifestazione acuta (es. infezioni batteriche o virali dell'apparato digerente). Più frequentemente però le cause che indicano questo fenomeno si instaurano più subdolamente e lentamente configurando un andamento cronico della disbiosi e correlandosi a molte patologie dell'apparato digerente e anche di organi e apparati apparentemente non correlabili fino a pochi anni addietro. Studi clinici e pre-clinici sottolineano in particolare il ruolo significativo del microbiota e microbioma intestinale nella patogenesi della sindrome metabolica e di altre patologie o fattori di rischio cardiovascolari tra cui lo scompenso cardiaco, il diabete di tipo 2, l'ipertensione e le disli-

pidemie. Condizioni di disbiosi intestinale sono state associate ad una traslocazione di frammenti batterici che in cronico può dar origine ad "endotossiemia metabolica" ed infiammazione sistemica responsabile dell'aumento del rischio cardiovascolare e dello sviluppo di patologie acute. In particolare, le patologie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di mortalità e disabilità nei paesi sviluppati, oltre a costituire un grave fardello economico per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN). In Italia i costi diretti delle CVD per il SSN sono di circa 16 miliardi di euro all'anno, ai quali vanno aggiunti circa 5 mld in termini di costi indiretti calcolati principalmente come perdita di produttività.

A tal proposito, l'obiettivo pratico di questo Position Paper è quello di definire chiaramente con tutti i dati scientifici disponibili al momento, lo "stato dell'arte" delle relazioni fra microbiota e CVD analizzando inoltre i benefici economici dei probiotici (associati o meno ad altri nutraceutici) nella disbiosi intestinale e nella prevenzione delle CVD.

Abstract

Alterations in the balance between symbiotic microbiota and potentially pathogenic forms could be responsible of "intestinal dysbiosis". This condition is characterized by the disfunction of a delicate synergistic mechanism that involves the mucosal barrier, the immune system and the intestinal neuroendocrine system, which in some cases results in an acute manifestation (eg bacterial or viral infections of the digestive system). More frequently, however, the causes that induce "dysbiosis" are established more subtly and slowly, producing a chronic course of dysbiosis and correlating with many diseases of the digestive system and also of apparently unrelated organs and apparatuses until few years ago.

Clinical and pre-clinical studies emphasize in particular the significant role of the intestinal microbiota and microbiome in the pathogenesis of metabolic syndrome and other cardiovascular diseases (CVD) or risk factors including heart failure, type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemia.

Conditions of intestinal dysbiosis have been associated with a translocation of bacterial fragments which in chronic could give rise to "metabolic endotoxaemia" and systemic inflammation responsible of the increased cardiovascular risk and the development of pathologies. In particular, CVD are the main cause of mortality and disability in developed countries, as well as being a serious economic burden for the National Health System (SSN).

In Italy the direct costs of CVD for the SSN are about 16 billion euro/year, to which must be added about 5 billion in terms of indirect costs calculated mainly as loss of productivity.

In this regard, the objective of this Position Paper is to clearly define with all the scientific data available

at the moment, the "state of the art" of the relations between microbiota and CVD, also analyzing the economic benefits of probiotics (associated or not to other nutraceuticals) in the treatment of intestinal dysbiosis and prevention of CVD.

Ruolo dei documenti di consenso nella nutraceutica

C'è un interesse crescente che abbraccia i cibi convenzionali ed i supplementi nutrizionali; tale interesse aumenta ulteriormente se prendiamo in considerazione alimenti funzionali e nutraceutici [1].

L'evoluzione "dottrinale" che accompagna lo sviluppo dei nutraceutici in particolare ha trovato innovative definizioni volte ad illustrare il nuovo profilo assunto dai nutraceutici stessi, fra le quali recentemente spicca quella di "oltre la dieta, prima dei farmaci" [2]. Attualmente tuttavia i nutraceutici non sono ancora oggetto di una specifica distinzione rispetto ad altre categorie di derivati-alimentari quali ad esempio supplementi alimentari, prodotti a base di erbe, pre e probiotici, alimenti funzionali e cibi fortificati [3,4].

Molti studi, condotti in anni recenti, hanno contribuito a comprendere meglio i potenziali meccanismi d'azione di vari componenti "farmacologicamente" attivi contenuti nei nutraceutici, in grado di migliorare lo stato di salute in persone sane e di ridurre il rischio legato a specifiche condizioni patologiche [5,6,7].

Un tema rilevante in ambito nutraceutico attuale è indubbiamente quello di una informazione chiara, corretta e scientificamente documentata e validata [8].

La necessità per il medico ed il farmacista di avere più informazioni in termini di efficacia e di tollerabilità sui nutraceutici, visto il grande sviluppo degli anni recenti, è strettamente correlato allo sviluppo di studi "clinici" oltre ai controlli/studi "in vitro".

Il numero di studi clinici pubblicati, non paragonabile a quanto esistente per i farmaci, ha reso estremamente utile e di grande attualità la pubblicazione di "Position Papers" contenenti indicazioni, suggerimenti ed esperienze "cliniche" utili ad indirizzare e supportare la comunità scientifica nell'impiego dei nutraceutici [9].

Il ruolo di tali documenti, redatti da esperti con l'endorsement di Società Medico Scientifiche, è volto precipuamente a:

- identificare obiettivi specifici (ad esempio la riduzione del colesterolo e la prevenzione delle malattie CV)
- definire un profilo di sicurezza
- chiarire il meccanismo d'azione
- validare l'efficacia mediante studi clinici
- valutare i possibili effetti collaterali
- valutare possibili interazioni con altri prodotti quali ad esempio cibi, supplementi nutrizionali, altri nutraceutici, farmaci.

Potremmo asserire con cognizione di causa che il ruolo fondamentale e primario dei Position Papers è

anche quello di "colmare un vuoto" fra l'impiego ed il supporto di letteratura qualificata.

Sicuramente la ricerca del dosaggio e della durata del trattamento non è sempre cosa semplice per un nutraceutico, visto che la maggior parte dei "botanicals" è costituita da fitocomplessi contenenti diversi componenti che occorre caratterizzare e dei quali è necessario valutare azione, efficacia e tollerabilità.

La definizione di dosaggio (dose singola e dose/die) e della durata del trattamento rappresenta indubbiamente un aspetto molto delicato e dibattuto, indispensabile per redigere indicazioni chiare da inserire nei documenti scientifici di "positioning" [10,11].

È indubbio che il passaggio ad una sempre più ricca "letteratura nutraceutica" costituisca un vantaggio per il medico, per il farmacista e per il biologo nutrizionista in particolare. È altresì palese come pur tuttavia il limite di tali documenti, ad esclusione di poche eccezioni, sia costituito da una serie di ostacoli legati ad una varietà di cause concomitanti (**Tabella 1**).

In una situazione in profondo divenire quale quella relativa alla moderna "nutraceutica 2.0", il ruolo dei

OSTACOLI PIÙ FREQUENTI ALLA REDAZIONE DI DOCUMENTI DI CONSENSUS E DI POSITIONING IN NUTRACEUTICA

Studi aperti in monotrattamento senza confronto
Mancanza di dati univoci su efficacia e significatività in studi di confronto con placebo o altri principi attivi
Disegno degli studi inadeguato compresi criteri di inclusione ed esclusione
Casistiche limitate e assenza di metanalisi
Obiettivo degli studi e loro razionale
Dosaggio giornaliero e durata del trattamento

Tab. 1

nuovi documenti di “sintesi” di informazioni spesso disperse in innumerevoli fonti è un ruolo utile, necessario e dirimente anche se non ancora esaustivo.

I limiti come abbiamo visto sono essenzialmente legati alla qualità delle fonti ed alla necessità di ovviare ad oggettive carenze di qualità degli studi e dei dati se rapportati alla consuetudine ed alla qualità dei documenti sul farmaco [12]. Come punto di partenza per identificare e testare uno specifico nutraceutico occorre saper ipotizzare una adeguata “opzione terapeutica”, come ipotesi coerente e supportabile, avente come scopo la capacità e possibilità di modulare un “obiettivo” in grado di produrre un potenziale benefico “effetto terapeutico” [13].

Per fare questo, occorre che l’obiettivo stesso sia chiaramente definito con tutti i dati scientifici disponibili al momento, in modo da ottenere un documento “allo stato dell’arte”. Questo in ultima analisi è il compito “strategico” e pratico di un “Position Paper”.

Metodi

Identificazione dei temi chiave

Le presentazioni e le discussioni svolte nell’ambito di due riunioni di esperti tenutesi a Milano costituiscono il fondamento di questo documento e hanno fornito i temi chiave attorno a cui esso si articola. I temi chiave, relativi all’area microbiota intestinale/rischio cardiovascolare, emersi dalla discussione comprendono:

1. Aspetti clinici e preventivi.

- salute intestinale (eubiosi e disbiosi) e rischio cardiovascolare
- disbiosi e fattori di rischio cardiovascolare: dall’associazione epidemiologica agli studi di intervento;
- probiotici ed altri nutraceutici per la riduzione del rischio cardiovascolare

2. Aspetti economici e impatto dell’approccio nu-

traceutico sul Sistema Sanitario Nazionale.

- aderenza al trattamento e impatto sui costi del Sistema Sanitario Nazionale
- tipologia di sistemi di monitoraggio dell’aderenza e impatto sull’efficacia e sui costi sanitari

Queste valutazioni sono state integrate da una ricerca bibliografica finalizzata, dalla redazione del documento e dalla sua revisione critica da parte di tutti gli esperti.

Ricerca bibliografica finalizzata

I temi chiave sono stati integrati con una ricerca mirata della letteratura scientifica per comprenderne meglio il contesto. Le fonti consultate hanno incluso i database biomedici Pubmed, (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Embase (<https://www.embase.com/login>) e Cochrane Library (www.cochranelibrary.com/) e i siti web di società scientifiche come la Società Italiana di Nutraceutica (SINUT) (<http://www.sinut.it/>), la Società Italiana per lo Studio della Aterosclerosi (SISA) (<http://www.sisa.it>) e la Società Italiana di Diabetologia (SID) (<http://www.siditalia.it>), per recuperare anche “letteratura grigia” e gli altri documenti non pubblicati in riviste formali.

Inoltre, le presentazioni delle riunioni sono state esaminate per i contenuti e i riferimenti aggiuntivi.

Le ricerche di letteratura sono state focalizzate e non sono progettate per essere esaustive della materia.

Analisi dei dati e redazione del documento finale

Il testo è stato sviluppato attorno ai temi chiave, utilizzando le fonti bibliografiche e le presentazioni delle riunioni. Su tale base, il documento è stato poi sottoposto a diversi passaggi di revisione da parte degli esperti, al fine di produrre il documento finale.

Nota: Il Board di esperti che ha lavorato al presente documento ha ritenuto appropriato l'utilizzo del termine "nutraceutico" sulla base dell'uso comune che si fa di questo termine nel mondo scientifico e degli integratori alimentari, sebbene non sia ad oggi contemplato nel sistema regolatorio degli integratori alimentari del Ministero della Salute Italiano.

ASPETTI CLINICI E PREVENTIVI

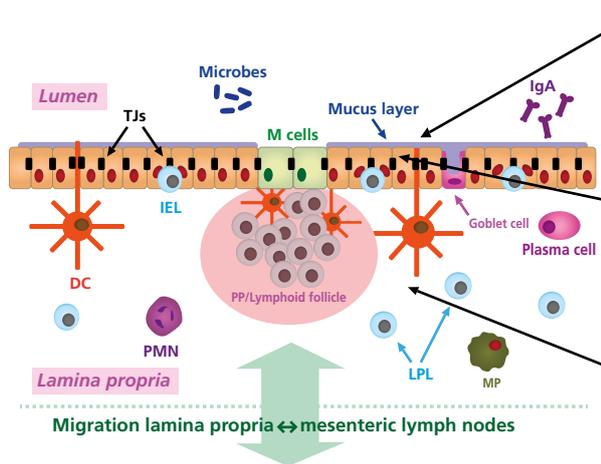
Introduzione

Per poter definire correttamente lo stato di eubiosi e per poterne coglierne l'importanza, nel determinismo e nel mantenimento dello stato di salute dell'organismo, è necessario considerare il microbiota nel contesto dell'ecosistema intestinale, il quale rappresenta un sistema piuttosto complesso che costituisce un vero e proprio crocevia del benessere dell'individuo. Per molti anni l'apparato digerente è stato considerato solo l'insieme degli organi finalizzato alla trasformazione degli alimenti da assorbire e alla eliminazione delle scorie derivate dai processi digestivi. Gli studi degli ultimi decenni, però, hanno dimostrato che il sistema è molto più articolato e svolge numerose



Barriera intestinale: funzione difensiva

Il sistema difensivo della mucosa intestinale può essere diviso in 3 principali componenti



Componente pre-epiteliale

Spesso *strato di mucina* che riveste l'epitelio, prodotto dalle cellule globose, costituito da polimeri di mucina (proteine e polisaccaridi) + lipidi + bicarbonato. Rappresenta l'immunità aspecifica.

Componente epiteliale

Enterociti strettamente collegati da *tight-junction* (complesso di proteine occludenti tipo zonulina ZO-1, ZO-2, ZO-3, occludina, ecc) che impediscono il passaggio di materiale e ne modulano la funzionalità.

Componente post-epiteliale

Cellule del sistema immunitario presenti nella lamina propria che costituiscono il **GALT** (Gut-Associated Lymphoid System). Rappresentano l'immunità specifica.

Fig. 1

* **SINut** Pres. F.G. Arrigo Cicero; **SINSEB** Pres. Fabrizio Angelini; **SIO** Pres. Fabrizio Muratori; **SIPREC** Pres. Massimo Volpe.

funzioni che hanno ripercussioni sistemiche molto importanti.

L'ecosistema è costituito essenzialmente da:

- la barriera mucosa intestinale
- il sistema immunitario intestinale
- il sistema neuro-endocrino intestinale o "secondo cervello"
- il microbiota intestinale

I primi tre elementi costituiscono la "barriera intestinale" che è un vero e proprio filtro selettivo bidirezionale.

Le cellule della mucosa, con doppio strato di muco, costituiscono la barriera mucosale che rappresenta la più vasta interfaccia del nostro organismo, assieme a quella respiratoria, con il mondo esterno disponendo di una superficie di 300-400 m² nel soggetto adulto. Essa separa il contenuto del lume intestinale (microbiota stanziale, germi occasionali, residui alimentari, secrezioni dei vari distretti digestivi, xenobiotici...) dal sistema immunitario specifico associato alla mucosa intestinale (GALT) e dal pathway vascolare. Essa è costituita da tre componenti: pre-epiteliale, epiteliale e post-epiteliale (**Figura 1**).

Particolarmente interessante è la componente epiteliale costituita dalle cellule che ricoprono i villi intestinali, interconnesse da strutture proteiche che prendono il nome di "tight junction".

Si tratta di un complesso di proteine occludenti (occludine, claudine, cinguline, 7H6, caderine...) che regolano il passaggio di vari tipi di molecole, microrganismi, antigeni, tossici.

La funzionalità delle tight junction è strettamente correlata all'espressione di tali proteine che modulano quindi la permeabilità e la selettività della barriera mucosale [14,15].

Un'altra componente dell'ecosistema intestinale è la

struttura nervosa che è del tutto autonoma anche se strettamente collegata al cervello.

Questa struttura, definita circa vent'anni fa "secondo cervello", è costituita da un intreccio di circa 500 milioni di neuroni collocati nella mucosa e nella tunica muscolare intestinale, che producono gli stessi mediatori e hanno sulla loro membrana gli stessi recettori dei neuroni cerebrali [16]. Questa situazione particolare consente un continuo scambio di informazioni ed una notevole sinergia fra i due cervelli e consente all'intestino (che è l'unico organo a possedere un sistema nervoso intrinseco) di rielaborare i riflessi in totale assenza di input dal cervello o dal midollo spinale. Negli ultimi anni, i ricercatori hanno messo in luce la stretta interazione che presentano il sistema nervoso intestinale, il sistema immunitario, gli enterociti e i microrganismi che compongono il microbiota intestinale. Esistono evidenze che i batteri del microbiota intestinale contribuiscono alla funzionalità del contatto bidirezionale tra i componenti dell'asse intestino cervello [17], intervenendo nella comunicazione tra il secondo cervello e quello principale.

Il microbiota intestinale

È la componente dell'ecosistema intestinale che analizziamo per ultima perché è quella più proteiforme e dinamica: la sua struttura e la sua funzionalità sono talmente complesse da renderne difficile lo studio.

Il microbiota intestinale è, a sua volta, un ecosistema formato da un insieme di nicchie ecologiche che contengono una popolazione microbica, costituita da batteri, da miceti e da virus. In questi ultimi decenni è stata studiata soprattutto la componente batterica, seppur con difficoltà perché comprende migliaia di specie e centinaia di migliaia di geni.

Si ritiene che le specie identificabili nel microbiota in-

testinale umano siano più di 1000 [18,19] con un genoma che comprende da 600.000 a 3.3 milioni di geni [20]; il microbiota di ogni individuo contiene circa 400 specie e si ritiene che esista un core di 57 specie comuni alla sottospecie *homo sapiens sapiens*.

Il numero di microbi presente a livello intestinale è di circa dieci volte superiore a quello delle cellule somatiche del nostro corpo (si stima ci siano circa 10^{14} UFC per una massa di 1,5 Kg di microrganismi nel tratto gastroenterico) e questi microrganismi partecipano alla maggior parte delle attività metaboliche *in vivo* con effetti rilevanti sui processi metabolici e sulla funzione immunitaria del nostro organismo.

Per meglio comprendere la composizione del microbiota intestinale umano è bene precisare la classifi-

cazione tassonomica dei batteri che lo compongono (Tabella 2)

Le quattro principali phyla che compongono il microbiota intestinale umano sono: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria* [21]. *Firmicutes* e *Bacteroidetes* comprendono circa il 90% della popolazione batterica del colon (Tabella 3) [22], mentre i restanti, seppur sempre presenti, ne rappresentano solo 1-5% [23].

La composizione del microbiota intestinale, che viene definita anche "profilo" (cioè quali batteri sono presenti e in quale percentuale) è una caratteristica individuale che è sottoposta generalmente a piccole variazioni temporanee in funzione dello stile di vita,

CLASSIFICAZIONE TASSONOMICA DEI BATTERI CHE COMPONGONO IL MICROBIOTA INTESTINALE

Phylum	Classe	Ordine	Famiglia	Genere	Specie	Ceppo
--------	--------	--------	----------	--------	--------	-------

Tab. 2

ALCUNI DEI GENERI PIÙ IMPORTANTI DI OGNI PHYLUM (MODIFICATA DA: "IL MICROBIOTA E I PROBIOTICI" – M. RONDANELLI, A. CASTELLAZZI)

Firmicutes (gram-positivi): almeno 250 generi tra cui *Mycoplasma*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Sporobacter*, *Roseburia*

Bacteroidetes (gram-negativi): oltre 20 generi tra cui *Bacteroides*, *Prevotella* e *Corynebacterium*

Actinobacteria (gram-positivi): *Bifidobacterium*, *Collinsella*, *Eggerthella*, *Propionibacterium*

Proteobacteria (gram-negativi): *Escherichia*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Helicobacter* e *Serratia*

Tab. 3

delle condizioni fisiologiche o patologiche del soggetto, degli eventuali farmaci assunti e, in particolare, della dieta seguita. Fino a quando la quantità di ogni gruppo batterico presente si mantiene all'interno degli intervalli tipici di un microbiota sano, l'ecosistema viene definito in eubiosi.

Eubiosi

“L'eubiosi quindi è la condizione in cui le numerose e complesse comunità microbiche che colonizzano l'apparato digerente sono in equilibrio, contribuendo

allo stato di salute dell'organismo, attraverso attività metaboliche ed enzimatiche che compensano funzioni che l'ospite non è in grado di esplicare o che può esplicare solo in modo insufficiente”.

Le funzioni svolte dal microbiota in fase di Eubiosi sono molteplici e fondamentali per l'organismo [24].

Sono riassunte di seguito:

- degradazione dei nutrienti introdotti con la dieta
- produzione di amminoacidi e vitamine essenziali
- mantenimento dell'equilibrio metabolico e dell'omeostasi energetica

EFFETTI DELLA DIETA SUL MICROBIOTA INTESTINALE (TRATTA DA “IL MICROBIOTA E I PROBIOTICI” – M. RONDANELLI E A. CASTELLAZZI)

Dieta	Alterazione batterica	Effetto sui batteri
Elevata assunzione di grassi	<i>Bifidobacteria spp.</i>	Diminuzione (assenza)
Elevata assunzione di grassi e zuccheri	<i>Clostridium innocuum, Enterococcus spp. e Catenibacterium mitsuokai</i>	Aumento
Dieta controllata in carboidrati complessi	<i>Bacteroides spp. Bacteroidetes</i>	Diminuzione Aumento
Restrizione calorica	<i>Clostridium coccooides, Bifidobacteria spp. e Lactobacillus spp.</i>	Diminuzione
Dieta controllata in carboidrati complessi	<i>Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis e Enterobacteriaceae</i>	Diminuzione
	<i>B. longum subspecies longum, B. breve e B. thetaiotaomicron</i>	Aumento
Dieta controllata in zuccheri raffinati	<i>C. difficile e C. perfringens</i>	Aumento
Vegetarianesimo	<i>E. coli</i>	Diminuzione

Tab. 4

- azione favorente sul corretto sviluppo e sulla funzionalità del sistema immunitario
- protezione dell'integrità anatomica e funzionale della parete intestinale
- degradazione di xenobiotici
- contributo al mantenimento dell'efficienza cognitiva attraverso la produzione di molecole che influenzano l'attività cerebrale
- azione favorente l'equilibrio ormonale attraverso la sintesi di molecole con organotropismo verso gli organi endocrini.

La composizione del microbiota e quindi il conseguente stato di eubiosi, con le sue importanti funzioni, possono variare però in modo parafisiologico in rapporto ad alcuni fattori legati all'ospite e all'ambiente in cui vive. I più rilevanti di questi fattori sono l'età [25], la dieta (soprattutto la quantità e il tipo di fibre introdotte) e il genotipo.

A questo proposito, *Arumugan et al.* (2011) hanno definito tre enterotipi che differiscono nella loro composizione filogenetica e nelle caratteristiche funzionali [26].

La composizione del microbiota intestinale è fortemente condizionata dalla dieta sia nell'uomo sia negli altri mammiferi, come dimostrato ormai in modelli animali e nell'uomo stesso. Si ritiene che le variazioni dietetiche (**Tabella 4**) siano alla base del 60% circa delle variazioni strutturali del microbiota intestinale contro 12% circa imputabili a fattori genetici [27,28].

Alla luce delle conoscenze attuali, non è ancora sufficientemente definito se queste variazioni della composizione del microbiota intestinale, prodotte dall'alimentazione, rientrano in quelle modificazioni transienti parafisiologiche o in quelle stabili che possono determinare delle alterazioni importanti nella composizione e nella funzionalità del microbiota stesso.

Il microbiota ha quindi una composizione caleidoscopica che cambia da individuo a individuo e, in misura molto più contenuta, nello stesso individuo con il passare del tempo e con le variazioni dietetiche.

Ciò che conta per garantire le funzioni di difesa, metaboliche e strutturali del microbiota è l'equilibrio delle diverse nicchie biologiche che convivono al suo interno.

Disbiosi

Quando, per cause svariate, questo equilibrio viene profondamente modificato, il microbiota intestinale incorre in una condizione che viene definita disbiosi intestinale.

Il **termine disbiosi intestinale** indica quindi una generica alterazione qualitativa, ma anche quantitativa dei diversi generi, specie e ceppi dei batteri presenti nell'intestino di un individuo. Questa alterazione induce la perdita dell'equilibrio esistente tra le forme microbiche simbiotiche e quelle potenzialmente patogene a favore di queste ultime con grave perturbazione della funzione protettiva della barriera mucosale, della funzione strutturale che coadiuva alla gestione delle tight junction, di tutte le funzioni metaboliche ed enzimatiche svolte dai componenti del microbiota. Ma soprattutto si assiste alla disorganizzazione di quel delicato meccanismo sinergico che coinvolge barriera mucosale, sistema immunitario e sistema neuro-endocrino intestinale, il secondo cervello [29,30]. La disbiosi può manifestarsi in modo acuto come nel caso delle infezioni batteriche o virali dell'apparato digerente o nella diarrea acuta correlata alla somministrazione di farmaci quali gli antibiotici. Molto più spesso però le cause che indicano questo fenomeno si instaurano più subdolamente e lentamente configurando un andamento cronico della

disbiosi e correlandosi, come sempre più frequentemente dimostrato in letteratura, a molte patologie dell'apparato digerente e anche di organi e apparati apparentemente non correlabili fino a pochi anni addietro [31, 32, 33].

Principali cause di disbiosi intestinale

- Dieta incongrua
- sensibilità alimentari
- infezioni e infestazioni
- cause iatrogene (antibiotici, immunosoppressori, chemioterapici, inibitori di pompa protonica, corticoidi somministrati lungamente)
- alterazioni della risposta immunitaria

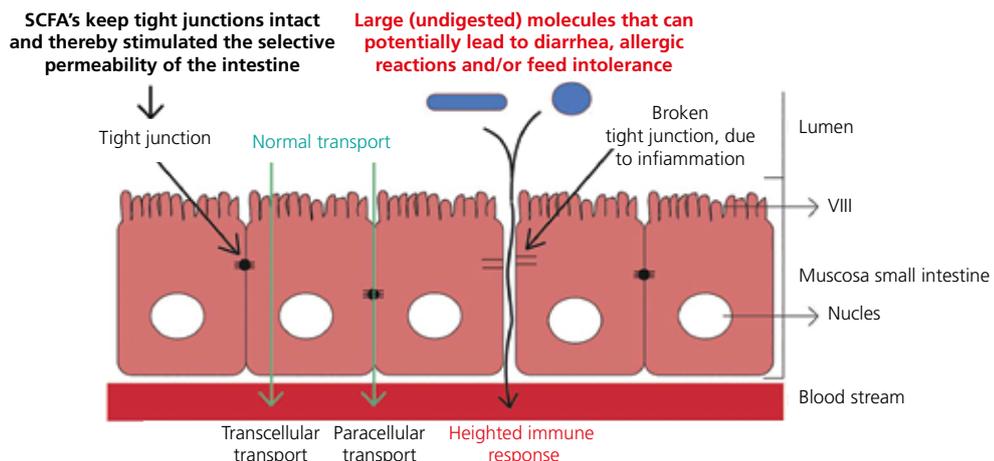
La disbiosi cronica è di fatto uno dei fattori che sostengono l'infiammazione cronica di basso grado della parete mucosale fino a determinare un deterioramento della funzione selettiva delle tight jun-

ction con attivazione e sovraccarico del sistema immunitario e, infine, passaggio di molecole dannose, di allergeni, di microrganismi, di tossici nel torrente circolatorio, che vengono poi trasportati anche agli altri organi.

Questo quadro clinico configura quella che oggi viene definita "leaky gut syndrome" o sindrome da alterata permeabilità intestinale (**Figura 2**) [34].

Negli ultimi anni sono state realizzate ricerche sempre più numerose che hanno correlato la disbiosi a molte patologie dell'apparato digerente (**Tabella 5**) come era ovvio aspettarsi, ma che hanno dimostrato come l'aumento di permeabilità e la perdita di selettività della barriera mucosale determinino la comparsa di patologie a carico di altri apparati o addirittura malattie sistemiche (**Figura 3**) [35, 36, 37]. In particolare, è stata pubblicata molta letteratura

Barriera intestinale e infiammazione sistemica di basso grado



tratta da www.palital.com

Leaky gut syndrome

Fig. 2

Fenomeni che caratterizzano la sindrome da alterata permeabilità intestinale

scientifiche sulle correlazioni tra disbiosi, rischio cardiovascolare e malattie che lo condizionano [38].

Il rischio cardiovascolare

Le patologie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di mortalità nel mondo, raggiungendo il 31% dei decessi nel 2012 [39]. In particolare, l'aterosclerosi e la malattia coronarica (CHD) sono la principale causa di morte prematura in Europa e sono responsabili del 42% dei decessi nelle donne e 38% negli uomini sotto i 75 anni [40]. L'impatto economico globale delle CVD è stimato in 906 miliardi di dollari (dato del 2015) e si prevede un aumento del 22% entro il 2030 [41]. Le CVD rappresentano anche la principale causa di disabilità nei paesi sviluppati: questo onere crescente potrebbe portare ad un aumento globale dei "disability-adjusted life year" (DALY), da 85 milioni di DALY

La disbiosi intestinale è coinvolta nella patogenesi di numerose malattie extra-intestinali

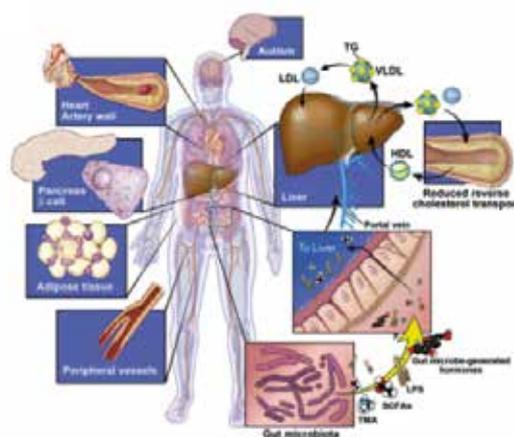


Fig. 3 Disbiosi e malattie extra-intestinali

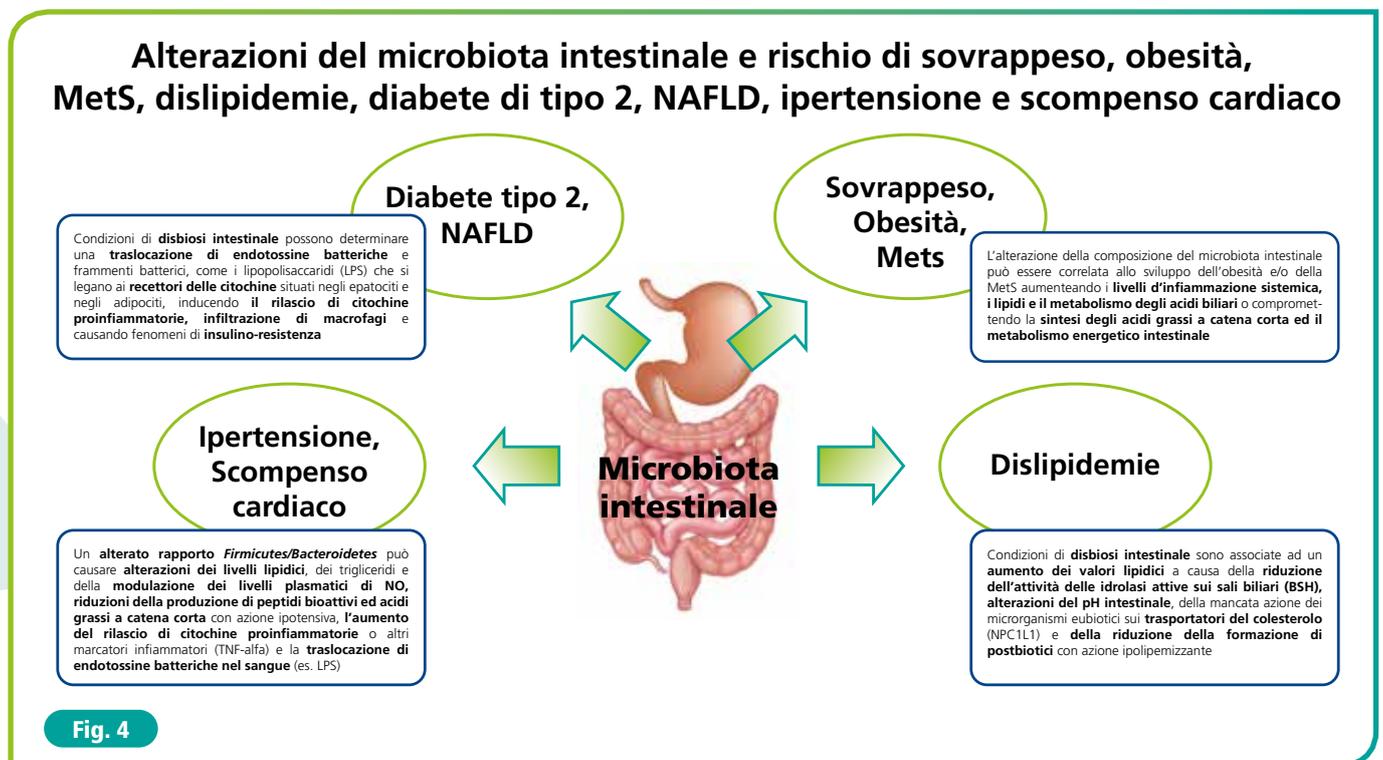
PATOLOGIE CORRELABILI A DISBIOSI

Apparato digerente	Patologie non digestive	Patologie sistemiche
Diarree acute microbiche	Flogosi recidivanti delle prime vie aeree	Obesità
Diarrea del viaggiatore	IVU ricorrenti	Sindrome metabolica
Diarrea da antibiotico terapia anche da <i>Clostridium difficile</i>	Atopia: eczema	Flogosi sistemica
IBS	Candidosi vaginali ricorrenti	Diabete mellito tipo 2
IBD	Malattie cardiovascolari	Dislipidemie (ipercolesterolemia)
Gastriti da <i>Helicobacter pylori</i>	Malattie neurodegenerative	Malattie autoimmuni sistemiche
	Malattie autoimmuni d'organo	

Tab. 5

nel 1990 a ~150 milioni di DALY nel 2020, diventando una delle principali cause di perdita di produttività [42]. Recenti studi clinici e preclinici sottolineano il ruolo significativo del microbiota e microbioma intestinali nella patogenesi della sindrome metabolica e di altre patologie cardiovascolari tra cui lo scompenso cardiaco e il diabete di tipo 2 (Figura 4). Condizioni di disbiosi intestinale sono infatti associate ad una traslocazione di frammenti batterici che in cronico può dar origine ad "endotossiemia metabolica" (causata da batteri e/o frammenti batterici, come lipopolisaccaridi (LPS), che passano attraverso le barriere intestinali nel sangue), e quindi infiammazione sistemica. Poiché queste molecole possono stimolare l'infiltrazione dei macrofagi e attivare la sintesi di citochine infiammatorie, un aumento della segnalazione di ci-

tochine può inibire la sintesi proteica e migliorare il catabolismo. La letteratura scientifica a disposizione evidenzia una correlazione diretta fra l'infiammazione sistemica cronica di basso grado e lo sviluppo di insulino-resistenza, diabete e obesità. La proporzione relativa di alcuni principali phyla di batteri intestinali, come i *Bacteroidetes* e i *Firmicutes* (una percentuale inferiore di *Bacteroidetes* e *Firmicutes* di abbondanza superiore), può avere delle connessioni con alcune patologie cardiovascolari [43]. Ad esempio, nell'intestino "obeso", il phylum dei *Firmicutes* (94,6% del microbiota intestinale) è generalmente più abbondante rispetto a quello dei *Bacteroidetes* (3,2%), mentre l'intestino "magro" mostra un notevole spostamento verso i *Bacteroidetes* (18,9% del totale) [44].



A conferma di quanto detto la perdita di peso indotta dalla dieta e/o da interventi di chirurgia bariatrica promuove cambiamenti significativi nella composizione microbica intestinale.

La regolazione del microbiota intestinale attraverso la supplementazione di prebiotici o probiotici può ridurre l'infiammazione intestinale di basso grado e migliorare l'integrità della barriera intestinale, promuovendo così l'equilibrio omeostatico-metabolico e riducendo il rischio di patologie cardiovascolari. "I probiotici sono organismi vivi (da "bios" = vita) che se somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite" (OMS). Rimanendo nell'ambito cardiovascolare, alcuni ceppi probiotici hanno evidenziato proprietà promettenti su altri fattori di rischio tra cui l'ipertensione e le

dislipidemie. Elevati livelli di colesterolo e altri tipi di lipidi nel plasma così come l'ipertensione arteriosa rappresentano le principali cause di morbidità cardiovascolare e altre disabilità nei paesi sviluppati.

Il supplemento nella dieta con prodotti lattiero-caseari fermentati o batteri lattici specifici, ha dimostrato la possibilità di ridurre tali fattori di rischio (**Figura 5**) [45].

Di seguito saranno discussi i principali razionali di trattamento con probiotici in ambito cardiovascolare, sia in prevenzione, sia come adiuvanti al trattamento farmacologico convenzionale. Saranno citati i principali meccanismi d'azione, i dosaggi utilizzati negli studi clinici e i risultati di efficacia e tossicità (laddove si siano verificati effetti collaterali di entità rilevante) (**Tabella 6**).

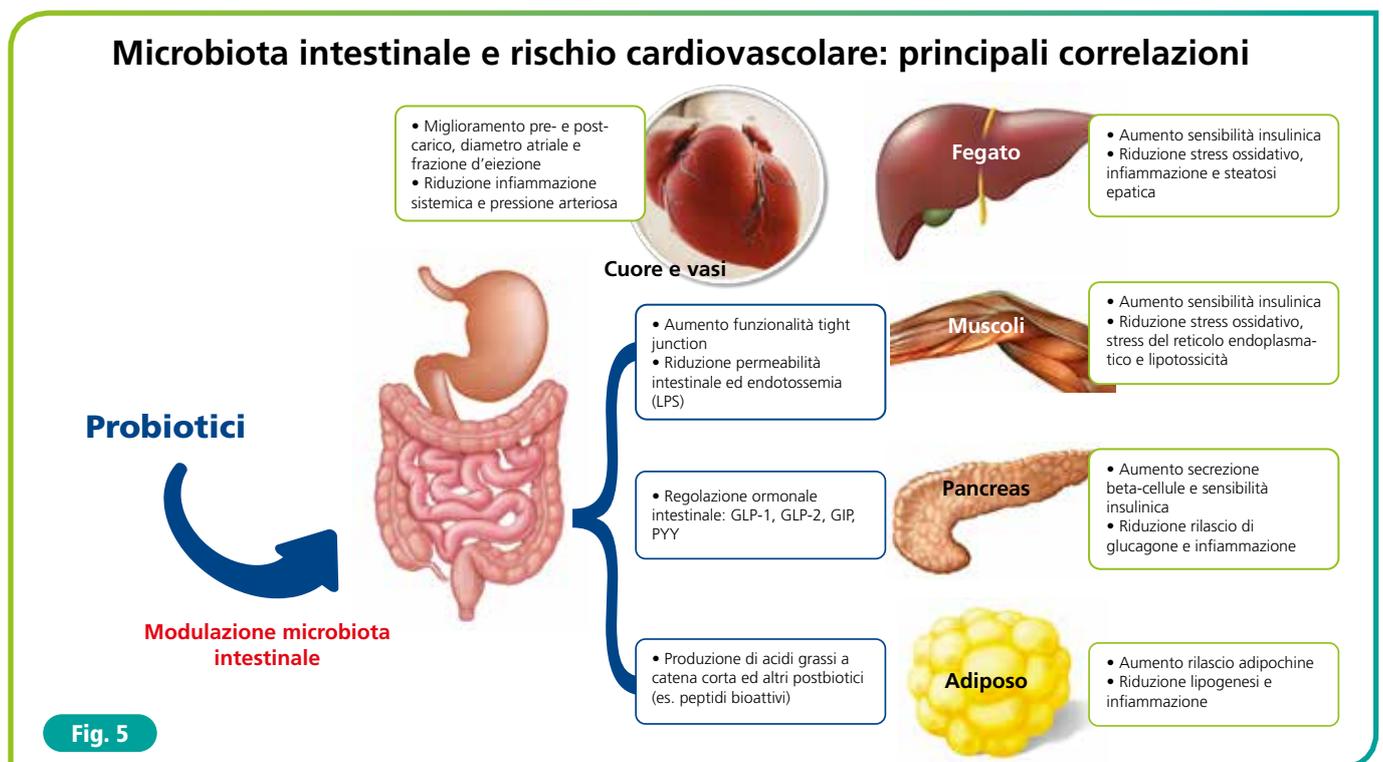


Fig. 5

PROBIOTICI IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE: PRINCIPALI SETTORI DI INTEGRAZIONE

	Ceppi probiotici	Popolazioni trattate	Dosaggi (microrganismi vitali)	Durata del trattamento	Effetto primario	Altri effetti	Riferimenti bibliografici
Ipercolesterolemia lieve o moderata	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> + <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> + <i>S. Boulardii</i> e <i>L. acidophilus</i>	Bambini, adolescenti, adulti, anziani con dislipidemie lievi o moderate, diabetici tipo II	>3,5 miliardi/die	>4 settimane	Riduzione TC (-5 /-25 mg/dL), LDL-C (-5 /-15 mg/dL), TG (-5 / - 60 mg/dL), aumento HDL-C (0 / +6 mg/dL)	Riduzione livelli PAS e PAD, hsCRP, miglioramento rapporto HDL/LDL (effetto ceppo dipendente), BMI, circonferenza vita	[46]
Ipertensione lieve o moderata	<i>L. johnsonii</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. helveticus</i> + <i>S. cerevisiae</i> , <i>L. casei</i> <i>Shirota</i> + <i>L. lactis</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> (?), <i>L. acidophilus</i>	Adulti, anziani pre-ipertesi o ipertesi	≥10 ¹¹ UFC/die	>8 settimane	Riduzione PAS (-1/-20 mmHg) e PAD (-0,5-8 mmHg)	Riduzione livelli hsCRP e TNF-alfa, glicemia a digiuno, miglioramento BMI, circonferenza vita, livelli di NO, fibrinogeno, TC, leptina, IL-6 e F2-isoprostano	[47,48]
Scompenso cardiaco	<i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i>	Adulti con scompenso NYHA I-II	>3,5 miliardi/die, (1 g/die <i>S. boulardii</i>)	>30 giorni	Miglioramento LVEF e LAD	Riduzione livelli acido urico, TMAO, TC, hsCRP	[49,50]
Sovrappeso, Obesità, Sindrome metabolica	<i>L. salivarius</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>B. animalis subsp. lactis</i>	Adolescenti, adulti, anziani con sovrappeso o obesità	>10 ⁹ UFC/die - <1,5 10 ¹¹ UFC/die	3-12 settimane	Miglioramento BMI, circonferenza vita e fianchi (-0 / - 5%), riduzione peso corporeo (-1 / - 5 Kg)	Riduzione livelli PAS e PAD, FPG, hsCRP, miglioramento livelli di leptina, adiponectina e indice HOMA	[51]
Iperglicemia e Diabete tipo 2	<i>L. acidophilus</i> + <i>L. casei</i> + <i>L. rhamnosus</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>B. breve</i> + <i>B. longum</i> + <i>S. thermophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> + <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. acidophilus</i> + <i>L. bulgaricus</i> + <i>L. bifidum</i> + <i>L. casei</i> , <i>L. sporogenes</i> , <i>L. reuteri</i>	Adulti o anziani con pre-diabete o diabete di tipo 2 con o meno sovrappeso / obesità / MetS	>10 ⁹ UFC/die (estremamente variabile a seconda del tipo di ceppi utilizzati, delle associazioni e del veicolo di somministrazione)	4-12 settimane	Miglioramento FPG (-1 / -15 mg/dL), indice HOMA (-0 / -5%), insulina a digiuno, HbA1c (ceppo dipendente)	Riduzione livelli PAS e PAD, hsCRP, TNF-alfa, TC, LDL-C, BMI, circonferenza vita, miglioramento livelli HDL-C	[52,53]

FPG = glicemia a digiuno, HbA1c = emoglobina glicata, HDL-C = colesterolo HDL, hsCRP = proteina C reattiva ad alta sensibilità, LAD = diametro atriale sinistro, LDL-C = colesterolo LDL, LVEF = frazione d'eiezione ventricolare sinistra, PAS = pressione arteriosa sistolica, PAD = pressione arteriosa diastolica, TC = colesterolo totale, TG = trigliceridi, TMAO = trimetil-amina-N-ossido, UFC = unità formanti colonia

Tab. 6

Disbiosi e fattori di rischio cardiovascolari: dall'associazione epidemiologica agli studi di intervento

Pressione arteriosa/Ipertensione arteriosa e sue complicazioni cliniche

Sebbene l'uso dei probiotici sia stato principalmente associato al miglioramento della salute intestinale, evidenze cliniche hanno dimostrato che tali microrganismi svolgono un ruolo importante in altre patologie o fattori di rischio, tra cui l'**ipertensione** [54, 55]. L'ipertensione è uno dei più potenti fattori di rischio per gli eventi cardiovascolari, tra cui l'infarto del miocardio e l'ictus: è presente in circa un quarto della popolazione mondiale ed è responsabile di circa il 41% dei decessi correlati alla malattia cardiovascolare [56]. Una recente valutazione comparativa del rischio di perdita di salute correlata alla pressione arteriosa sistolica (PAS), basata su 844 studi di 154 paesi (pubblicati fra il 1980 e il 2015) e 8,69 milioni di partecipanti, ha stimato all'incirca 874 milioni di persone nel mondo con PAS sopra i 140 mmHg [57]. Nel 2025, si stima che ci saranno all'incirca 1,56 miliardi di adulti ipertesi [58]. La regolazione della pressione arteriosa (PA) è una delle funzioni fisiologiche più complesse del nostro organismo, poiché dipende dalle azioni integrate di un certo numero di sistemi come quello cardiovascolare, renale, neurale ed endocrino. Anche la dieta svolge un ruolo importante nella regolazione della PA: in particolare, l'intestino e il suo microbiota sono tra i luoghi chiave in cui tutti questi sistemi interagiscono con gli alimenti che noi ingeriamo. È stato dimostrato che i composti alimentari potrebbero modulare il microbiota intestinale e, di conseguenza, diversi fattori che regolano la PA [59, 60]. Ad esempio, il supplemento di alcuni polifenoli attraverso frutta, verdura, spezie o integratori alimentari ha dimostra-

to di avere una potenziale efficacia nella riduzione della PA, probabilmente migliorando il trofismo della "microflora eubiotica" [61]. Recentemente, *Santisteban et al.* hanno evidenziato come alterazioni della funzionalità del sistema simpatico-intestinale siano associate a stati di disbiosi microbica, ad un aumento dello stato infiammatorio e dell'incidenza di ipertensione [62]. Altre evidenze su modelli animali e umani, mostrano chiare correlazioni fra l'ipertensione, l'alterata funzionalità intestinale, delle popolazioni batteriche intestinali e della connettività del sistema nervoso intestinale [63].

È interessante notare che la regolazione dell'ipertensione attraverso la somministrazione di probiotici sembra essere legata a diversi meccanismi d'azione, come il miglioramento dei livelli lipidici, dei trigliceridi, la deconiugazione degli acidi biliari, la produzione di peptidi bioattivi ed acidi grassi a catena corta (acetato, butirato, propionato) con azione ipotensiva (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), la regolazione del sistema immunitario, l'inibizione del rilascio di citochine proinfiammatorie o altri marcatori infiammatori (TNF-alfa) e della traslocazione di endotossine batteriche nel sangue (es. LPS), la modulazione dei livelli plasmatici di NO (ossido nitrico) ed infine il controllo dell'indice di massa corporea. Inoltre, un aumento dell'assorbimento di nutrienti, fitoestrogeni e la riduzione dei livelli di glucosio plasmatico possono anch'essi influenzare l'effetto probiotico sulla regolazione della pressione arteriosa [64, 65, 66]. Un altro aspetto rilevante, è il ripristino del rapporto *Firmicutes/Bacteroidetes*, alterato nei pazienti ipertesi e più in generale in una buona percentuale di soggetti con altri fattori di rischio cardiovascolare [67].

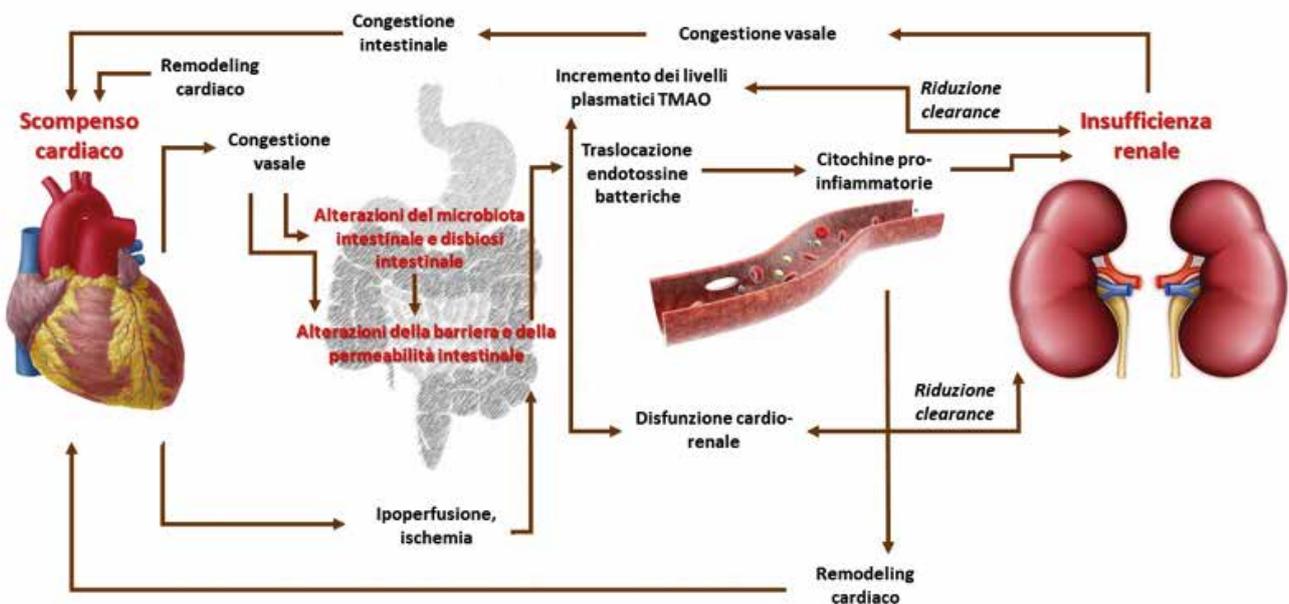
I risultati provenienti dalla letteratura scientifica sug-

geriscono che la regolazione della PA da parte dei probiotici è ceppo specifica: alcuni batteri lattici come il *L. johnsonii* La1 (LJLa1), un probiotico colonizzatore delle cellule epiteliali intestinali, hanno un'azione ipotensiva riportata sia in modelli animali che nell'uomo [68]. Dati contrastanti sono stati ottenuti invece con il *L. casei* [69].

Diversi studi hanno mostrato una riduzione moderata o significativa dei rapporti di PAS/PAD (pressione arteriosa sistolica/pressione arteriosa diastolica) in

seguito a supplementazione probiotica. Ad esempio, la somministrazione di *L. helveticus* LBK-16H (contenente tripeptidi) per 21 settimane ha ridotto la PAS mediamente di 6,7 (\pm 3,0) mmHg in 36 soggetti ipertesi rispetto al controllo [70]. Allo stesso modo, una riduzione media della PAS di 5,2 (\pm 8,1) mmHg e PAD di 1,7 mmHg è stata registrata in uomini ipertesi borderline (di età compresa tra 23 e 59 anni) trattati con *L. helveticus* e *S. cerevisiae* [71]. È stato dimostrato che la somministrazione del lisato di cellule di *L. casei*

Correlazioni fra disbiosi intestinale e cambiamenti emodinamici



Alterazioni della permeabilità e del microbiota intestinale determinano una traslocazione nel circolo sanguigno di microbi ed endotossine, seguite da un aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie che in cronico possono alterare la clearance renale ed essere causa di scompenso cardiaco. In particolare, un alterato microbiota intestinale è associato ad un aumento dei livelli di trimetilammina N-ossido (TMAO), anch'essa responsabile indiretta di un'esacerbazione dell'insufficienza cardiaca e del danno renale. Parallelamente, la clearance compromessa di questi metaboliti a causa della disfunzione renale indotta, promuove ulteriormente l'aggravamento del quadro clinico costituendo un circolo vizioso.

Fig. 6

riduce i livelli di PA, trigliceridi, colesterolo plasmatico e glucosio rispetto al gruppo di controllo [72]. In un altro studio, il latte fermentato con il *L. casei Shirota* e il *Lactococcus lactis*, arricchito con GABA (1 mg/ml), ha ridotto significativamente il valore medio della PAS ($17,4 \pm 4,3$ mmHg) e PAD ($7,5 \pm 5,7$ mmHg) in pazienti lievemente ipertesi [73]. Inoltre, una metanalisi basata su 14 RCTs ha dimostrato che il latte arricchito in probiotici riduce significativamente sia la PAS sia la PAD in soggetti pre-ipertesi o con ipertensione di grado I [74]. In uno studio randomizzato, controllato in doppio cieco, il consumo di *L. plantarum* (2×10^{10} CFU/ml/die) in 36 fumatori per 6 settimane ha significativamente ridotto la PAS (13 ± 4 mmHg, $p < 0,001$). Inoltre, sono state osservate riduzioni significative nei livelli di fibrinogeno e nelle concentrazioni di colesterolo, leptina, IL-6 e F2-isoprostano (marcatori biochimici per la perossidazione lipidica e lo stress ossidativo) [75]. Una recente metanalisi di RCTs ha evidenziato un potenziale ipotensivo maggiore quando la PA al basale è elevata, quando vengono supplementate almeno due specie di probiotici in associazione (soprattutto *Lattobacilli* + *Saccaromiceti*), quando la durata del trattamento è ≥ 8 settimane e la dose giornaliera è $\geq 10^{11}$ CFU [76].

Ad oggi, diverse domande meritano una risposta attraverso studi clinici specifici, molti dei quali partiti proprio con il nuovo anno. Innanzitutto, se gli effetti protettivi vascolari sono correlati a cambiamenti nell'infiltrazione delle cellule immunitarie, riducendo lo stress ossidativo vascolare e aumentando i livelli plasmatici di ossido nitrico (NO). In secondo luogo, sono necessari studi di trapianto del microbiota fecale nell'uomo per verificare se effettivamente i cambiamenti nel microbiota intestinale indotti dai probiotici sono responsabili del ripristino della permeabilità

intestinale e dello stato infiammatorio di basso grado. Terzo, se la produzione di acidi grassi a catena corta da parte di alcuni ceppi probiotici è responsabile dell'effetto antipertensivo. Queste domande potrebbero chiarire i meccanismi coinvolti negli effetti protettivi di specifici probiotici, e dunque il loro reale potenziale nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Tenuto conto del fatto che i meccanismi patofisiologici coinvolti nello sviluppo dell'ipertensione possono variare a seconda del soggetto e che i meccanismi ipotensivi dei probiotici sono quasi sconosciuti, vale la pena indagare sulla possibilità di scegliere uno specifico ceppo probiotico per ottenere benefici in un particolare paziente iperteso.

Una delle principali complicazioni dell'ipertensione è lo **scompenso cardiaco** (IC), la cui prevalenza è approssimativamente dell'1-2% della popolazione adulta nei paesi sviluppati, che sale al 10% tra le persone sopra i 70 anni [77]. Studi clinici e preclinici recenti sottolineano il ruolo chiave del microbiota intestinale nella salute cardiovascolare ed in particolare nello scompenso cardiaco (**Figura 6**) [78,79]. L'eubiosi intestinale è importante nella regolazione della funzionalità della barriera intestinale, insieme con l'immunità delle mucose, l'omeostasi del sodio e dell'acqua e la funzionalità delle giunzioni serrate. In particolare, soggetti con scompenso cardiaco manifestano disturbi gastroenterici di assorbimento, motilità, perfusione tissutale ed edema, che determinano alterazioni della flora batterica intestinale che a lungo termine causa un aumento della traslocazione di endotossine nel sangue, un aumento del precarico e postcarico ed un aggravamento del quadro clinico [80,81]. In aggiunta, sembra esistere una correlazione mirata fra la gravità dello scompenso cardiaco e la

gravità della disbiosi intestinale, misurata attraverso i livelli sierici di trimetilammina-N-ossido (TMAO), un'ammina prodotta dal metabolismo della colina e della fosfatidilcolina a partire dal microbiota intestinale (soprattutto dai microrganismi opportunisti/patogeni). È ipotizzabile che il rimodellamento vascolare e l'aterogenesi coronarica progressiva possano verificarsi nel contesto di elevati livelli di TMAO [82, 83]. Il meccanismo eziopatogenetico non è ancora chiaro; tuttavia, è evidente che esiste una proporzionalità diretta tra i livelli ematici di TMAO e un aumento dell'edema intestinale, dei metaboliti infiammatori e del rimodellamento cardiaco e vascolare. In un recente studio prospettico, è stato esaminato il potenziale ruolo fisiopatologico del microbiota intestinale nell'IC e la sua relazione con la mortalità per tutte le cause: in particolare, è stato studiato (in 720 soggetti e per una durata di 5 anni di follow-up) il ruolo di TMAO, misurato attraverso prelievi ematici a digiuno. Lo studio ha evidenziato che i livelli più alti di TMAO sono stati riportati in pazienti con IC (livelli medi di TMAO: 5,0 µM) rispetto ai soggetti sani (livelli medi di TMAO: 3,5 µM, $p < 0,001$), con un rischio di mortalità aumentato di 3,4 volte [84]. Infine, è stato dimostrato che elevati livelli di TMAO modificano il metabolismo dei lipidi attraverso cambiamenti nella funzionalità del trasporto inverso del colesterolo, il metabolismo degli steroli e la modifica della qualità e della quantità degli acidi biliari [85, 86]. Uno studio clinico randomizzato condotto su pazienti con IC di classe NYHA II o III e LVEF <50%, trattati per tre mesi con un preparato contenente 1000 mg/die di probiotici (*S. boulardii*), ha valutato l'efficacia di questa supplementazione su alcuni parametri emodinamici. Alla fine di tre mesi di trattamento, il gruppo con probiotici ha beneficiato di una riduzione significativa

dei livelli di acido urico (-1,08, $p=0,014$ vs placebo: -0,01, $p=0,930$), colesterolo totale (-7,63, $p=0,010$ vs placebo: -2,02, $p=0,603$), hsCRP (-0,23, $p=0,116$ vs placebo: +0,44, $p=0,011$), un miglioramento della LVEF (6,6, $p=0,005$ vs placebo: +4.2, $p=0.173$) e del diametro atriale sinistro (-0.29, $p=0.044$ vs placebo: +0,2, $p=0.079$) [87]. Dati preclinici hanno evidenziato risultati sovrapponibili con il *L. rhamnosus* [88].

Colesterolemia/Dislipidemie

Elevate concentrazioni plasmatiche di colesterolo totale (TC) e di colesterolo LDL (LDL-C) ed in certe condizioni basse concentrazioni di colesterolo HDL (HDL-C) rientrano tra i principali fattori di rischio modificabili per le patologie cardiovascolari [89]. Un esame dei dati di 18.053 individui di età >20 anni che hanno partecipato ad indagini nazionali riguardanti la salute e la nutrizione negli Stati Uniti dal 1999 al 2006, ha mostrato che la prevalenza non aggiustata dell'**ipercolesterolemia** varia dal 53,2% al 56,1%. In effetti, un recente rapporto dell'American Heart Association (AHA) ha confermato che negli Stati Uniti solo il 75,7% dei bambini e il 46,6% degli adulti presentano livelli di TC a target (TC <170 mg/dL per i bambini e <200 mg/dL per gli adulti, in soggetti non trattati farmacologicamente) [90]. Tali percentuali sono comparabili con i paesi occidentali [91, 92].

Come per i fattori di rischio cardiovascolare discussi sopra, è stato dimostrato che il microbiota intestinale contribuisce in modo significativo alla variazione dei lipidi nel sangue. In questo contesto, *Fu et al.* hanno evidenziato una correlazione stretta fra i taxa di batteri intestinali e i livelli lipidici plasmatici. I risultati del gruppo di ricerca hanno rivelato che il microbiota può rappresentare il 6% della varianza nei trigliceridi e il 4% nelle lipoproteine ad alta densità, indipen-

dentemente dall'età, dal sesso e dai fattori di rischio genetici [93].

I meccanismi responsabili di questi risultati non sono ancora del tutto chiari: tuttavia numerosi studi hanno evidenziato diverse modalità d'azione, che stanno ricevendo sempre più conferme. I batteri lattici con idrolasi attiva sui sali biliari (BSH) abbassano i livelli di colesterolo attraverso l'interazione con i sali biliari. Esiste infatti un meccanismo basato sulla capacità di alcuni *lactobacilli* e *bifidobatteri* di deconiugare gli acidi biliari enzimaticamente, aumentando i loro tassi di escrezione. Gli acidi biliari primari, l'acido colico e chenodesossicolico, sono sintetizzati "de novo" nel fegato dal colesterolo. La solubilità del nucleo steroideo è aumentata in seguito alla coniugazione dei sali biliari con glicina (glicconiugati) o taurina (tauroconiugati). Le molecole risultanti sono quindi anfipatiche e possono solubilizzare i lipidi per formare micelle miste. La deconiugazione catalizzata da BSH consiste nell'idrolisi del legame ammidico (fra amminoacido e acido biliare), liberando la frazione glicina/taurina dal nucleo steroideo. I sali biliari deconiugati sono meno solubili e meno efficientemente riassorbiti dal lume intestinale rispetto ai sali coniugati. Inoltre, gli acidi biliari liberi sono meno efficienti nella solubilizzazione e l'assorbimento dei lipidi nell'intestino.

Pertanto, la deconiugazione dei sali biliari operata da alcuni ceppi probiotici determina una riduzione del colesterolo plasmatico da una parte aumentando la richiesta di colesterolo per sintesi "de novo" di acidi biliari, dall'altra riducendo l'assorbimento dei lipidi a livello intestinale, diminuendone la solubilità nei sali biliari [94,95].

Oltre alla deconiugazione dei sali biliari, sono stati individuati altri meccanismi d'azione che producono effetti ipocolesterolemizzanti.

È stato dimostrato che alcuni ceppi probiotici possono alterare il pH intestinale, l'incorporazione del colesterolo nelle micelle intestinali e le vie di trasporto del colesterolo e/o delle lipoproteine (es. NPC1L1) [96]. Il *L. acidophilus* e *L. bulgaricus* sono in grado di attaccare e/o internalizzare il colesterolo sulla propria membrana.

Gli stessi microrganismi sono dotati di alcuni enzimi (colesterolo deidrogenasi/isomerasi) in grado di catalizzare la trasformazione del colesterolo in Colest-4-en-3-one, un cofattore intermedio nella conversione del colesterolo in coprosterolo o coprostanolo, direttamente escreto nelle feci [97].

Altri studi mostrano come la segnalazione dei recettori Toll-like rivesta un ruolo importante nel metabolismo del colesterolo e come il microbiota intestinale possa interagire con tali recettori e costituire un fattore importante nella funzionalità del trasporto inverso del colesterolo [98]. Infatti, alcuni postbiotici hanno mostrato un'azione di agonismo sui recettori epatici LXR (responsabili anche del metabolismo del colesterolo), il cui segnale si traduce in un aumento dell'efficienza del trasporto inverso del colesterolo [99].

L'effetto ipolipemizzante dei probiotici è stato evidenziato da diversi RCTs e confermato da metaanalisi di RCTs con risultati variabili a seconda dei ceppi prescelti, dei dosaggi somministrati, della durata dei trattamenti e delle condizioni fisiopatologiche dei soggetti. In generale, la supplementazione con *L. acidophilus*, *L. acidophilus* + *B. lactis*, *L. acidophilus* + *S. boulardii* e *L. acidophilus* a dosaggi superiori a 3 mld (vitali)/die per periodi di trattamento superiori ai 30 giorni ha dimostrato di ridurre il colesterolo totale (TC) [10 mg/dL; p <0,01] e il colesterolo LDL (LDL-C) [9 mg/dL; p <0,01] rispetto ai controlli sia in popolazioni adulte che pediatriche.

Una recente metanalisi di 32 RCTs (1971 partecipanti) ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dei livelli medi di TC di -13,27 mg/dL (95%IC: -16,74 / -9,80, $p < 0,05$). In particolare, l'associazione *L. acidophilus* e *B. lactis* ha ridotto i livelli di TC di -8,30 mg/dL (95%IC: -10,44 / -6,15, $p < 0,05$), l'associazione *S. thermophilus*, *B. breve*, *B. animalis subsp. lactis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei* e *L. helveticus* ha ridotto i livelli di TC di -11,04 mg/dL (95%IC: -19,61 / -2,48, $p < 0,05$), il *L. plantarum* ha ridotto i livelli di TC di -1,56 mg/dL (95%IC: -6,97 / -3,86, $p < 0,05$) per tempi < 6 mesi di trattamento e di -22,18 mg/dL (95%IC: -28,73 / -15,63, $p < 0,05$) per periodi di trattamento > 6 mesi. I sottogruppi di analisi hanno evidenziato un effetto maggiore nei soggetti con TC > 200 mg/dL al basale e nei periodi di trattamento > 8 mesi.

A differenza delle metanalisi pubblicate in precedenza [100, 101, 102, 103], Wang et al. hanno riscontrato un effetto di riduzione del TC migliore se il probiotico si presentava sotto forma di capsule rispetto agli yogurt: tuttavia, tale risultato potrebbe essere attribuito alla differenza dei dosaggi supplementati e/o alla poca chiarezza sui ceppi e sulle altre componenti attive presenti nelle varie tipologie di yogurt [104].

Buoni risultati sono stati ottenuti in pazienti con diabete di tipo 2: in tali soggetti, la somministrazione di probiotici (di cui la maggior parte *Lattobacilli*) con o senza prebiotici in associazione, dalle 4 alle 12 settimane, ha dimostrato di ridurre il TC (-22 mg/dL, 95%IC: -36 / -8), i trigliceridi (TG) (-58 mg/dL, 95%IC: -82 / -35), il LDL-C (15 mg/dL, 95%IC: -31 / -1), la pressione sistolica (-5,04 mmHg, 95%IC: -8,8 / -1,20), la pressione diastolica (-0,39 mmHg, 95%IC: -0,62 / -0,17) e la glicemia a digiuno (3,54 mg/dL, 95%IC: -1,94 / -5,15) rispetto al trattamento con placebo [105].

In generale il HDL-C, il rapporto HDL/LDL, e i TG sono migliorati solo in alcuni RCTs: a tal proposito sono necessari ulteriori indagini per verificare tale disomogeneità di risultati probabilmente dovuta ad una definizione estremamente eterogenea e poco rigorosa dei tipi di pazienti arruolati, dei ceppi probiotici e dei dosaggi somministrati, delle formulazioni e della durata dei trattamenti [106, 107].

Ad oggi, tutti gli studi clinici hanno evidenziato un buon profilo di sicurezza in relazione alla supplementazione probiotica.

Sovrappeso, disglicemia e sindromi correlate

La crescente prevalenza dell'**obesità**, combinata con il cambiamento delle abitudini alimentari e dell'esercizio fisico, sembra raggiungere proporzioni epidemiche in tutto il mondo. Poiché oltre l'80% dei pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) è sovrappeso, l'obesità sembra essere un fattore significativo nella crescente incidenza di T2D nel mondo [108, 109]. Dal 1980 al 2008 il numero di persone con diagnosi di diabete, di cui il 90% pazienti con T2D, è passato da 153 milioni a 347 milioni [110, 111].

Negli ultimi anni, sono diversi gli studi scientifici pubblicati che suggeriscono l'importanza della composizione del microbiota intestinale nello sviluppo dell'obesità [112]. È ben noto che il microbiota intestinale gioca un ruolo importante nello stoccaggio e nel consumo di energia, così come è nota la diversità del microbiota di un soggetto sano da uno obeso [113]. È risaputo infatti che cambiamenti nel rapporto tra *Bacteroidetes* e *Firmicutes* sono spesso legati all'obesità [114, 115]. Infatti, in analisi riguardanti il trapianto del microbiota fecale (FMT), il trasferimento

del microbiota di topi obesi in topi "germ-free" ha comportato un aumento di peso corporeo più elevato (+60%) rispetto ai topi "germ-free" che hanno ricevuto il microbiota da animali magri (a parità di regime dietetico) [116,117]. Inoltre, in recenti studi sia su modelli animali che umani è stato osservato infatti come la riduzione del peso corporeo sia associata ad un aumento dei *Bacteroidetes* fino al 20%, e ad una diminuzione dei *Firmicutes* di circa il 10%, normalizzando quasi al pari dei modelli "magri" il rapporto tra *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Questi risultati indicano che l'obesità è chiaramente influenzata non solo dalla dieta stessa, ma anche dal microbiota intestinale, aprendo nuove opportunità terapeutiche nella pratica clinica [118,119]. In vista dei risultati promettenti riguardanti il FMT in modelli animali, un RCT ha valutato l'effetto del FMT (di donatori magri) in soggetti obesi con sindrome metabolica: i risultati hanno evidenziato un miglioramento della biodiversità del microbiota e dell'insulino-sensibilità nel gruppo "attivo", a differenza del gruppo "controllo" che non ha beneficiato di tale miglioramenti [120].

Come si vedrà nel paragrafo "marcatori infiammatori", il microbiota influenza condizioni d'infiammazione di basso grado, come l'obesità e il diabete di tipo 2, anche attraverso l'alterazione delle giunzioni serrate, aumentando la permeabilità intestinale ed incrementando la frazione di lipopolisaccaride in circolo [121].

Delzenne et al. [122] hanno mostrato che gli acidi grassi a catena corta (tra cui il propionato, il butirato e il lattato) prodotti dalla fermentazione di alcune fibre, si legano nell'intestino al recettore 41 accoppiato alla proteina G e promuovono l'espressione del peptide YY, che rallenta il transito intestinale, aumentando così l'assorbimento di alcuni micronutrienti. Hanno

inoltre evidenziato che alcuni acidi grassi a catena corta attivano il recettore 43 accoppiato alla proteina G, con azione sul metabolismo lipidico.

Una recente metanalisi di RCTs ha valutato gli effetti dell'integrazione probiotica sul peso corporeo, sull'indice di massa corporea (BMI), sulla massa grassa e sulla percentuale di grasso in soggetti con sovrappeso (BMI 25-29,9 kg m⁻²) od obesità (BMI ≥30 kg m⁻²). Gli studi inclusi nella metanalisi hanno compreso un totale di 957 soggetti (63% donne), con BMI medio di 27.6 kg m⁻² e la durata dei trattamenti è variata dalle 3 alle 12 settimane. La somministrazione di probiotici ha comportato una riduzione significativa del peso corporeo (-0,60 Kg [IC 95%: -1,19, -0,01]), del BMI (-0,27 kg m⁻² [IC 95%: -0,45, -0,08]) e della percentuale di grasso (-0,60% [IC 95%: -1,20, -0,01]) rispetto al placebo [123].

La maggior parte degli studi a lungo termine (12-24 settimane) ha riportato variazioni di peso corporeo o di grasso corporeo significative rispetto ai gruppi controllo: in particolare due 2 RCTs [124,125] hanno mostrato effetti positivi sul peso corporeo e sui grassi viscerali, specialmente nelle femmine.

Questi due studi hanno reclutato un numero relativamente maggiore di soggetti (trattati con *Lactobacilli*) e hanno avuto durata più lunga (3 mesi di trattamento) rispetto ad altri studi da 4 settimane di trattamento (quasi tutti con esiti negativi). *Kadooka et al.* [126] hanno condotto uno studio ampio e ben progettato che ha rilevato una diminuzione significativa del BMI, del grasso viscerale, del grasso sottocutaneo e della circonferenza vita nel gruppo di trattamento (latte fermentato con *L. gasseri*) a 2 dosi (2 × 10⁹ CFU/die e 2 × 10⁸ CFU/die), e *Sanchez et al* [127] hanno dimostrato che il trattamento con *L.rhamnosus* causa una riduzione significativa del peso corpo-

reo e del grasso corporeo solo nelle femmine. Pertanto, il trattamento a lungo termine con *Lactobacilli* può facilitare la riduzione del peso corporeo e del grasso corporeo.

Tuttavia, non tutti gli studi clinici sono in accordo: uno dei più grandi limiti delle metanalisi di RCTs con risultati negativi sul controllo del peso è quello di non aver esaminato il livello di attività fisica quotidiano così come i comportamenti alimentari o i modelli dietetici dei partecipanti. Quindi la mancanza di significativi effetti benefici dei probiotici sul controllo del peso evidenziata dalla metanalisi di *Park et al.* [128] è probabilmente dovuta all'assenza di controlli restrittivi sulle abitudini alimentari. Inoltre, gli studi inclusi nelle metanalisi prevedevano l'assunzione di diverse quantità di probiotici, ceppi diversi e durate di trattamento eterogenee, determinando risultati finali contraddittori. A causa di questa grande varietà di fattori, è difficile ad oggi determinare gli effetti dei probiotici sul controllo del peso in maniera chiara e definitiva. Nonostante ciò, come riportato nel lavoro di *He et al.* la molteplicità dei meccanismi con cui agiscono i probiotici ne consente un'opzione interessante nei soggetti con sindrome metabolica [129].

In diversi studi, è stato dimostrato che la somministrazione di alcuni ceppi probiotici riduce l'insulino-resistenza, la glicemia a digiuno (FPG) e i livelli di emoglobina glicata (HbA1c) [130]. *Vrieze et al.* [131] hanno riportato una correlazione fra l'**insulino-resistenza** e l'alterata diversità microbica intestinale. Studi di metagenomica hanno dimostrato che i pazienti con T2D soffrono di disbiosi microbica, con una ridotta abbondanza di batteri che producono butirrato e un aumento di patogeni opportunisti come *Bacteroides caccae*, *Clostridia* ed *Escherichia coli* rispetto alle

persone sane. Sia *Karlsson et al.* [132] che *Qin et al.* [133] hanno riportato indipendentemente un numero ridotto di batteri produttori di butirrato come *Roseburia* e *Faecalibacterium prauznitzii* nel microbiota di pazienti con T2D rispetto ai soggetti sani. Nello studio di *Karlsson et al.*,

Sono state esaminate 145 donne scandinave in postmenopausa con normale metabolismo del glucosio, ridotta tolleranza al glucosio o T2D.

L'aumento dell'abbondanza di *Lactobacillus gasseri*, *Streptococcus mutans* ed *Escherichia coli* è stato segnalato come predittivo dello sviluppo dell'insulino-resistenza nelle donne obese svedesi in postmenopausa [134]. *Wu et al.* [135] hanno dimostrato che la metformina, trattamento di prima linea per il T2D, è responsabile di un miglioramento della disbiosi intestinale.

Gli effetti benefici relativi al consumo di probiotici sulla resistenza insulinica, la glicemia a digiuno e alcuni marcatori infiammatori inclusa la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), sono stati riportati anche nei pazienti diabetici o pre-diabetici [136].

Asemi et al. hanno valutato gli effetti di un supplemento comprendente sette ceppi vitali e liofilizzati a base di *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *Streptococcus thermophilus* e 100 mg di frutto-oligosaccaridi: 54 pazienti diabetici di età compresa tra 35 e 70 anni sono stati trattati con tale supplemento (n=27) o placebo (n=27) per 8 settimane.

I risultati hanno evidenziato un miglioramento significativo della FPG (p=0.01) e dei livelli plasmatici di glutatione (p=0,03) oltre ad una riduzione dei valori di hsCRP (p=0,02) rispetto al placebo [137].

Risultati analoghi sono stati ottenuti in pazienti diabetici di tipo 2 con un'associazione di *L. acidophilus*

e *B. lactis* per 6 settimane: alla fine del trattamento i pazienti hanno manifestato una diminuzione della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata ($p < 0,05$). In aggiunta, i probiotici migliorano l'attività della glutazione perossidasi ed il potere antiossidante totale riducendo lo stato di ossidazione [138].

In una recente metanalisi di 12 RCTs (684 pazienti) è stato valutato l'effetto dei probiotici in pazienti con T2D: i risultati sono stati significativi in termini di riduzione dei livelli di HbA1c ($p = 0,002$), di insulina a digiuno ($p = 0,0003$) e indice HOMA ($p = 0,0002$) [139]. Risultati simili sono stati ottenuti dalla metanalisi di *Hu et al.* (12 RCTs e 770 partecipanti diabetici), con una riduzione significativa della FPG di $-11,27$ mg/dL (95%CI: $-21,76, -0,79$; $p < 0,001$) e dell'indice HOMA di $-1,05$ (95%CI: $-1,52, -0,59$, $p < 0,001$), ma non dei livelli di HbA1c [140].

In un altro studio condotto da *Firouzi et al.* [141] è stato valutato l'effetto dell'integrazione probiotica multi-ceppo sul controllo glicemico, su alcuni marcatori infiammatori, sul profilo lipidico e sulla pressione arteriosa in 136 individui con T2D trattati con *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis*, *B. bifidum*, *B. longum* and *B. infantis* (3×10^{10} CFU/g) per 12 settimane.

I risultati alla fine del trattamento, hanno mostrato un miglioramento dei livelli di HbA1c e dell'insulino-resistenza, ma non dei marcatori infiammatori, del profilo lipidico e della pressione sanguigna. Risultati simili sono stati ottenuti da *Ostadrhimi et al.* [142] in cui è stata studiata la somministrazione di latte fermentato con probiotici contenente *L. casei*, *L. acidophilus* e *B. lactis* per 8 settimane, in pazienti con T2D.

Mohamadshahi et al. [143] hanno invece riportato una significativa diminuzione dei livelli di HbA1c e

di TNF- α dopo ingestione di yogurt probiotici per 8 settimane. Risultati comparabili sono stati ottenuti da *Ejtahed et al.* [144], in seguito alla supplementazione con yogurt probiotici contenenti *B. animalis subsp. Lactis* Bb12 e *L. acidophilus* La5 per 6 settimane (miglioramento della FPG del 8,68%, $p < 0,001$ rispetto al basale). Come discusso nel paragrafo precedente, la somministrazione di yogurt probiotici (in particolare *B. animalis subsp. Lactis* Bb12 e *L. acidophilus* La5) migliora il profilo lipidico [TC (-4,45%), LDL-C (-7,45%), TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C] [145] e può ridurre i livelli di alcuni marcatori d'infiammazione e di stress ossidativo come il TNF- α e la resistina [146].

In contrasto con quanto riportato dagli studi sopracitati, gli studi di *Ivey et al.* [147] e *Mobini et al.* [148] non hanno evidenziato particolari miglioramenti del profilo glicemico in pazienti diabetici trattati con *L. reuteri*.

Tuttavia, l'incongruenza dei risultati ottenuti dagli studi clinici potrebbe essere attribuita (come già ipotizzato per gli altri ambiti) all'eterogeneità dei campioni studiati (etnia, stato metabolico, durata dei trattamenti e del diabete, periodi di intervento e ceppi probiotici).

Inoltre, vi è una grandissima variabilità interindividuale che necessariamente implica un intervento personalizzato mirato che includa la scelta di ceppi probiotici specifici. Gli studi condotti ad oggi supportano l'ipotesi che la valutazione della composizione del microbiota intestinale al basale, sia di fondamentale importanza per identificare i soggetti che risponderanno ad un intervento probiotico e al fine di sviluppare dei marcatori predittivi validi basati sulla composizione microbica [149, 150, 151, 152, 153].

L'integrazione con probiotici sta riscuotendo parti-

colare interesse anche come adiuvante nutraceutico in pazienti giovani e adulti con **steatosi epatica non alcolica** (NAFLD). Infatti, il trattamento con *L. bulgaris* o *S. thermophilus* ha mostrato una buona efficacia riducendo i livelli di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (ASP) e gamma glutamiltransferasi (α -GTP) (indicatori della funzionalità epatica) [154]. In bambini obesi con NAFLD la supplementazione con *L. rhamnosus* ceppo GG ha comportato un significativo miglioramento della funzionalità epatica ed una diminuzione significativa dei livelli di ALT [155]. *Alisi et al.* (2014) hanno riscontrato un significativo miglioramento della gravità del fegato grasso (valutata mediante ultrasuoni) e una diminuzione significativa del BMI dei bambini con NAFLD trattati per 4 mesi con ceppi di *bifidobatteri*, *lattobacilli* e *S. thermophilus*.

Questi dati suggeriscono che tali ceppi potrebbero ridurre il grasso del fegato e quindi impedire la progressione della NAFLD [156]. Risultati analoghi sono stati ottenuti con l'associazione *L. acidophilus* e *B. lactis* per 8 settimane in pazienti adulti con NAFLD: al termine del trattamento infatti si è assistito ad un miglioramento significativo delle ALT, ASP, colesterolo totale e LDL, rispetto al gruppo controllo [157]. *Alisi et al.* [158] hanno anche valutato i livelli di GLP-1 (peptide secreto dalle cellule dell'intestino tenue e del colon prossimale), la cui attività fisiologica è responsabile dell'attivazione del catabolismo attraverso un aumento della secrezione di insulina e la soppressione della secrezione di glucagone [159].

Il gruppo di ricerca ha mostrato che i livelli circolanti delle forme attive di GLP-1 sono significativamente più elevate nei pazienti dopo 4 mesi di trattamento con simbiotici. Sebbene non vi sia ancora una quantità adeguata di dati, negli esseri umani è stato osser-

vato che l'uso di probiotici migliora l'efficacia delle modificazioni dello stile di vita in individui obesi con NAFLD, può migliorare i test convenzionali della funzionalità epatica e può diminuire i marcatori di perossidazione lipidica [160,161] e steatoepatite non alcolica (NASH) [162].

Questo miglioramento della funzionalità epatica potrebbe essere dovuto ad una minore endotossemia metabolica nell'ospite.

Come verrà descritto nel prossimo paragrafo, i potenziali meccanismi d'azione con cui i probiotici regolano la glicemia sono correlati alla riduzione dello stato infiammatorio cronico di basso grado.

Inflammation cronica di basso grado e marcatori infiammatori

La permeabilità intestinale può essere alterata in seguito a condizioni di disbiosi intestinale e quindi da batteri opportunisti o patogeni e/o frammenti batterici, come i lipopolisaccaridi (LPS), che passano attraverso l'intestino nel sangue e possono portare all'endotossemia metabolica [163].

I LPS si legano quindi ai recettori delle citochine situati negli epatociti e negli adipociti, inducendo in tal modo il rilascio di citochine pro-infiammatorie e causando fenomeni di insulino-resistenza. Queste molecole inducono l'infiltrazione dei macrofagi e determinano la sintesi di citochine infiammatorie [164,165]. I probiotici possono migliorare le funzioni della barriera intestinale, promuovendo così la proliferazione di microrganismi eubiotici o commensali e inibendo la proliferazione di alcuni patogeni gram-negativi. Possono inoltre ridurre la traslocazione di LPS e la produzione di citochine pro-infiammatorie nei tessuti adiposi. Il ripristino della microflora intestinale e quin-

di dell'eubiosi è stato associato ad un miglioramento della funzionalità del trasportatore del glucosio GLUT4, della traduzione dei geni PPAR- α e lipogenici e ad una riduzione dell'espressione di alcuni marcatori infiammatori (IL-6, TNF- α).

L'integrazione probiotica può ridurre quindi l'infiammazione cronica di basso grado causata dalla composizione alterata del microbiota intestinale (migliorando particolarmente il rapporto *Bacteroidetes/Firmicutes*) [166].

In aggiunta un aumento dei livelli di GLP-1 e GLP-2 circolanti sono stati osservati in modelli murini trattati con probiotici rispetto al controllo [167].

L'aumento della produzione di GLP-2 a seguito di una dieta prebiotica è stato correlato ad un aumento del numero di batteri intestinali benefici, a una migliore integrità della barriera intestinale e ad una riduzione dell'infiammazione metabolica e dell'endotossemia [168, 169, 170]. Diversi studi hanno suggerito che il microbiota intestinale può mediare l'infiammazione di basso grado classicamente associata a disturbi metabolici legati all'obesità esercitando un interessante effetto "anti-infiammatorio" [171, 172]. La diminuzione della produzione di IL-6, fattore di necrosi tumorale (TNF-alfa), IL-1 β e IL-6, hsCRP è stato osservato in diverse popolazioni di soggetti sia adulte che anziane [173]. Altri probiotici possono indurre la produzione di citochine anti-infiammatorie.

Interazione bidirezionale fra microbiota intestinale ed efficacia dei farmaci cardiovascolari

La maggior parte dei farmaci impiegati in terapia preventiva (e non) cardiovascolare (ma non solo) è stata sviluppata per un utilizzo per via orale ed è assorbita a livello dell'intestino tenue [174]. Di conseguenza, i test

di biodisponibilità disposti al momento dello sviluppo del farmaco (ma anche del relativo farmaco generico) vengono svolti in soggetti privi di patologie dell'apparato gastroenterico e che non assumono farmaci attivi sullo stesso tratto (es.: inibitori di pompa protonica, lassativi). Questo comporta che la cinetica di questi farmaci è nota in soggetti sani (almeno dal punto di vista gastrointestinale), totalmente non rappresentativi della popolazione generale adulto-anziano che con prevalenza estremamente elevata (fino al 40-50%) soffrono di dispepsia, di sindrome del colon irritabile, di stipsi o diarrea cronica, di malattie infiammatorie croniche intestinali, sono colecistectomizzati e/o patiscono deficit enzimatici da pancreatite cronica [175]. In questi soggetti l'assorbimento dei farmaci (e di eventuali nutraceutici) diviene molto meno prevedibile e costante, specie quando queste condizioni siano compresenti [176].

La situazione è resa ancora più complessa dal fatto che i farmaci utilizzati per la cura di queste patologie gastrointestinali (es.: antiacidi, antisecretori, inibitori di pompa protonica, antidiarroici, antispastici, fibre alimentari, lassativi osmotici o irritativi, ...), ampiamente impiegati in popolazione generale possono alterare pH, tempo di esposizione a pH estremi o a sostanze enzimatiche, microbiota, tempo di esposizione alla barriera intestinale, etc., rendendo ancora più complessa la previsione di efficacia legata ad un assorbimento costante di farmaci e nutraceutici. Inoltre, anche alcuni farmaci cardiovascolari (es.: calcio-antagonisti) e metabolici (es.: metformina) possono contribuire ad alterare il transito intestinale ed il microbiota, contribuendo ancora una volta a rendere meno prevedibile l'assorbimento e l'efficacia dei farmaci assunti per os [177]. D'altronde il microbiota contribuisce al metabolismo dei farmaci (nel caso

dei farmaci cardio-preventivi, in particolare, quello di amlodipina e nifedipina), e quindi un'alterazione del microbiota può causare effetti collaterali da sovradosaggio per dosi in precedenza ben tollerate [178]. Infine, in diversi nutraceutici vengono impiegate sostanze che alterano il muco intestinale (es.: acetilcisteina) o aumentano la frequenza di apertura delle tight junctions (es.: piperina) con la finalità di aumentare artificialmente l'assorbimento intestinale di sostanze bioattive (ma necessariamente non solo quelle benefiche) [179].

In questo contesto, la preservazione di una flora batterica intestinale "fisiologica" via supplementazione razionale può attenuare almeno uno dei fattori che rientrano in questa variabilità cinetica, aiutando nel contempo a regolarizzare il tempo di transito intestinale e quindi il tempo di esposizione di farmaci e nutraceutici ad enzimi e microbiota stesso, rendendone quindi l'assorbimento (e di conseguenza l'efficacia) più costante e prevedibile [180].

Un recente studio apparso su Nature mostra come circa 1/4 dei farmaci non antibiotici sia comunque in grado di inibire la crescita di almeno un ceppo principale della flora batterica fisiologica.

Fra i farmaci di ambito cardiovascolare quelli più interessanti sembrano essere i calcio-antagonisti e numerosi antiaritmici. Fra i farmaci non cardiovascolari più impiegati dai pazienti affetti da patologia cardiovascolare o ad alto rischio cardiovascolare vi sono invece gli inibitori di pompa protonica ed alcuni antidiabetici di vecchia generazione.

Quindi l'interazione microbioma-farmaco nel paziente a rischio cardiovascolare è particolarmente evidente rispetto alla popolazione generale e motiva ad una maggiore attenzione circa le eventuali alterazioni causabili al microbioma [181].

Associazione fra probiotici ed altri nutraceutici per la riduzione del rischio cardiovascolare

Come già sottolineato, l'ipercolesterolemia è uno tra i principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. La presenza di livelli elevati circolanti di colesterolo, e in particolare di LDL-C, si accompagna infatti a un aumento significativo di morbilità e mortalità cardiovascolare e numerosi studi hanno dimostrato una relazione lineare tra colesterolemia e rischio cardiovascolare [182]. In questo contesto, assume un interessante ruolo anche il trattamento con prodotti nutraceutici, come descritto in precedenza e confermato da linee guida e "Position Statements" nazionali [183] e internazionali [184].

Numerosi RCTs hanno documentato l'efficacia e la sicurezza di vari nutraceutici sul miglioramento del profilo aterogenico dei lipidi circolanti [185, 186].

Da notare come nella maggior parte dei casi l'approccio nutraceutico in questo ambito, come anche in altri settori, si caratterizzi per l'uso sistematico di composti attivi in associazione, dotati di meccanismi di azione differenti e quindi potenzialmente utili per una efficacia additiva o addirittura sinergica.

Sulla base di queste premesse e alla luce delle considerazioni appena riferite sul ruolo delle alterazioni del microbiota intestinale nella malattia aterosclerotica, appare interessante progettare e valutare nutraceutici di associazione che contengano anche probiotici. In questo ambito, i punti di partenza sono rappresentati dai dati riportati sulla efficacia, sia pur piuttosto variabile, di alimenti a base di latte fermentato/yogurt contenenti probiotici specifici e sulla caratterizzazione di specifici ceppi probiotici dotati di attività biologiche, come la BSH, potenzialmente utili ai fini di riequilibrare il profilo lipidico [187].

Diverse specie di *Bifidobacterium* mostrano un'attività di idrolasi dei sali biliari (BSH) e, tra queste, il *Bifidobacterium longum BB536* sembra essere quella con maggiori livelli di questa attività enzimatica, ciò che lo rende particolarmente adatto all'utilizzo per il controllo della colesterolemia. A livello sperimentale, dopo somministrazione di *B. longum BB536* (in una matrice di yogurt liofilizzato) a gruppi di ratti sottoposti a dieta ricca di colesterolo, si è osservata una significativa riduzione della colesterolemia totale e LDL e della malonildialdeide, associata a aumentata escrezione fecale di acidi biliari [188].

Questo stesso trattamento probiotico ha anche prodotto, nei ratti, una significativa riduzione della deposizione di grassi a livello epatico e della dimensione degli adipociti [189].

L'efficacia del *B. longum BB536* in associazione con *L. acidophilus* in una matrice alimentare (latte fermentato) è stata valutata in uno studio clinico in 34 donne con colesterolemia normale o moderatamente elevata [190]. Si è osservata una significativa riduzione di LDL-C (-16%) solo nelle donne con colesterolemia basale elevata (TC >190 mg/dL), ma non nel gruppo con colesterolemia basale normale.

Vari studi clinici con probiotici in associazione ad altri nutraceutici e presentati come forme farmaceutiche sono attualmente in corso a livello mondiale, come indicato sul sito di ClinicalTrials.gov [<https://clinicaltrials.gov>], che riporta tutti gli studi registrati.

Tra questi, è stato recentemente completato uno studio clinico per valutare gli effetti di una combinazione nutraceutica (in forma di granulare solubile) contenente *B. longum BB536*, estratto di riso rosso fermentato (10 mg/die di monacolina K), niacina e coenzima Q10 in termini di sicurezza ed efficacia sul miglioramento dei marcatori cardiovascolari ateroge-

nici lipidici e non lipidici [191]. Si è trattato di uno studio randomizzato, parallelo, in doppio cieco, controllato con placebo con durata dell'intervento pari a 12 settimane. Lo studio ha incluso 33 soggetti (maschi: femmine = 50/50%, età 18-70 anni) con ipercolesterolemia moderata (LDL-C: 130-200 mg/dL). Nel gruppo di trattamento attivo, rispetto al gruppo placebo, dopo 12 settimane, è stata osservata una significativa riduzione di LDL-C (-26% vs 0%), colesterolemia totale (-17% vs 0%), apolipoproteina B (-22% vs -1%), colesterolemia non-HDL (-24% vs 0%). Cambiamenti simili sono già stati raggiunti dopo 6 settimane. Inoltre, l'apolipoproteina AI è aumentata del 6% rispetto al placebo, mentre i livelli di HDL-C e PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) sono rimasti invariati; la trigliceridemia è diminuita nella stessa misura (-12/13%) in entrambi i bracci. Non sono stati osservati effetti avversi. Questo studio ha dimostrato che l'associazione tra un probiotico specifico (*B. longum BB536*) e l'estratto di riso rosso fermentato presenta una buona efficacia nel controllo della ipercolesterolemia borderline, portando a un significativo miglioramento del profilo lipidico proaterogeno. La ricerca sta quindi proponendo interessanti dati di efficacia e sicurezza nel settore dei probiotici nell'area del rischio cardiovascolare.

Come noto, per molte categorie di nutraceutici non esistono, ad oggi, claims specifici autorizzati dalla European Food Safety Agency (EFSA) in rapporto ad indicazioni selettive quali queste appena indicate. Anche per quanto riguarda i probiotici, a tutt'oggi manca un claim specifico relativo ai potenziali benefici sui livelli in eccesso di colesterolo, in quanto diversi studi multicentrici specifici e dedicati non sono ancora terminati o si trovano tuttora in fase iniziale.

Occorre pertanto considerare, in generale, che il co-

siddetto claim può essere definito ed approvato anche, e soprattutto, in una fase di "maturità" dello specifico nutraceutico.

Questo anche in virtù del fatto che, agli integratori alimentari, si applicano molte normative comunitarie in materia di sicurezza dei prodotti e di informazione ai consumatori, armonizzate a livello dell'Unione Europea (UE), ma si applica anche una normativa nazionale specifica, diversa da Paese a Paese.

In alcuni casi, a seconda dello specifico Stato nazionale, si è creata un'elevata eterogeneità per alcune categorie di integratori che rende difficile assegnare claims validi per tutti i Paesi dell'UE e questo costituisce un ulteriore fattore di complicazione che contribuisce a creare tempi d'attesa (per i claim) molto lunghi.

Tornando nello specifico ai probiotici, l'EFSA ha comunque fornito alcune indicazioni riguardanti:

1. i criteri per lo status di Presunzione Qualificata di Sicurezza (QPS) per i ceppi probiotici: assenza di resistenza trasmissibile agli antibiotici ad uso umano e veterinario e assenza di virulenza (EFSA, 2011)
2. la quantità minima di UFC di probiotico contenuto negli integratori alimentari, stabilendo che debba essere pari almeno ad 1 miliardo di UFC, per dose giornaliera, per almeno 1 ceppo.

Considerazioni conclusive

Gli studi clinici sinora condotti con probiotici per il controllo della colesterolemia confermano la possibilità di controllare almeno in parte livelli moderatamente elevati di colesterolemia, anche se presentano alcune criticità che potranno essere affrontate in studi clinici futuri:

1. l'utilizzo di quantità piuttosto elevate di yogurt o latte fermentato (300-450 g/die) (aspetto poco

riproducibile nella vita reale)

2. l'utilizzo concomitante, in alcuni studi, di prebiotici, aspetto che li rende poco comparabili con gli studi utilizzando solo probiotici

3. l'arruolamento anche di soggetti con livelli nella norma di colesterolo (quindi di soggetti generalmente a basso rischio, con un effetto, di conseguenza, meno evidente o nullo per il cosiddetto "effetto baseline", secondo cui più alto è il colesterolo al basale, più elevato sarà l'effetto del principio attivo somministrato)

4. la durata spesso limitata dell'intervento nutraceutico
5. la valutazione della interazione tra probiotici e microbiota intestinale del soggetto

Ci si attende che studi di qualità, condotti con probiotici preparati in forme farmaceutiche, possano permettere di superare i limiti intrinseci dell'uso di matrici alimentari (latte fermentato, yogurt), poco utilizzabili in grande quantità nella vita reale, fornendo solide informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dei probiotici nel controllo della colesterolemia.

Qualità nutraceutica

La difficoltà nell'orientamento nel settore della nutraceutica deriva dal fatto che non esiste una categoria commerciale/regolatoria con il nome specifico, ma ci si deve avvalere di prodotti variamente classificati e regolamentati da diverse legislazioni nazionali ed internazionali [192, 193].

I prodotti associabili alla nutraceutica possono essere normati dalla legislazione alimentare o da quella del farmaco. Di conseguenza, le caratteristiche di qualità della materia prima e la composizione del prodotto finito possono variare, così come può essere significativamente diversa la documentazione scientifica richiesta per la commercializzazione. Alla legislazio-

ne alimentare si riferiscono gli alimenti funzionali o arricchiti e gli integratori alimentari. Nella normativa del farmaco rientrano i farmaci veri e propri, quali i complessi vitaminici ad alto dosaggio o estratti vegetali usati a scopo terapeutico/funzionale (valeriana), e i farmaci della cosiddetta medicina tradizionale/alternativa che possono essere usati senza prescrizione medica e sono a base di estratti vegetali.

Qualunque sia la loro classificazione, i prodotti utilizzati in nutraceutica (inclusi i probiotici) devono assicurare la più alta qualità e la sicurezza del consumatore. Quando parliamo di qualità di un prodotto dobbiamo differenziare chiaramente l'utilizzatore finale dello stesso, ovvero tenere ben presente se la popolazione di riferimento è quella generale o si parla di fasce a rischio, quali i pazienti con varie patologie o i consumatori portatori di specifiche esigenze alimentari (soggetti allergici o con intolleranze).

I principali aspetti da monitorare nel controllo di qualità sono:

- a. composizione del prodotto (ingredientistica, forma farmaceutica, vettorizzazione e presenza di enhancer e relativa idoneità all'obiettivo preposto)
- b. rispondenza ai requisiti richiesti, ad esempio nel caso di un prodotto in cui si dichiara l'assenza di un

allergene tale affermazione deve essere comprovata da opportune metodologie analitiche

c. presenza di contaminanti di origine biologica, quali la carica batterica patogena e non, le tossine batteriche e le micotossine

d. presenza di contaminanti ambientali, quali metalli pesanti o inquinanti di origine industriale (diossine, ftalati, ecc.)

e. presenza di contaminanti derivanti dalle pratiche agricole o zootecniche, quali la presenza di residui di prodotti fitosanitari o farmaci veterinari

f. presenza di contaminanti accidentali anche se di difficile identificazione

g. contraffazioni e aggiunte illecite

In conclusione, è evidente come il controllo di qualità relativo ai prodotti destinati alla pratica nutraceutica sia estremamente importante per garantire la sicurezza del consumatore.

Il processo di controllo deve essere esteso per tutta la filiera produttiva, dalla materia prima al prodotto finito. L'attenzione deve essere inoltre focalizzata su diversi aspetti che spaziano dalla caratterizzazione degli ingredienti alla presenza di contaminanti, dalla frode che danneggia economicamente il consumatore alla contraffazione/adulterazione che può implicare un rischio per la salute.

Key messages (rischio CV)

L'utilizzo di alcuni ceppi probiotici specifici (*Lattobacilli* e *Bifidi* in particolare), assunti con regolarità e a dosaggi adeguati (almeno 1 miliardo UFC/die) ha dimostrato di migliorare il rapporto *Bacteroidetes/Firmicutes* e quindi l'omeostasi intestinale, riducendo la produzione di metaboliti infiammatori ed i fenomeni di endotossitemia.

La riduzione dell'infiammazione sistemica di basso grado (causata da un intestino disbiotico) operata da alcuni ceppi probiotici, è alla base di evidenti correlazioni con il miglioramento di alcuni parametri glico-metabolici, lipo-metabolici, infiammatori ed emodinamici.

Non tutti i probiotici hanno la stessa efficacia: i batteri lattici e i bifidi insieme a qualche ceppo di *Saccharomyces* rappresentano quelli con migliori evidenze e maggior profilo di efficacia in ambito cardiovascolare.

Dosaggi, durata dei trattamenti, veicolo di somministrazione, e modalità di somministrazione (prima, durante o dopo i pasti) influiscono notevolmente sull'efficacia finale dei trattamenti.

Ulteriori studi clinici randomizzati sono necessari per approfondire in maniera dettagliata le evidenze promettenti relative all'integrazione probiotica in ambito cardiovascolare.

NUTRACEUTICI: DALL'EVIDENZA NELLA PREVENZIONE E NEL CO-TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE CRONICHE AL RUOLO "NUTRAECONOMICO"

Nel complesso mondo della nutraceutica moderna, accanto alle valutazioni in vitro ed agli studi "clinici" ed in accordo con i dati scientifici sempre più probanti relativi a tollerabilità, efficacia, interazioni e criteri di impiego, si è da poco sviluppata una nuova scienza, definita come "nutraeconomia" o "nutraeconomy", volta ad indagare l'impatto possibile dei nutraceutici stessi sui costi del SSN in termini di riduzione della spesa su farmaci e diagnostica, in caso di impiego appropriato dei nutraceutici stessi in prevenzione e co-trattamento.

L'obiettivo di un "report" di nutraeconomia ha come oggetto e fine la valutazione di come l'impiego mirato di un trattamento nutraceutico in soggetti ad aumentato rischio per lo sviluppo di patologie ad elevato costo economico possa determinare un risparmio considerevole sul sistema regionale e nazionale di "health-care" [194,195].

Per condurre una valutazione di "nutraeconomia" al fine di certificare se l'ipotesi alla base dello studio possa determinare i benefici attesi è indispensabile:

1. definire una "popolazione target"
2. definire l'approccio metodologico per lo studio stesso
3. utilizzare un'ipotesi scientificamente corretta per l'impatto nutraceutico, vale a dire porre un valore di riduzione del rischio (ad es. riduzione del rischio CV) ad opera di specifici nutraceutici (ad es. ipocolesterolemizzanti) sulla "popolazione target"
4. disporre di specifici dati economici per valutare l'impatto reale sulla popolazione (ad es. quante persone si stima utilizzino nutraceutici ipocolesterole-

mizzanti fra quanti sono a rischio di patologie CV), per determinare una proiezione realistica nel caso il 100% di tale popolazione effettuasse tale trattamento nutraceutico [196].

Sulla base di tali considerazioni, essendo i livelli di colesterolemia un importante fattore di rischio CV ed essendo noti sia il consumo di statine nel nostro Paese, sia l'incidenza di malattie e mortalità CV, è possibile proporre una "ipotesi nutraeconomica".

Nel futuro a breve la "nutraeconomia" è destinata a divenire uno strumento essenziale di programmazione nel campo della salute e della sostenibilità dei costi associati al mantenimento del benessere ed alla prevenzione, in rapporto altresì ad una possibile, ove correttamente proposta, riduzione nei consumi dei farmaci associati al trattamento cronico di molte patologie [197].

Medici e ricercatori sono concordi nell'affermare che l'identificazione di marcatori fisiologici del rischio (ad esempio i livelli di colesterolo totale e di C-LDL) ed il loro controllo mediante modifiche dello stile di vita associato all'impiego di regimi comprovati e validati di "nutrizione anti-fattori di rischio", è una delle modalità in grado di ridurre e contenere il rischio individuale di sperimentare un evento CV ad elevato impatto economico, oltre che rischioso per la vita e la salute del paziente [198].

I benefici economici derivanti ad esempio da una riduzione percentuale dei valori di colesterolemia, vengono valutati analizzando la diversa incidenza di eventi CV nella popolazione degli utilizzatori verso i non utilizzatori di nutraceutici specifici [199].

Qualora dall'analisi risulti un risparmio netto positivo sui costi, è allora conseguente che quel supplemento nutraceutico può essere considerato un aiuto efficace per contribuire alla riduzione dell'insieme dei co-

sti attribuibili alle patologie cardiovascolari correlate. Un dato estremamente utile, essendo ad oggi i nutraceutici a totale carico dei cittadini, risiede nella valutazione del costo giornaliero ed annuale del trattamento di supporto. Un costo giornaliero nutraceutico compreso fra 0,5-1 euro rappresenta indubbiamente una buona base di approccio "nutraceutico" alla problematica. Molto rimane da fare in termini di educazione ed informazione sia sul versante scientifico (medici, farmacisti, nutrizionisti, ecc.) che verso i cittadini stessi, attraverso i media cartacei ed elettronici ed i cosiddetti "social".

Nel 2017 sono emersi dati interessanti sull'impiego dei nutraceutici in Italia, paese leader in Europa per la produzione, lo studio e l'impiego dei nutraceutici. L'intero settore ha avuto una crescita del 7% sull'anno precedente; la farmacia ha gestito l'84% dei volumi complessivi. I medici hanno rilasciato ben 37 milioni di "prescrizioni" nutraceutiche, con un incremento del 22% sul 2015. Il 27% del totale è stato "prescritto" dai medici di Medicina Generale, seguiti dai Pediatri col 16% e dai Ginecologi col 14% [200].

In 10 Regioni Italiane la spesa annua pro-capite supera già oggi i 43 euro/anno.

Fra i bisogni fondamentali correlati allo sviluppo dei nutraceutici spiccano:

- solido razionale scientifico
- dati precisi sui dosaggi d'impiego
- dati di tollerabilità
- studi nutraeconomici
- progetti di studio e sviluppo "clinico"

Le circa 2.000 aziende italiane del settore, incluse le 1.500 start-up, hanno generato in Italia nel 2017 un fatturato di 3 miliardi e 179 milioni di euro [201].

Sulla base di queste motivazioni, accanto a quelle di natura prettamente scientifica, è stato inserito in

questo documento uno specifico capitolo dedicato alla nutraeconomia.

La rilevanza delle problematiche relative alla colesterolemia ed alle patologie CV, rende tale analisi di estrema attualità [202]. Occorre anche sottolineare come per la prima volta in Italia, uno specifico capitolo a carattere nutraeconomico venga inserito in un documento scientifico sulla nutraceutica. Per il futuro, tale paradigma, sulla base di sempre più numerose e documentate evidenze scientifiche, potrà essere applicato in vasti e diversificati settori della medicina, con notevoli benefici per la salute [203 - 214].

La nutraceutica nella disbiosi intestinale e prevenzione delle patologie cardiovascolari: posizionamento e benefici economici

L'aumento dell'aspettativa di vita e dell'età media della popolazione, l'attenzione maggiore nei confronti della prevenzione e quindi del benessere derivante da stili di vita e alimentari corretti, insieme allo sviluppo delle moderne tecnologie alimentari, hanno incentivato l'interesse per i nutraceutici e stimolato la ricerca in quest'area verso nuovi campi di applicazione.

Le ragioni principali per la crescita del mercato mondiale della nutraceutica sono quindi fortemente connesse al corrente aumento dell'età media della popolazione, al desiderio del mantenimento di un buono stato di salute e di conservazione del benessere.

La percentuale della spesa sanitaria sul PIL ha raggiunto livelli molto critici rispetto alla crescita economica: i nuovi prodotti che vengono immessi sul mercato devono quindi aiutare a ridurre i costi del Sistema Sanitario ed essere autorizzati al rimborso. L'importanza del prodotto nutraceutico si evidenzia proprio parlando di costi sanitari in relazione al tipo di

patologia. Basti pensare che il 70% dei costi sanitari sono determinati dalle patologie HONDA (Hypertensive, Obese, Non-compliant, Diabetic, Asthmatic): le patologie legate all'aumento dell'aspettativa di vita per le quali i prodotti nutraceutici si sono dimostrati essere clinicamente efficaci.

Se l'intento è quello di spostarsi dalla medicina tradizionale alla medicina preventiva e dal promuovere farmaco al promuovere salute, questi prodotti potrebbero risultare molto utili nella riduzione dell'incidenza di tali patologie e potrebbero quindi risultare in un reale risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale. Vista l'importanza numerica dell'ipercolesterolemia l'impiego di tali prodotti potrà avere impatto sui costi del SSN, in particolare per l'effetto preventivo sulle patologie socialmente rilevanti.

Di conseguenza, l'azione preventiva dei nutraceutici, se adeguatamente sfruttata, non contribuisce solo al mantenimento della salute e del benessere della popolazione, ma anche alla sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Promuovere la prevenzione ha come conseguenza la diminuzione dei costi socio-sanitari dovuti alla cura e ai ricoveri, aspetto estremamente importante in caso di patologie croniche. A sostegno di tali asserzioni la letteratura internazionale conferma il valore anche economico del nutraceutico per i Sistemi Sanitari come strumento di prevenzione [215, 216].

La nutraceutica nella disbiosi intestinale: prevenzione delle malattie cardiovascolari

Recenti studi hanno evidenziato come squilibri a livello del microbiota intestinale possano incidere significativamente sullo stato di salute ed essere associati alla presenza di patologie cardiovascolari e metaboliche sistemiche [217].

Sulla base di questi presupposti l'impiego dei prebiotici, in quanto in grado di modulare la microflora intestinale, è stato individuato come uno strumento di prevenzione delle malattie cardiovascolari [218]. In ambito cardiovascolare e metabolico, risulta che i probiotici possano intervenire in modo favorevole agendo su: ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo 2, obesità. Le dislipidemie costituiscono i più diffusi fattori di rischio cardiovascolare in Italia, infatti un anziano su tre è ipertrigliceridico e valori non ottimali di colesterolo LDL riguardano oltre il 50% degli uomini e delle donne in età adulta [219, 220].

La precoce diagnosi di ipercolesterolemia, il corretto trattamento e il mantenimento di valori ottimali giocano un ruolo importante nella prevenzione di insorgenza delle malattie cardiovascolari. La prevenzione deve essere promossa a livello della popolazione generale incoraggiando l'adozione di uno stile di vita sano e a livello individuale, vale a dire in quei soggetti con un rischio cardiovascolare moderato-alto, correggendo sia gli stili di vita poco salutari (es. inappropriata alimentazione, inattività fisica, fumo) che i fattori di rischio. Secondo le linee guida [221], infatti, l'eliminazione dei comportamenti che mettono a rischio la salute consentirebbe di prevenire almeno l'80% delle malattie cardiovascolari comportando benefici importanti sullo stato di salute della popolazione e sul risparmio di risorse sanitarie. Nel caso del fattore di rischio ipercolesterolemia, è ormai noto che la riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL si accompagna ad una riduzione del rischio cardiovascolare ed i risultati di studi epidemiologici, nonché di trial randomizzati condotti con statine con endpoint clinici e angiografici, hanno confermato che la riduzione del C-LDL deve costituire l'obiettivo primario nella prevenzione delle

MCV. Nelle metanalisi di numerosi studi con statine è stata evidenziata una riduzione dose-dipendente del rischio relativo di eventi CV al decrescere dei livelli di C-LDL. Ad ogni decremento dei livelli di C-LDL di 1.0 mmol/l (38.6 mg/dl) corrisponde una riduzione della mortalità CV e del rischio di IM non fatale del 20-25%.

Facendo riferimento ad un report del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) è stato stimato che l'attuazione nel Regno Unito di un programma nazionale volto a ridurre dell'1% il rischio CV nella popolazione consentirebbe di prevenire 25.000 casi di CVD con un risparmio di 40 milioni di euro all'anno.

La riduzione di C-LDL di 1.0 mmol/l è raggiungibile mediante il miglioramento dello stile di vita in associazione all'impiego di prodotti nutraceutici ad azione ipolipemizzante [222]. Inoltre, è stato stimato che a ogni riduzione del 1% del livello di C-LDL corrisponde una diminuzione del rischio relativo di malattia cardiovascolare maggiore del 1% [223, 224].

Nutraceutici nella terapia ipocolesterolemizzante: popolazione target

La prescrizione dei farmaci ipocolesterolemizzanti avviene sulla base del rischio cardiovascolare globale del paziente e al target di C-LDL desiderabile. [225]. Il posizionamento dei nutraceutici nella gestione del paziente è correlato al rispetto delle linee guida di trattamento vigenti fondate sulla stratificazione dei pazienti in base al grado di rischio CV. Per la valutazione di quest'ultimo è raccomandato a livello internazionale il sistema SCORE, che consente di stimare il rischio a 10 anni di un primo evento fatale conoscendo il valore di sei fattori: sesso, diabete, abitudine al fumo, età, pressione arteriosa sistolica e colesterole-

mia. Altri sistemi per la stima del rischio validati a livello locale costituiscono delle utili alternative alla carta SCORE: in Italia sono disponibili le carte e il sistema a punteggio CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità. La prevenzione delle CVD a livello individuale deve essere adattata al rischio CV globale di ciascun soggetto: più è elevato, più intensi devono essere gli interventi. La valutazione del grado di rischio del paziente è inoltre alla base dei meccanismi di rimborso dei farmaci con l'obiettivo di perseguire l'appropriatezza prescrittiva. In Italia la rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti è regolata dalla nota 13 AIFA che esclude la rimborsabilità dei farmaci per valori di rischio basso al di sotto dell'1% SCORE [226].

I prodotti nutraceutici hanno quindi una possibile applicazione in quei pazienti i cui valori di rischio CV globale non sono tali da consentire la prescrizione di farmaci ad azione ipolipemizzante.

Se il trattamento con statine, farmaco di prima linea secondo linee guida ESC, trova il principale impiego a livello dell'alto rischio cardiovascolare e della prevenzione secondaria di eventi, i nutraceutici possono collocarsi nello strato di popolazione a basso rischio e borderline che risulta scoperto da trattamento e nei pazienti a rischio da moderato ad alto che non tollerano o rifiutano il trattamento con farmaci di prima linea.

In **Tabella 7** viene definita la popolazione target dei nutraceutici per il supporto al trattamento ipocolesterolemizzante, come riportato nel "Documento di aggiornamento multidisciplinare: nuove evidenze e ruolo del microbiota intestinale" [227].

Un'ulteriore possibilità di impiego, ove clinicamente sensato, è quella in add-in alla terapia ipocolesterolemizzante classica, in cui i nutraceutici, quando abbia-

no meccanismi di azione differenti, possono essere usati, ricorrendo a una personalizzazione della terapia. In tal senso, la supplementazione con probiotici (al pari di altri nutraceutici quali la berberina, il carciofo, i derivati della soia e del lupino, la luteolina, i fitosteroli e fitostanoli) presenta un razionale d'associazione con qualsiasi terapia farmacologica ipolipemizzante.

Altri supplementi invece come il riso rosso fermentato (titolato in monacolina K) possono essere associati a fibrati, ezetimibe, resine a scambio ionico e anticorpi anti PCSK9, ma non alle statine per via del medesimo meccanismo d'azione [228].

Malattie cardiovascolari e ipercolesterolemia: burden of disease in Italia

Malattie cardiovascolari

Il burden of disease delle malattie cardiovascolari (CVD) è significativo in Italia come in Europa; complessivamente si stima che il costo delle malattie cardiovascolari in Europa superi i € 196 miliardi l'anno. Di questi, il 54% è associato a costi diretti sanitari sostenuti dai SSN, il 24% sono rappresentati da costi indiretti associati alla perdita di produttività dei pazienti ed il 22% sostenuti dalle famiglie in termini di informal care. In Italia i costi diretti delle malattie cardiovascolari per il SSN sono di circa 16 miliardi di

POPOLAZIONE TARGET DEI NUTRACEUTICI PER IL SUPPORTO AL TRATTAMENTO IPOCOLESTEROLEMIZZANTE

Grado di rischio	Valore valutazione del rischio	Caratteristiche dei soggetti
Basso	0-1% secondo la nota 13-ESC	Soggetti per i quali non è prevista la rimborsabilità per le statine-ezetimibe
Basso-moderato	<20% secondo ISS-Cuore	Soggetti per i quali non è presente un'indicazione all'uso delle statine-ezetimibe, ma che (oltre a modifiche dello stile di vita) desiderano/ richiedono un intervento aggiuntivo farmacologico e/o "naturale" per ridurre i livelli di colesterolo ed il rischio cardiovascolare
Medio-moderato	2-5% secondo ESC nota 13	Soggetti già in trattamento con una statina e/o ezetimibe (rimborsabili da SSN secondo la nota 13) ma non a target per il C-LDL nonostante una dose massima e tollerata
Alto	>5% per ESC; ≥20% per ISS-Cuore	Soggetti già in trattamento con una statina e/o ezetimibe ma non a target per il C-LDL nonostante una dose massima e tollerata
Qualsiasi grado di rischio		Soggetti che necessitano di terapia con statine, ma che non le tollerano e/o non le vogliono assumere

Tab. 7

euro all'anno, ai quali vanno aggiunti circa 5 miliardi in termini di costi indiretti calcolati principalmente come perdita di produttività. Dati ISTAT 2012 confermano che le malattie CV (ad es. infarto acuto del miocardio, ictus e vascolopatia periferica) sono al primo posto fra le cause di morte in Italia. In particolare, è stato stimato che ogni anno si verificano 75.098 decessi attribuibili a cause CV e che tale numero corrisponde a più del 12% di tutte le morti [229].

A livello nazionale, il rapporto SDO 2014 sui ricoveri ospedalieri ha mostrato che le ospedalizzazioni di qualsiasi tipo (acuti, DH e lungodegenza) per malattie CV (cardiopatía ischemica, sindrome coronarica acuta, ictus cerebrale, arteriopatie multi-direttuali, scompenso cardiaco) rappresentano il 12% di tutti i ricoveri, il 13,3% di tutte le giornate

di degenza e il 17,3% della remunerazione teorica, ovvero un costo per il SSN di circa 5 miliardi di euro/anno [230,231].

Sempre con riferimento alle malattie CV, un recente studio ha calcolato che nel totale delle prestazioni erogate dall'INPS per gruppi di patologie dal 2001 al 2015, le malattie cardiocircolatorie rappresentano il 21% del totale. Gli assegni di invalidità erogati dall'INPS (2001-2015) per tale patologie sono pari a più di 400.000. Lo studio ha stimato oltre € 750 milioni di costi sostenuti dall'INPS per le malattie CV con un andamento che appare in aumento [232,233].

Dato l'importante impatto economico della patologia, la prevenzione dei fattori di rischio gioca un ruolo fondamentale sul controllo dei costi generati dalla malattia.

Prevalenza dell'ipercolesterolemia in Italia secondo lo studio CORE

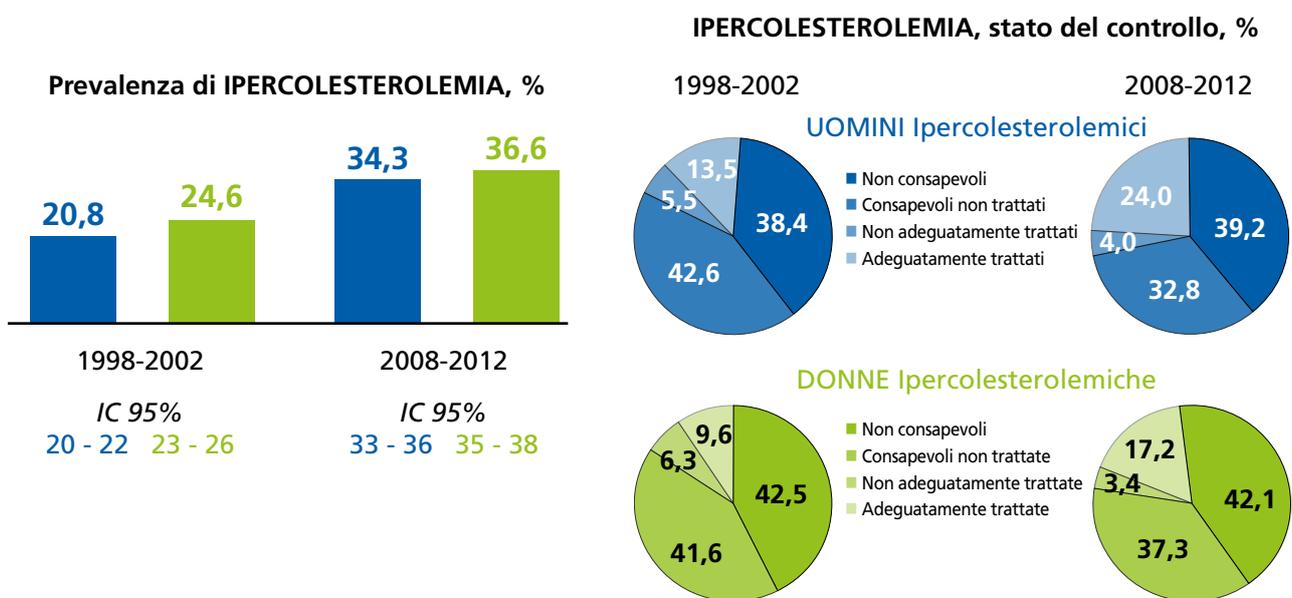


Fig. 7

Fonte: studio CORE

Ipercolesterolemia

In Italia, secondo lo studio CORE, l'ipercolesterolemia che risulta essere uno dei principali fattori di rischio di insorgenza delle malattie cardiovascolari, è aumentata tra il 1998-2002 e il 2008-2012 interessando oltre il 35% della popolazione con età compresa tra 35-74 anni, ovvero circa 11,3 milioni di persone. Confrontando i dati tra i due periodi di osservazione è emerso un andamento dell'ipercolesterolemia, presente nell'ultima rilevazione nel 34% degli uomini (di cui il 39% non ne è consapevole) e nel 37% delle donne (di cui il 42% non ne è consapevole), in sensibile aumento rispetto ai 10 anni precedenti (21% negli uomini e 25% nelle donne). L'analisi ha messo in evidenza che la maggiore diffusione di fattori di rischio e le maggiori prevalenze di alto rischio riguardano le persone con più basso livello socio-economico (**Figura 7**).

È inoltre emerso che lo stato del controllo dell'ipercolesterolemia è ben lungi dall'essere adeguato: circa il 40% delle persone affette da ipercolesterolemia non è consapevole (~ 4,6 milioni); quelli trattati adeguatamente sono solo il 24% degli uomini e il 17% delle donne (~2,3 milioni di persone in totale) [234]. Da uno studio nella regione Marche emerge complessivamente un burden dell'ipercolesterolemia sul SSN che comporta una spesa annua di € 1,14 miliardi di euro [235]. Tale importo è stato calcolato considerando le ospedalizzazioni, le terapie farmacologiche e le prestazioni specialistiche. Le ospedalizzazioni rappresentano la maggiore voce di costo seguita dalla farmaceutica.

La principale terapia è risultata essere la terapia ipolipemizzante con statine definite come la terapia di prima linea nelle Linee Guida ESC/EAS 2016 [236].

Analizzando i costi medi per soggetto, si evidenzia

che tutte le voci di spesa risultano più alte per i soggetti che nel corso dell'anno sviluppano un evento cerebro/cardiovascolare; in particolare, il costo medio per le ospedalizzazioni è più del doppio a causa del forte impatto in termini economici del ricovero per cause cerebro/cardiovascolari. Il costo medio annuo per singolo soggetto ipercolesterolemico è stimato pari a € 6.100, ma varia da € 3.400 in assenza di eventi cerebro/cardiovascolari a € 8.800 in caso di evento [237]. Nel caso di soggetti ad elevato rischio CV, la riduzione della colesterolemia mediante terapia con statine e un miglior controllo dei valori pressori si rivelano entrambi interventi costo-efficaci.

Le statine (inibitori delle CoA reduttasi) come monocomposti o in associazione (€ 13,3 pro capite) continuano ad essere ai primi posti in termini di spesa. Nell'ambito della categoria delle statine, rosuvastatina, atorvastatina e simvastatina da sola e in associazione con ezetimibe compaiono fra i primi trenta principi attivi sia per spesa che per volume dei consumi [238]. Nonostante la prescrizione diffusa di terapie ipolipemizzanti altamente efficaci (come gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, o statine), gran parte della popolazione ha livelli di colesterolo LDL più elevati rispetto ai target consigliati. Il fallimento nel raggiungimento del target lipidico è stato attribuito a una varietà di cause, ma forse la più rilevante è rappresentata dalla scarsa aderenza al trattamento con ripercussioni in termini sia clinici che economici [221, 239, 240].

Aderenza al trattamento ipolipemizzante

Nonostante la comprovata efficacia degli inibitori delle HMG-CoA reduttasi nel conseguire il raggiungimento del target terapeutico, il controllo della patologia risulta subottimale in Italia. Nei soggetti ad alto rischio e nei pazienti con CVD si riscontra una bassa

aderenza alla terapia, con conseguente peggioramento degli esiti ed incremento dei costi sanitari.

Ad 1 mese di distanza da un IMA (infarto miocardico acuto), il 25-30% dei pazienti interrompe l'assunzione di almeno uno dei farmaci prescritti, con una progressiva riduzione dell'aderenza alla terapia nel tempo. A distanza di 1 anno, solamente il 50% dei pazienti dichiara di assumere regolarmente statine, betabloccanti o antipertensivi [221].

A testimonianza dei potenziali benefici economici ottenibili per il SSN in conseguenza al miglior grado di aderenza, uno studio di Mennini ha dimostrato come, all'interno di una analisi su 5 Paesi Europei, una adeguata aderenza alla terapia si associa a un miglioramento dello stato di salute dei pazienti e può far risparmiare risorse al sistema sanitario. Infatti, in una proiezione a 10 anni è stato calcolato che il raggiungimento di un livello di aderenza alla terapia del 70% in Italia (contro il solo 40-41% attualmente registrato nel nostro paese), determinerebbe un risparmio pari a circa 100 milioni di euro. Il tutto ovviamente accompagnato da un miglioramento dello stato di salute dei pazienti. Mennini et al. ha dimostrato quindi che una migliore adesione alle terapie per coloro che sono in trattamento, unita ad una più efficace prevenzione, è in grado di ridurre la spesa pubblica. [241]. La scarsa aderenza alle prescrizioni del medico è la principale causa di non efficacia delle terapie farmacologiche ed è associata a un aumento degli interventi di assistenza sanitaria, della morbilità e della mortalità, rappresentando un danno sia per i pazienti che per il sistema sanitario e per la società. Maggior aderenza significa infatti minor rischio di ospedalizzazione, minori complicanze associate alla malattia, maggiore sicurezza ed efficacia dei trattamenti e riduzione dei costi per le terapie [242].

Vi sono diverse cause di non aderenza al trattamento ipolipemizzante direttamente correlate al paziente. Queste comprendono: dimenticanza, atteggiamento negativo verso i farmaci, frustrazione nata da una scarsa risposta al trattamento e credenze preconcepite in materia di salute e farmaci. Inoltre, la mancata comprensione del rapporto costo-beneficio di un farmaco prescritto, la scarsa conoscenza dei benefici del trattamento e la paura di eventi avversi da farmaci possono contribuire ad ostacolare una corretta assunzione del trattamento [243].

Il tasso di adeguata aderenza si riduce ancor di più nell'ambito della prevenzione primaria o in condizioni croniche che determinano trattamenti molto protratti o perenni come l'ipertensione arteriosa o la dislipidemia [244 - 247]. Secondo uno studio di Petrelli et al. il ruolo delle statine nella prevenzione secondaria degli eventi CV e la loro costo-efficacia sono chiaramente accettati [248], mentre sono diversi e in continua evoluzione i pareri riguardo l'indicazione all'uso di questi farmaci nella prevenzione primaria.

La prevenzione primaria di CVD è probabilmente più costosa perché il rischio globale cardiovascolare di un individuo è di solito inferiore rispetto a quello di individui trattati in prevenzione secondaria.

I risultati di queste analisi mostrano che gli ICER migliorano all'aumentare del rischio CV globale e il trattamento con statine non sembra essere costo-efficace per la prevenzione primaria in popolazioni a basso rischio, nonostante il minor costo delle statine generiche. Alla luce di quanto emerso, in considerazione della bassa aderenza in prevenzione primaria e in assenza di un marcato vantaggio economico nella popolazione a basso rischio, risulta necessario individuare soluzioni terapeutiche alternative all'uso delle statine. È in questo target di popolazione che i nutraceutici

possono giocare un ruolo importante nel controllo della patologia.

Analisi di nutraeconomia

Come emerso nel corso del presente documento di consenso, elevati valori di colesterolo LDL innalzano la probabilità di accadimento di eventi avversi cardiovascolari. La riduzione dei livelli di colesterolo risulta pertanto un intervento terapeutico fondamentale per contrastare il rischio cardiovascolare. Le evidenze scientifiche indicano che la riduzione del rischio di incorrere in eventi cardiovascolari è proporzionale alla diminuzione dei livelli di colesterolo LDL. Visto il decremento dei valori ematici del colesterolo a seguito dell'utilizzo dei prodotti nutraceutici e la conseguenza positiva rappresentata dal calo degli eventi avversi cardiovascolari, si è deciso di effettuare un'analisi di nutraeconomia per verificare il potenziale risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale (SNN) italiano ottenibile a seguito dell'uso dei prodotti nutraceutici nell'ipercolesterolemia.

È stata quindi individuata la popolazione target dell'analisi facendo riferimento allo studio di Poli et al. (2012) [249], che si pone come proiezione del panorama italiano attuale. Lo studio considera la popolazione italiana compresa tra i 40 e i 79 anni che, come da dato ISTAT 2017, risulta essere in Italia pari a 31.735.426 abitanti [250].

Sempre secondo Poli et al. la popolazione di riferimento del presente documento di consenso, e quindi a basso rischio cardiovascolare, classificata come non necessitante di assumere statine, è pari al 13,4% della popolazione e quindi pari a 4.252.547.

Come da linee guida europee del 2016 [221] ad ogni 1,0 mmol/L di riduzione dei valori di LDL-C, equivalente a 38 mg/dL, è associata una corrispondente ri-

duzione del 20-25% di eventi cardiovascolari.

Nella prima parte del presente documento è stata riportata una recente metanalisi condotta da Wang et al. (2018) di 32 RCTs (1971 partecipanti) in cui si evidenzia una riduzione statisticamente significativa dei livelli medi di colesterolo totale di -13,27 mg/dL conseguentemente all'uso dei prodotti nutraceutici [251].

Pertanto, attraverso un'equazione in cui è stato usato un dato medio di riduzione di eventi avversi CV pari a 22,5% per ogni mmol/L di diminuzione di LDL [221], è stato determinato che mediante l'uso dei probiotici, i quali permettono di ridurre di 13,27 mg/dL i valori di colesterolo totale, si otterrebbe una riduzione del 7,85% del rischio degli eventi cardiovascolari nei soggetti affetti da ipercolesterolemia.

Secondo le carte del rischio cardiovascolare la popolazione ipercolesterolemica a basso rischio risulta avere una percentuale di accadimento di eventi avversi cardiovascolari del 10% in 10 anni (carte del rischio del progetto CUORE dell'Istituto Superiore della Sani-

VALORIZZAZIONE PRINCIPALI EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI

Evento Avverso CV	DRG	Costo EA
Infarto	122	€ 3.377
Aterosclerosi	133	€ 990
Ictus	559	€ 6.073
Media		€ 3.480

Tab. 8

tà (<http://www.cuore.iss.it>) [252] rispetto al tasso totale di accadimento che presenta la popolazione totale soggetta ad ipercolesterolemia.

Ciò implica che, nell'ipotesi in cui la popolazione target assuma nutraceutici, la possibilità di accadimento di eventi avversi venga ridotta del 7,85% passando quindi dal 10% al 9,22% in 10 anni.

In **Tabella 8** è mostrata la valorizzazione dei principali eventi cardiovascolari: infarto, aterosclerosi, ictus. A partire dal valore di DRG [253] di ciascun evento è stato calcolato il costo medio degli eventi avversi che è risultato essere pari a € 3.480.

È stato possibile quindi calcolare il costo ipotetico, a carico del Sistema Sanitario Nazionale, relativo agli eventi avversi nella popolazione target (N=4.252.547). Nel caso in cui i pazienti in esame non assumano prodotti nutraceutici (rischio di EA CV pari al 10% in 10 anni), il costo totale è risultato pari a € 1.479.886.356. Nell'ipotesi in cui la popolazione target assuma invece nutraceutici (rischio di EA CV pari al 9,22% in

10 anni) si otterrebbe un costo totale, a carico del SSN, per gli eventi avversi cardiovascolari pari a € 1.363.715.277. Il risparmio che si genererebbe per il Sistema Sanitario Nazionale nell'arco temporale di 10 anni sarebbe circa di 116 milioni di euro; che si tradurrebbe pertanto in un risparmio annuo di circa 11,6 milioni di euro (**Tabella 9**).

La strategia preventiva, oltre ad essere sostenibile, risulta perciò in grado di generare un risparmio che permetterebbe una più efficiente allocazione delle risorse sanitarie in Italia. Le politiche di prevenzione possono offrire una valida strategia, in alternativa a una costosa, spesso tardiva, cura degli individui.

Come emerso dalla presente analisi l'utilizzo di prodotti nutraceutici consentirebbe un significativo risparmio di risorse altrimenti impiegabili [254].

A maggior puntualizzazione di quanto sopra riportato andrebbe inoltre aggiunto il costo evitato da parte del SSN per la dispensazione di statine in pazienti non appropriati.

Considerazioni finali

Sulla base delle considerazioni svolte e dei dati descritti è emerso come l'impiego dei nutraceutici associati a uno stile di vita sano e ad una corretta alimentazione, agendo positivamente sui principali fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, contribuisca a prevenirne l'insorgenza.

Nel considerare l'impiego del nutraceutico bisogna valutare le caratteristiche dei diversi soggetti, le differenti tipologie di nutraceutici e il target di cura. Focalizzando l'attenzione sulle dislipidemie abbiamo a che fare con una patologia diffusa e con un importante impatto sociale ed economico legato al controllo non ottimale e a numerose comorbidità. È quindi fondamentale l'aspetto della prevenzione,

COSTO TOTALE EVENTI AVVERSI CARDIOVASCOLARI

	Rischio	Costo totale EA
Popolazione che non assume nutraceutici	10%	€ 1.479.886.356
Popolazione che assume nutraceutici	9,22%	€ 1.363.715.277
Risparmio		€ 116.171.079

Tab. 9

che può essere effettuata a più livelli e con diverse strategie. Una di queste consiste nel ricorso ai nutraceutici. È possibile individuare diversi campi di impiego di tali prodotti: prevenzione nutraceutica nel soggetto sano, prevenzione in soggetti a rischio in cui non possono essere usati i farmaci di prima linea e supporto nutraceutico al trattamento farmacologico nel paziente (add-on-therapy) ove si impieghino farmaci e nutraceutici con azioni sinergiche. Nello specifico, sulla base dei risultati ottenuti dagli studi clinici sui nutraceutici/probiotici sui livelli di colesterolemia, si può affermare che l'utilizzo di questi prodotti può trovare indicazione in 3 gruppi principali di individui:

- persone con ipercolesterolemia moderata e basso rischio cardiovascolare
- pazienti intolleranti alle statine
- pazienti con ipercolesterolemia "difficile" da trattare, in aggiunta al trattamento con farmaci (add-on therapy) che abbiano meccanismi d'azione sinergici. Presentandosi come ulteriore strumento di controllo della patologia, il nutraceutico offre opportunità alternative di gestione del paziente in grado anche di ridurre i costi per il sistema sanitario.

Investire in un programma nutraceutico, non significa solo prevenzione, ma fare una scelta di lungo periodo in grado di generare risparmi futuri in termini di ospedalizzazione, farmaci, assistenza infermieristica, visite di controllo. Inoltre, nei pazienti con basso rischio cardiovascolare, i nutraceutici, offrendo una soluzione di trattamento alternativa all'uso dei farmaci ipolipemizzanti, rimborsati per questi soggetti, permettono di favorire il controllo della patologia e di evitare i costi degli eventi avversi farmaco-correlati, che come emerso sarebbe pari a 11,6 milioni di euro all'anno.

I nutraceutici possono intervenire positivamente anche sul problema della scarsa aderenza al farmaco, in quanto non essendo percepiti dal paziente come tali sono assunti più facilmente.

Vi sono alcune questioni aperte da considerare, in particolare il risparmio che si otterrebbe per il SSN a seguito dell'utilizzo dei nutraceutici risulta essere a carico del cittadino, per cui sarebbe opportuno valutarne la rimborsabilità futura a fronte dei benefici ad esempio per i pazienti a maggior rischio CV aventi diritto al rimborso delle statine, ma non rispondenti/tolleranti al trattamento che grazie al nutraceutico raggiungerebbero il controllo della malattia. In secondo luogo, è necessario favorire la conoscenza dei prodotti nutraceutici soprattutto nei confronti dei medici di medicina generale, al fine di indirizzare l'uso sul paziente corretto con la giusta consapevolezza degli effetti positivi e delle possibili interazioni con alimenti o farmaci.

Indubbiamente se l'impiego, l'esperienza "clinica", la qualità dei nutraceutici, il livello di ricerca e di informazione scientifica andranno di pari passo, nel futuro saranno sempre più necessarie valutazioni anche di tipo "nutraeconomico", analizzando l'impatto in termini di costo-beneficio, di rischio-beneficio, di qualità della vita (QoL) e di possibile risparmio a carico di Regioni e SSN in funzione di quanto ottenuto nell'impiego in prevenzione o in trattamento di supporto, laddove possibile.

Definendo i criteri e gli end point per la nutraeconomia e per gli studi a carattere nutraeconomico sarebbe possibile valutare meglio l'impatto economico della nutraceutica sulle politiche sanitarie e sui modelli organizzativi riguardanti la salute nel suo complesso fornendo un elemento utile a meglio inquadrare, definire e valorizzare il "ruolo nutraceutico" [255, 256].

Key messages (Nutraeconomia)

L'importanza del prodotto nutraceutico si evidenzia proprio parlando di costi sanitari in relazione al tipo di patologia. In particolare, per le patologie legate all'aumento dell'aspettativa di vita per le quali i prodotti nutraceutici si sono dimostrati essere clinicamente efficaci.

Nelle metanalisi di numerosi studi con statine è stata evidenziata una riduzione dose-dipendente del rischio relativo di eventi CV al decrescere dei livelli di C-LDL. Ad ogni decremento dei livelli di C-LDL di 1.0 mmol/l (38.6 mg/dl) corrisponde una riduzione della mortalità CV e del rischio di IM non fatale del 20-25%.

Il burden of disease delle malattie cardiovascolari (CVD) è significativo in Italia come in Europa; complessivamente si stima che il costo delle malattie cardiovascolari in Europa superi i € 196 miliardi l'anno. In Italia i costi diretti delle malattie cardiovascolari per il SSN sono di circa 16 miliardi di euro all'anno, ai quali vanno aggiunti circa 5 miliardi in termini di costi indiretti calcolati principalmente come perdita di produttività.

Uno studio di nutraeconomia ha valutato l'ipotesi in cui la popolazione target del presente documento assuma nutraceutici (rischio di EA - CV pari al 9,22% in 10 anni), il risultato che è emerso è un costo totale, a carico del SSN, per gli eventi avversi cardiovascolari pari a € 1.363.715.277.

Il risparmio che si generebbe per il Sistema Sanitario Nazionale nell'arco temporale di 10 anni sarebbe circa di 116 milioni di euro; esso si tradurrebbe pertanto in un risparmio annuo di circa 11,6 milioni di euro.

Presentandosi come ulteriore strumento di controllo della patologia, il nutraceutico offre opportunità alternative di gestione del paziente in grado anche di ridurre i costi per il sistema sanitario. Inoltre, nei pazienti con basso rischio cardiovascolare, i nutraceutici, offrendo una soluzione di trattamento alternativa all'uso dei farmaci ipolipemizzanti, rimborsati per questi soggetti, permettono di favorire il controllo della patologia e di evitare i costi degli eventi avversi farmaco-correlati.

Conclusioni

Claudio Borghi

*UO Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università di Bologna*

Il documento che abbiamo ora nelle nostre mani rappresenta sicuramente una delle espressioni più avanzate ed aggiornate dell'universo che ruota intorno all'insieme di evidenze che correlano il ruolo del microbiota intestinale con quello delle malattie cardiovascolari portando in primo piano non solo il complesso mondo delle evidenze, ma aprendo una finestra importante sulle possibili soluzioni ivi comprese quelle che riguardano la sostenibilità economica di una logica di modulazione del microbiota attraverso l'impiego di probiotici.

La natura particolare dell'approccio, solo parzialmente sovrapponibile a quello della terapia e prevenzione tradizionale, non è stata un ostacolo nella stesura di un documento obiettivamente attuale nel quale la

componente fisiopatologica si integra con quella biochimica e terapeutica nel produrre un risultato finale che dà costrutto alle conclusioni in ambito economico. Sicuramente ci sono margini ulteriori per approfondire la materia ed acquisire nuove evidenze che rendano ancora più solidi i concetti descritti, ma la novità della tematica e le sue potenzialità in termini di impatto sulla prevenzione cardiovascolare rappresentano indubbiamente una garanzia di sviluppo futuro in un settore nel quale fino ad oggi "the earlier is better" ha sempre rappresentato un concetto applicato alla strategia di correzione della malattia conclamata e che da oggi potrebbe invece volere dire che c'è spazio per agire quando ancora il confine tra fisiologia e patologia non è stato superato.

Abbreviazioni

AHA = American Heart Association

BMI = body mass index

BSH = idrolasi attiva sui sali biliari

CFU o UFC = unità formanti colonia

CHD = malattia coronarica

CV = cardiovascolari

CVD = malattie cardiovascolari

FMT = trapianto del microbiota fecale

FPG = glicemia a digiuno

Gamma-GGT = gamma glutamiltransferasi

GLP = glucagon-like peptide-1

HbA1c = emoglobina glicata

HDL-C = colesterolo HDL

hs-CRP = proteina C reattiva ad alta sensibilità

IC = insufficienza cardiaca (N.B: nei dati tra parentesi indica gli intervalli di confidenza)

ICER = Incremental Cost-Effectiveness Ratio

LDL-C = colesterolo LDL

LPS = lipopolisaccaride

LVEF = frazione d'eiezione ventricolare sinistra

NAFLD = steatosi epatica non alcolica

NASH = steatoepatite non alcolica

NO = ossido nitrico

NPC1L1 = trasportatore Niemann-Pick C1-like 1

NYHA = New York Heart Association

PAD = pressione arteriosa diastolica

PAS = pressione arteriosa sistolica

RCT = studio clinico randomizzato

SSN = Sistema Sanitario Nazionale

T2D = diabete mellito di tipo 2

TC = colesterolo totale

TG = trigliceridi

TMAO = trimetil-amina-N-ossido

TNF-alfa = fattore di necrosi tumorale alfa

Legenda

Burden of disease = Impatto globale delle patologie, si intende una valutazione dell'effetto che patologie, infortuni e fattori di rischio hanno sulla popolazione mondiale, confrontandone anche l'andamento in differenti ambiti geografici e sociali.

Costi diretti = Risorse associate al trattamento e all'assistenza sanitaria quali: farmaci, visite mediche (medico di famiglia, specialista, pronto soccorso), terapie di supporto (riabilitazione, lungodegenza, psicoterapie, ecc.), esami di laboratorio, diagnostica strumentale, assistenza infermieristica domiciliare, ospedalizzazioni (ricoveri e day hospital).

DRG = Diagnosis-related group in italiano raggruppamento omogeneo di diagnosi (in acronimo ROD), è un sistema che permette di classificare tutti i pazienti dimessi da un ospedale (ricoverati in regime ordinario o day hospital) in gruppi omogenei per assorbimento di risorse impegnate (isorisorse).

EA = Eventi avversi. Evento inatteso correlato al processo assistenziale e che comporta un danno al paziente, non intenzionale e indesiderabile. Gli eventi avversi possono essere prevenibili o non prevenibili. Un evento avverso attribuibile ad errore è un evento avverso prevenibile.

Nutraeconomia = Disciplina omologa alla farmacoeconomia, che focalizza l'attenzione sui risparmi nei bilanci dei sistemi sanitari potenzialmente generabili da prodotti out of pocket, cioè la cui spesa al momento è completamente a carico di ogni singolo paziente.

QoL = La qualità della vita è la percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nella vita, nel contesto di una cultura e di un insieme di valori nei quali egli vive, anche in relazione ai propri obiettivi, aspettative e preoccupazioni.

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

- Borchers AT, Keen CL, Gerswin ME. The basis of structure/function claims of nutraceuticals. *Clin. Rev Allergy Immunol* 2016; 51: 370-82.
- Santini A, Novellino E. Nutraceuticals: beyond the diet before the drugs. *Curr. Bioact Compd* 2014; 10: 1-12.
- Ursini F, Visioli F. Prodotti di origine vegetale tra scienza e regolamentazione, *L'integratore Nutrizionale* 2017- 20 (3).
- Aronson JK. Defining nutraceuticals: neither nutrition nor pharmaceutical. *Br. J. Clin Pharmacol* 2017; 83: 8-19.
- Volpe G, Sotis G. Nutraceuticals definition and epidemiological rationale for their use in clinical practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015; 22: 199-201.
- Santini A, Novellino E. Nutraceuticals in hypercholesterolemia: an Overview. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 1450-63.
- Catapano A, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/ EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016.
- De Felice S. FIM Rationale and Proposed Guidelines for the Nutraceutical Research & Education Act – NREA. FIM's 10 th Nutraceutical Conference November 10-11, 2002. The Waldorf-Astoria, New York City, USA. <http://www.fimdefelice.org/archives/arc.researchact.html> (last accessed March 2017).
- Martina A. Il ruolo dei "Position Paper" e degli altri Documenti di Consenso in Nutraceutica. *Nutrition 4 Health*, 2018 (In Press).
- De Felice S. FIM Rationale and Proposed Guidelines for the Nutraceutical Research & Education Act – NREA. FIM's 10 th Nutraceutical Conference November 10-11, 2002. The Waldorf-Astoria, New York City, USA. <http://www.fimdefelice.org/archives/arc.researchact.html> (last accessed March 2017).
- Sung HL. Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on Inflammatory Bowel Diseases. *Intest Res* 2015; 13(1): 11-18.
- Suzuki T. Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70(4): 631-59.
- Gershon MD. The second Brain: a Ground breaking New Understanding of Nervous Disorders of The Stomach and Intestine. p 336. Ed. Harper Perennial, 1999.
- Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62 (6): 591-9.
- Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010, 4; 464 (7285): 59-65.
- Ley RE, Hamady N, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science* 2008; 320: 1647-51.

20. Proctor LM. The human microbiome project in 2011 and beyond. *Cell Host Microbe* 2011; 10: 287-91.
21. Dethlefsen L, Mc Fall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature* 2007; 449:811-8.
22. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312(5778): 1355-9.
23. Ecburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308: 1635-8.
24. Buccigrossi V, Nicasastro E, Guarino A. Functions of intestinal microflora in children. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29:31-8.
25. Ottma N, Smidt H, de Vos WM, et al. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2:104.
26. Arumugan M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-80.
27. Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J* 2010; 4: 232-41.
28. Zimmer J, Lange B, Frick JS, et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters human colonic faecal microbiota. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 53-60.
29. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, et al. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. *Adv Ther.* 2018 Mar 1.
30. Eom T, Kim YS, Choi CH, et al. Current understanding of microbiota- and dietary-therapies for treating inflammatory bowel disease. *J Microbiol.* 2018; 56(3):189-198.
31. Jiang C, Li G, Huang P, et al. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017; 58(1):1-15.
32. Engen PA, Dodiya HB, Naqib A, et al. The Potential Role of Gut-Derived Inflammation in Multiple System Atrophy. *J Parkinsons Dis.* 2017; 7(2): 331-346.
33. Van de Wiele T, Van Praet JT, Marzorati M, et al. How the microbiota shapes rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016; 12(7): 398-411.
34. Wallace MB, Vazquez-Roque M, Bojarski C, et al. Imaging the leaky gut. *Gastroenterology.* 2014; 147(5): 952-4.
35. Shivaji S. We are not alone: a case for the human microbiome in extra intestinal diseases. *Gut Pathog.* 2017; 7: 9-13.
36. Zuccotti GV. Probiotics in clinical practise: an overview. *J Int Med Res* 2008; 36 Suppl 1: 1A-53A.
37. Meneghin F. Probiotics and atopic dermatitis in children. *Pharmaceuticals* 2012; 5 (7): 727-744.
38. Thushara RM, Gangadaran S, Solati Z, et al. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food Func* 2016; 7 (2): 632-642.
39. Organisation WH. Cardiovascular diseases (CVDs) 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
40. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
41. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, et al. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Economic Forum; 2011 September. Report No.: 080911.
42. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Risk estimation and the prevention of cardiovascular

- disease. A national clinical guideline. February 2007. Report No. 97.
43. Sanz Y, Rastmanesh R, Agostoni C. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? *Pharmacol Res.* 2013;69(1):144–55.
 44. Ferrer M, Ruiz A, Lanza F, et al. Microbiota from the distal guts of lean and obese adolescents exhibit partial functional redundancy besides clear differences in community structure. *Environ Microbiol.* 2013;15(1):211–26.
 45. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, et al. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6). pii: E928.
 46. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2017;13(5):965-1005.
 47. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive Effects of Probiotics. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(4):26.
 48. Upadrasta A, Madempudi RS. Probiotics and blood pressure: current insights. *Integr Blood Press Control.* 2016;9:33-42.
 49. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC, et al. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol* 2015; 179: 348-50.
 50. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail.* 2014; 7(3): 491-9.
 51. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, et al. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6). pii: E928.
 52. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017;7:54.
 53. Crommen S, Simon MC. Microbial Regulation of Glucose Metabolism and Insulin Resistance. *Genes (Basel).* 2017;9(1). pii: E10.
 54. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive Effects of Probiotics. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(4):26.
 55. Thushara RM, Gangadaran S, Solati Z, et al. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food Funct.* 2016;7:632–42.
 56. Wong ND, Glovaci D, Wong K, et al. Global cardiovascular disease risk assessment in United States adults with diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9:146–52.
 57. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA.* 2017;317(2):165-182.
 58. Hedner T, Kjeldsen SE, Narkiewicz K. State of global health-hypertension burden and control. *Blood Press* 2012; 21 Suppl 1: 12.
 59. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484): 559-63.
 60. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334(6052): 105-8.
 61. de Brito Alves JL, de Sousa VP, Cavalcanti Neto MP, et al. New insights on the use of dietary polyphenols or probiotics for the management of arterial hypertension. *Front Physiol* 2016; 7: 448.
 62. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. *Circ Res* 2017; 120(2): 312.
 63. Aguilar A. Hypertension: Microbiota under pressure. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(1):3.

64. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive Effects of Probiotics. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(4):26.
65. Khalesi S, Sun J, Buys N, et al. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2014;64(4):897–903.
66. Ebel B, Lemetais G, Beney L, et al. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(2):175–189.
67. Xu P, Li M, Zhang J, et al. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children. *BMC Microbiol.* 2012;12:283.
68. Tanida M, Yamano T, Maeda K, et al. Effects of intraduodenal injection of *Lactobacillus johnsonii* La1 on renal sympathetic nerve activity and blood pressure in urethane anesthetized rats. *Neurosci Lett.* 2005;389:109–14.
69. Tanida M, Imanishi K, Akashi H, et al. Injection of *Lactobacillus casei* strain Shirota affects autonomic nerve activities in a tissue-specific manner, and regulates glucose and lipid metabolism in rats. *J Diabetes Investig.* 2014;5: 153–61.
70. Seppo L, Keröjoki O, Suomalainen T, et al. The effect of a *Lactobacillus helveticus* lbc-16 h fermented milk on hypertension: A pilot study on humans. *Milchwissenschaft.* 2002;57(3):124–127.
71. Mizushima S, Ohshige K, Watanabe J, et al. Randomized controlled trial of sour milk on blood pressure in borderline hypertensive men. *Am J Hypertens.* 2004;17(8):701–706.
72. Nakajima K, Hata Y, Osono Y, et al. Antihypertensive effect of extracts of *Lactobacillus casei* in patients with hypertension. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition.* 1995;18(3):181–187.
73. Inoue K, Shirai T, Ochiai H, et al. Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing [γ]-aminobutyric acid (gaba) in mild hypertensives. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(3):490–495.
74. Dong JY, Szeto IM, Makinen K, et al. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013;110(7):1188–1194.
75. Naruszewicz M, Johansson ML, Zapolska-Downar D, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(6):1249–1255.
76. Khalesi S, Sun J, Buys N, et al. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension.* 2014;64:897–903.
77. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2016;69(12):1167.
78. Nagatomo Y, Tang WH. Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail* 2015; 21(12): 973-80.
79. Cicero AFG, Colletti A. Nutraceuticals and Dietary Supplements to Improve Quality of Life and Outcomes in Heart Failure Patients. *Curr Pharm Des.* 2017;23(8):1265-1272.
80. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD, et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012; 157(1): 80-5.
81. Krack A, Sharma R, Figulla HR, et al. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(22): 2368-74.
82. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011; 472: 57-63.
83. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013; 19: 576-85.
84. Wilson TWH, Zeneng W, Yiyang F, et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Gener-

- ated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(18): 1908-14.
85. Shih DM, Wang Z, Lee R, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis. *J Lipid Res* 2015; 56(1): 22-37.
 86. Hartiala J, Bennett BJ, Tang WH, et al. Comparative genome-wide association studies in mice and humans for trimethylamine Noxide, a proatherogenic metabolite of choline and L-carnitine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(6): 1307-13.
 87. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC, et al. Probiotic therapy with *Saccharomyces boulardii* for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Cardiol* 2015; 179: 348-50.
 88. Gan XT, Ettinger G, Huang CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ Heart Fail* 2014; 7(3): 491-9.
 89. Ford ES, Li C, Pearson WS, et al. Trends in hypercholesterolemia, treatment and control among United States adults. *Int J Cardiol.*2010;140:226–235.
 90. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133:e38–e360.
 91. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective metaanalysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.*2005;366:1267–1278.
 92. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol.* 2016;74:213–223. 12.
 93. Fu J, Bonder MJ, Cenit MC, et al. The gut microbiome contributes to a substantial proportion of the variation in blood lipids. *Circ Res* 2015; 117(9): 817-2
 94. Choi SB, Lew LC, Yeo SK, et al. Probiotics and the BSH related cholesterol lowering mechanism: a Jekyll and Hyde scenario. *Crit Rev Biotechnol.* 2014 Feb 27 [Epub ahead of print].
 95. Ebel B, Lemetais G, Beney L, et al. Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(2):17589.
 96. Kumar M, Nagpal R, Kumar R, et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diab Res.* 2012:902-917.
 97. Mistry P. Natural cholesterol-lowering products: focus on probiotics. *Br J Community Nurs.* 2014;19(S11):S14-8.
 98. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. *J Intern Med* 2010; 268(4): 320-8.
 99. Repa JJ, Mangelsdorf DJ. The liver X receptor gene team: potential new players in atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8(11): 1243-8.
 100. Jung SP, Lee KM, Kang JH, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Korean J Fam Med.* 2013;34:80–9
 101. Jing S, Nicholas B. Effects of probiotics consumption on lowering lipids and CVD risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2015;47:430–40.
 102. Cho YA, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2015;94:e1714.
 103. Shimizu M, Hashiguchi M, Shiga T, et al. Meta-analysis: effects of probiotic supplementation on lipid profiles in normal to mildly hypercholesterolemic individuals. *PLoS ONE* 2015;10:e139795.
 104. Wang L, Guo MJ, Gao Q, et al. The effects of pro-

- biotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9679.
105. He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e9166.
 106. Wu Y, Zhang Q, Ren Y, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178868.
 107. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev*. 2017;75(9):731-767.
 108. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J. Clin. Investig.* 2011, 121, 2126–2132.
 109. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol. Med.* 2008, 14, 222–231.
 110. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011, 378, 31–40.
 111. Federation, I.D. *IDF Diabetes Atlas, 6th ed.*; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2013; Available online: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
 112. Cani PD. Metabolism in 2013: the gut microbiota manages host metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:74–6.
 113. Lyra A, Lahtinen S, Tiihonen K, et al. Intestinal microbiota and overweight. *Benef Microbes* 2010;1:407–21.
 114. Franks I. Obesity: new light shed on obesity-associated gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:537.
 115. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489:242–9.
 116. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006, 444, 1027–1031.
 117. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 15718–15723.
 118. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006, 444, 1022–1023.
 119. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009, 457, 480–484.
 120. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012; 143, 913–916.
 121. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2013;34:39–58.
 122. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, et al. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:639–40.
 123. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, et al. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2017 Oct 18.
 124. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2013;110:1696–703.
 125. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*. 2014;111:1507–19.

126. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2013;110:1696–703.
127. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr.* 2014;111:1507–19.
128. Park S, Bae JH. Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res.* 2015;35(7):566-75.
129. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci.* 2017;7:54.
130. Crommen S, Simon MC. Microbial Regulation of Glucose Metabolism and Insulin Resistance. *Genes (Basel).* 2017;9(1).
131. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012, 143, 913–916.
132. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in european women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013, 498, 99–103.
133. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012, 490, 55–60.
134. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in european women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013, 498, 99–103.
135. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.* 2017, 23, 850–858.
136. Crommen S, Simon MC. Microbial Regulation of Glucose Metabolism and Insulin Resistance. *Genes (Basel).* 2017;9(1).
137. Sanz Y, Rastmanesh R, Agostoni C. Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we? *Pharmacol Res.* 2013;69(1):144–55.
138. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012;28(5):539–43.
139. Yao K, Zeng L, He Q, et al. Effect of Probiotics on Glucose and Lipid Metabolism in Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials. *Med Sci Monit.* 2017;23:3044-3053.
140. Hu YM, Zhou F, Yuan Y, et al. Effects of probiotics supplement in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *Med Clin (Barc).* 2017;148(8):362-370.
141. Firouzi S, Majid HA, Ismail A et al. Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2017;1535–1550.
142. Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasseri M, et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran. J. Public Health* 2015, 44, 228–237.
143. Mohamadshahi M, Veissi M, Haidari F, et al. Effects of probiotic yogurt consumption on lipid profile in type 2 diabetic patients: A randomized controlled clinical trial. *J.Res. Med. Sci.* 2014, 19, 531–536.
144. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition* 2012, 28, 539–543.
145. Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, et al. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J.DairySci.* 2011,94,3288–3294
146. Tonucci LB, Olbrich Dos Santos KM, Licursi de Oliveira L, et al. Clinical application of probiotics in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Nutr.* 2017, 36, 85–92.

147. Ivey KL, Hodgson JM, Kerr DA, et al. The effects of probiotic bacteria on glycaemic control in overweight men and women: A randomised controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014, 68, 447–452.
148. Mobini R, Tremaroli V, Stahlman M, et al. Metabolic effects of lactobacillus reuteri dsm 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2017, 19, 579–589.
149. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of prevotella. *Cell Metab.* 2015, 22, 971–982.
150. Mobini R, Tremaroli V, Stahlman M, et al. Metabolic effects of lactobacillus reuteri dsm 17938 in people with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2017, 19, 579–589.
151. Cani PD, Delzenne NM. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol. Ther.* 2011, 130, 202–212.
152. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012, 490, 55–60.
153. Korpela K, Flint HJ, Johnstone AM, et al. Gut microbiota signatures predict host and microbiota responses to dietary interventions in obese individuals. *PLoS ONE.* 2014, 9, e90702.
154. Aller R, De Luis DA, Izaola O, et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: A double blind randomized clinical trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011, 15, 1090–1095.
155. Vajro P, Mandato C, Licenziati MR, et al. Effects of Lactobacillus rhamnosus strain GG in pediatric obesity-related liver disease. *J. Gastroenterol. Nutr.* 2011, 52, 740–743.
156. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VLS%3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014, 39, 1276–1285.
157. Nabavi S, Rafrat M, Somi MH, et al. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Dairy Sci.* 2014, 97, 7386–7393.
158. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VLS%3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014, 39, 1276–1285.
159. Alisi A, Bedogni G, Baviera G, et al. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VLS%3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014, 39, 1276–1285.
160. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014, 99, 535–542.
161. Lirussi F, Mastropasqua E, Orlando S, et al. Probiotics for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007, 1, CD00516.
162. Wong VW, Won GL, Chim AM, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann. Hepatol.* 2013, 12, 256–262
163. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1100–1101
164. Guigoz Y, Dore J, Schiffrin EJ. The inflammatory status of old age can be nurtured from the intestinal environment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(1):13–20.
165. Jensen GL. Inflammation as the key interface of the medical and nutrition universes. a provocative examination of the future of clinical nutrition and medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30(5):453–463.
166. Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR:LA-cp rats. *Br J Nutr.* 2012;107(4):601–613.
167. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, et al. Gut micro-

- biota fermentation of prebiotics increases satiety and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1236–1243
168. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut.* 2009;58(8):1091–1103.
 169. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia.* 2007;50(11):2374–2383.
 170. Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol.* 2010;6:392.
 171. Lartigue G, de La Serre CB, Raybould HE. Vagal afferent neurons in high fat diet-induced obesity; intestinal microflora, gut inflammation and cholecystokinin. *Physiol Behav.* 2011;105(1):100–105.
 172. Reigstad CS, Lunden GO, Felin J, Backhed F. Regulation of serum amyloid A3 (SAA3) in mouse colonic epithelium and adipose tissue by the intestinal microbiota. *PLoS ONE.* 2009;4(6):e5842.
 173. Schiffrin EJ, Thomas DR, Kumar VB, et al. Systemic inflammatory markers in older persons: the effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. *J Nutr Health Aging.* 2007;11(6):475–479.
 174. Murakami T. Absorption sites of orally administered drugs in the small intestine. *Expert Opin Drug Discov.* 2017;12(12):1219-1232..
 175. Bai JPF, Burckart GJ, Mulberg AE. Literature Review of Gastrointestinal Physiology in the Elderly, in Pediatric Patients, and in Patients with Gastrointestinal Diseases. *J Pharm Sci.* 2016;105(2):476-483.
 176. Merchant HA, Liu F, Orlu Gul M, Basit AW. Age-mediated changes in the gastrointestinal tract. *Int J Pharm.* 2016;512(2):382-395.
 177. Krekels EHJ, van Hasselt JGC, van den Anker JN, et al. Evidence-based drug treatment for special patient populations through model-based approaches. *Eur J Pharm Sci.* 2017;109S:S22-S26.
 178. Choi MS, Yu JS, Yoo HH, Kim DH. The role of gut microbiota in the pharmacokinetics of antihypertensive drugs. *Pharmacol Res.* 2018. pii: S1043-6618(17)31066-6.
 179. Lee SH, Kim HY, Back SY, et al. Piperine-mediated drug interactions and formulation strategy for piperine: recent advances and future perspectives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(1):43-57.
 180. Noh K, Kang YR, Nepal MR, et al. Impact of gut microbiota on drug metabolism: an update for safe and effective use of drugs. *Arch Pharm Res.* 2017;40(12):1345-1355.
 181. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature.* 2018;555(7698):623-628.
 182. Gulizia MM et al. Documento di consenso intersocietario ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/GICR/IACPR/SICI/GISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA. Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia. *G Ital Cardiol* 2016; vol 17; suppl 1 al n 6.
 183. Position Statement su “Nutraceutici per il trattamento dell’ipercolesterolemia” della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (SISA). Disponibile all’indirizzo: <http://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/2604position-statement-sid-sisa-nutraceutici-per-il-trattamento-dell-ipercolesterolemia>.
 184. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2017;13(5):965-1005.
 185. Ruscica M, et al. Nutraceutical approach to moderate cardiometabolic risk: results of a randomized, double-blind and crossover study with Armolipid Plus. *J Clin Lipidol* 2014; 8 (1): 61-68.

186. Pirro M, et al. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2016; 110:76-88.
187. Grill J, Schneider F, Crociani J, et al. Purification and Characterization of Conjugated Bile Salt Hydrolase from *Bifidobacterium longum* BB536. *Appl Environ Microbiol.* 1995;61(7):2577-82.
188. Al-Sheraji SH, Ismail A, Manap MY, et al. Hypocholesterolaemic effect of yoghurt containing *Bifidobacterium pseudocatenulatum* G4 or *Bifidobacterium longum* BB536. *Food Chem.* 2012;135(2):356-61.
189. Al-Sheraji SH, et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 on lipid profile and histopathological changes in hypercholesterolaemic rats. *Benef Microbes* 2015; 6 (5): 661-668.
190. Andrade S, Borges N. Effect of fermented milk containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium longum* on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol. *J Dairy Res.* 2009;76(4):469-74.
191. Macchi C, Botta M, Bosisio R, et al. Efficacy and safety of a nutraceutical with probiotic and red yeast rice extract in patients with moderate hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, SAG221 85TH European Atherosclerosis Society Congress, Prague, Czech Republic, 2017.
192. Larranaga-Guetaria A. PlantLIBRA: Plant food supplements, levels of intake, benefit and risk assessment. The regulatory framework for plant food supplements in the EU. *AgroFOOD Industry Hi-Tech* 2012; 23:20-22.
193. Silano V, Coppens P, Larranaga-Guetaria A, et al. Regulations applicable to plant food supplements and related products in the European Union. *Food Funct* 2011; 2:710-719.
194. Shanahan C, de Lorimier R. Smart Prevention – Health Care Cost Savings Resulting from the Targeted Use of Dietary Supplements. www.frost.com 2013
195. Blume S, Curtis J. Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare population. *Osteoporoses Int.* 2011;22(6):1835-44.
196. Shanahan C. Healthcare Costs Savings of Omega 3 Food Supplements in the European Union. Economic Implication of Managing CVD through Targeted Enhanced Nutrition. www.frost.com 2016.
197. Albert C, Cook N, Gaziano J, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(17):2027-36.
198. Shanahan C. Healthcare Costs Savings of Omega 3 Food Supplements in the European Union. Economic Implication of Managing CVD through Targeted Enhanced Nutrition. www.frost.com 2016.
199. Shanahan C. Healthcare Costs Savings of Omega 3 Food Supplements in the European Union. Economic Implication of Managing CVD through Targeted Enhanced Nutrition. www.frost.com 2016.
200. Boschetti F.- Iqvia- Differenze di Consumo e prescrizione dei nutraceutici fra Nord, Centro e Sud Italia. *Nutradays – Università Federico II Napoli*, 23 Novembre 2017.
201. Boschetti F.- Iqvia- Differenze di Consumo e prescrizione dei nutraceutici fra Nord, Centro e Sud Italia. *Nutradays – Università Federico II Napoli*, 23 Novembre 2017.
202. Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, , et al., (2010). Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration - Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* , 376(9753):1670-81.
203. Blume, S., & Curtis, J. (2011). Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare population. *Osteoporoses Int.* 22(6):1835-44.
204. Chew E, et al. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration. *J*

- Am. Med. Assoc. 2013;309(19).
205. Galan P, de Bree A, Mennen L, et al. Background and rationale of the SU.FOL.OM3 study: double-blind randomized placebo-controlled secondary prevention trial to test the impact of supplementation with folate, vitamin B6 and B12 and/or omega-3 fatty acids on the prevention of recurrent ischemi. *J Nutr Health Aging*. 2003;7(6):428-35.
 206. Grant A, Avenell A, Campbell M, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or vitamin D, RECORD Group): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9471):1621-8.
 207. Hankey G, Ford A, Yi Q, et al. VITATOPS Trial Study Group: B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):855-65.
 208. Jackson RD. Women's Health Initiative Investigators: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006;354(7):669-83.
 209. Jacques P, Chylack L, Hankinson, et al. Long-term nutrient intake and early age-related nuclear lens opacities. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1009-19.
 210. Kassoff G. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High Dose Supplementation with Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss. *Arch. Ophthalmol*. 2001;119: 1417-1436.
 211. Kris-Etherton P, Harris W, Appel L. Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2002;106: 2747-2757.
 212. Lonn E, Yusuf S, Arnold M, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1567-77.
 213. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369(9567): 1090-8.
 214. Vu H, Robman L, Hodge A, et al. Lutein and Zeaxanthin and the Risk of Cataract: The Melbourne Visual Impairment Project. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2006;47(9): 3783-3786.
 215. Frost & Sullivan. Global Nutraceutical Industry: Investing in Healthy Living. FICCI - Federation of Indian Chambers of Commerce & Industry 2015. Disponibile a: <https://www.frost.com/prod/servlet/cio/236145272>.
 216. Lenoir-Wijnkoop I, Gerlier L, Bresson JL et al. Public health and budget impact of probiotics on common respiratory tract infections: a modelling study. *PLoS One* 2015; 10(4):e0122765.
 217. Yoo JY, Kim SS. Probiotics and Prebiotics: present status and future perspectives on metabolic disorders. *Nutrients* 2016; 8(3): 173.
 218. He M, Shi B. Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics. *Cell Biosci*. 2017;7:54.
 219. Marangoni F. Nutraceutici per il controllo delle dislipidemie. *Giornale Italiano di Farmacoconomia e Farmacoutilizzazione* 2017; 9(1), 57-63.
 220. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C et al. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998–2012. *The European journal of preventive cardiology* 2015; 22.2_suppl: 9-37.
 221. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contri-

- bution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. The European Heart Journal 2016; 37:2315-81.
222. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G et al. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Nutrition Reviews 2017, Volume 75, Issue 9,731–767..
223. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360(9326): 7-22. 15.
224. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360(9346): 1623-1630
225. Linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Giornale Italiano di Cardiologia 2017;18(7-8):547-612..
226. Nota 13 AIFA. Agenzia Italiana del Farmaco. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-13>.
227. Martina A, Cassarà DG, Felisi E et al. (2016). Nutraceu- tici e colesterolemia: Documento di aggiorna- mento multidisciplinare: nuove evidenze e ruolo del microbiota intestinale. Edra Editore.
228. Melanie Nichols, Nick Townsend, Peter Scarborough and Mike Rayner European Cardiovascular Disease Statistics 2012 dati NSIS, 2012
229. Francesco Saverio Mennini. I COSTI delle malattie cardiovascolari e il Burden della Ipercolesterolemia. GMC2017. fondazionecuore.it
230. ISTAT. Le principali cause di morte in Italia, 2012. Disponibile a: <http://www.istat.it/it/archivio/140871> (ul- timo accesso marzo 2018).
231. Ministero della Salute Direzione Generale della pro- grammazione Sanitaria Ufficio IV. Rapporto Annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO 2014. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_ pubblicazioni_2396_allegato.pdf.
232. Kotseva K, Wood D, De Baquer D et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. European Journal of Preventive Cardiology 2015 Apr;23(6):636-48.
233. Poli A, Casula M, Marangoni F et al. Distribuzione della popolazione italiana adulta nelle classi di rischio cardiovascolare identificate dalla nota 13 dell'8 luglio 2014 e relative distanze dal target per LDL-c: i dati dello Studio Check. Giornale Italiano dell'Arterioscle- rosi 2015; 6 (1):53-64.
234. Berto P, Bilato C, Bonora E et al. Il rischio cardio- vascolare e la concentrazione plasmatica del coles- terolo LDL: il ruolo dei Servizi Sanitari Regionali. Global Reg Health Technology Assess 2017; 4(1): e44-e46.
235. Ministero della Salute. Alleanza Italiana per le Malat- tie Cardiovascolari. Documento di Strategia 18 mag- gio 2017. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/ imgs/C_17_pubblicazioni_2606_allegato.pdf.
236. Ministero della Salute. Alleanza Italiana per le Malat- tie Cardiovascolari. Documento di Strategia 18 mag- gio 2017. Disponibile a: http://www.salute.gov.it/ imgs/C_17_pubblicazioni_2606_allegato.pdf.
237. Il Progetto Cuore. Centro Nazionale di Epidemiolo- gia, Prevenzione e Promozione della Salute - Istituto Superiore di Sanità, Roma. <http://www.cuore.iss.it/ fattori/colesterolemiaTot.asp>.
238. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dys- lipidemias. European Heart Journal 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
239. The European House Ambrosetti. Lo scenario delle cardiopatie ischemiche: focus sull'ipercolesterolemia, 2016
240. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2016. Roma. Agenzia Italiana del Farmaco, 2017.
241. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P and Denek- ens J. Patient adherence to treatment: three decades

- of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*, 2001; 26(5): 331-342.
242. Bates TR, Connaughton VM and Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharma-cother*, 2009; 10(18): 2973-85.
243. Mennini FS, Marcellusi A, von Der Schulenburg JG et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *The European Journal of Health Economics* 2015; 16.1: 65-72.
244. AIFA – Agenzia Italiana del Farmaco. Aderenza alle terapie e strategie per migliorare l'uso sicuro ed efficace dei farmaci. Disponibile a: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aderenza-alle-terapie-e-strategie-migliorare-l%E2%80%99uso-sicuro-ed-efficace-dei-farmaci>.
245. Casula M, Tragni E, Catapano AL. Il ruolo del paziente nell'aderenza alla terapia ipolipemizzante. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2012; 4(4): 12-19
246. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462-7.
247. Cramer J, Rosenheck R, Kirk G, et al. Naltrexone Study Group 425. Medication compliance feedback and monitoring in a clinical trial: predictors and outcomes. *Value Health* 2003;6:566-73.
248. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002;288:2880-3.
249. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:1842-7.
250. Petrelli S, Casula M, Tragni E et al. Costo-efficacia della terapia con statine nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2016; 8 (2):5-16.
251. Poli A, Tragni E, Casula et al. M How many patients need statin treatment in a low-cardiovascular-risk country? Low-density lipoprotein-cholesterol target and distance from target distribution in an Italian cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012 Apr;22(4):327-36. doi: 10.1016/j.numecd.2010.06.009. Epub 2010 Sep 2
252. <http://demo.istat.it/pop2017/index.html>.
253. Wang L, Guo MJ, Gao Q, et al. The effects of probiotics on total cholesterol: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9679.
254. Giampaoli S, CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 161-62.
255. DRG n. 122, 133, 159. Ricovero ordinario. Ministero della salute. Tariffario prestazioni ospedaliere
256. La prevenzione come elemento per la sostenibilità del SSN. I Quaderni della Fondazione Farmafactoring 2014. http://www.fondazionefarmafactoring.it/documents/53057/56132/FFF_Quaderno_Gennaio2014/d81fa6b5-8b6b-4f80-8540-c52875a01b26.
257. Editoriale. Metodi per costruire una guida passo passo per principianti ai modelli di costo-efficacia per l'analisi decisionale. *Clinico Economics*, Ed. S.A.V.E., Milano. 2016.
258. La nutraceutica in Italia: a che punto siamo. Focus su utilizzo rischio-beneficio e costo-efficacia dei farmaci e sulle politiche sanitarie. Numero monotematico *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2017; 9 (1), marzo 2017: pp

Lactoflorene® COLESTEROLO

Integratore alimentare a base di fermenti lattici vivi ad azione probiotica, riso rosso fermentato titolato al 3% in Monacolina K, Coenzima Q10, Vitamina PP.

- La Monacolina K del riso rosso fermentato contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue: l'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 10 mg di Monacolina K da preparazioni di riso rosso fermentato¹
- I fermenti lattici favoriscono l'equilibrio della flora batterica intestinale²
- La Vitamina PP (Niacina) contribuisce al normale metabolismo energetico³



20 buste DUOCAM®

CONTENUTI MEDI	per dose giornaliera (1 busta Duocam®)	VNR* % per dose giornaliera
Monacolina K da riso rosso fermentato	10 mg	
Vitamina PP	16 mg	100 %
Coenzima Q10	20 mg	
Bifidobacterium longum BB536®	1 mld UFC**	

* Valori nutritivi di riferimento
** Unità Formanti Colonia

UTILE PER

- **Mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue**
- **Supporto al controllo della colesterolemia**

PUNTI DI FORZA DEL PRODOTTO

- 1 Innovativa sinergia d'azione tra probiotici e riso rosso fermentato**
- 2 Efficacia dimostrata da uno studio clinico** in soggetti con ipercolesterolemia moderata. Disegno dello studio: randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, a bracci paralleli. **Risultati: colesterolo LDL -26%⁴**
- 3 Una bustina al giorno**, facile e comoda da usare, per un'ottima compliance, ideale anche per chi ha problemi di deglutizione
- 4 Forma farmaceutica in bustina a doppia camera interna**, esclusiva per l'Italia, che aumenta la stabilità dei componenti ed impedisce l'interazione dei nutrienti tra di loro
- 5 Ottimo sapore** ai frutti rossi

INGREDIENTI

Camera A: maltodestrine, edulcorante: sorbitolo, Bifidobacterium longum BB536® (ATCC BAA-999), agente antiagglomerante: biossido di silicio (nano).

Camera B: edulcoranti: sorbitolo e sucralosio, Riso rosso (Oryza sativa L., semi) fermentato da Monascus purpureus Went., titolato al 3% in Monacolina K; correttore di acidità: acido citrico; aroma, Coenzima Q10, Vitamina PP (nicotinammide), agente antiagglomerante: biossido di silicio (nano); stabilizzante: farina di semi di guar.

SUGGERIMENTI D'UTILIZZO

- Si consiglia di valutare il profilo lipidico (colesterolemia totale, HDL, LDL, trigliceridi) prima e dopo 2 mesi di trattamento.
- Assumere una busta DUOCAM® al giorno, preferibilmente lontano dai pasti.
- Dopo valutazione dei risultati ottenuti, valutare con il proprio medico se proseguire l'assunzione in modo continuo.
- Associare sempre uno schema nutrizionale corretto, con ridotti grassi di origine animale e contenuto energetico adeguato e uno stile di vita sano.
- Per prendersi cura della propria salute è importante seguire una dieta varia ed equilibrata e svolgere con costanza un po' di esercizio fisico.

Lactoflorene® COLESTEROLO



LACTOFLORENE COLESTEROLO contiene Monacolina K che contribuisce al mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue. La sua composizione vede inoltre l'utilizzo innovativo dei probiotici nel controllo della colesterolemia, della Vitamina PP (100% VNR) e del Coenzima Q10.



Bifidobacterium Longum BB536®

Appartiene al genere dei Bifidobatteri, è uno dei ceppi ad attività probiotica più studiati, la cui intera **sequenza genomica** è stata **mappata**. Il gruppo batterico di appartenenza è considerato **GRAS** (generally recognised as safe). Tra le numerose azioni benefiche per il nostro organismo, alcuni studi clinici hanno dimostrato la **riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo**⁵ legato ai sali biliari, a causa della loro idrolisi.⁶ In particolare, l'effetto di **deconiugazione dei sali biliari** da parte del probiotico comporta da un lato la sintesi de novo di acidi biliari, dall'altro la diminuzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo, con conseguente riduzione dei suoi livelli ematici.⁷



Monacolina K

La Monacolina K è una **sostanza naturale statino-simile** ottenuta tramite il processo di fermentazione di riso (*Oryza sativa*) con lievito rosso (*Monascus purpureus*). La sua struttura è simile a quella delle statine, considerate il trattamento elettivo delle dislipidemie con ipercolesterolemia. Questa similarità molecolare corrisponde ad una similitudine funzionale: la Monacolina K **inibisce l'HMG-CoA reduttasi** (3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi)⁸, enzima chiave nella sintesi epatica del colesterolo, contribuendo al **mantenimento di livelli normali di colesterolo nel sangue**.¹ Il principale effetto della Monacolina K è rappresentato dalla **riduzione** della sintesi del colesterolo **LDL-C** (in media del 26%) e del **colesterolo totale** (in media del 22%).⁹



Coenzima Q10

Sia il colesterolo che il coenzima Q10 sono prodotti naturalmente nel fegato e condividono gli stessi processi biochimici. Riducendo la sintesi del colesterolo attraverso l'inibizione della HMG-CoA reduttasi, viene inibita anche la produzione di coenzima Q10. Una carenza di questo potente antiossidante può portare a mialgia. La reintegrazione del Coenzima Q10 è pertanto utile a **ridurre** significativamente **l'incidenza di mialgie** in soggetti che assumono integratori a base di sostanze statino-simili, migliorandone l'aderenza al trattamento.



Vitamina PP (Niacina)

Contribuisce al normale metabolismo energetico³ ed è essenziale nel processo di digestione degli alimenti. Il suo utilizzo negli integratori alimentari, da sola o in combinazione con sostanze statino-simili, è utile al miglioramento dei parametri lipidici.¹⁰ E' stato infatti dimostrato che **riduce** la concentrazione di **LDL-C** (diminuendo la lipolisi e la produzione di acidi grassi liberi, utili alla produzione di LDL-C) ed **aumenta** la concentrazione plasmatica di **HDL-C** (inibendone la ricaptazione epatica).¹⁰

INNOVATIVO SISTEMA BUSTA DUOCAM®

La busta è divisa internamente in due camere separate A e B che permettono agli ingredienti contenuti di non interagire fra loro fino al momento dell'assunzione del prodotto, garantendo pertanto una conservazione ottimale dei componenti.

MODO D'USO

Assumere 1 busta al giorno, preferibilmente lontano dai pasti. Sciogliere il contenuto della busta in mezzo bicchiere d'acqua e bere la sospensione ottenuta subito dopo la preparazione.

ALLERGENI

- ✓ Senza glutine
- ✓ Senza lattosio

BIBLIOGRAPHY

- 1) EFSA Journal 2011;9(7):2304
- 2) Linee Guida su probiotici e prebiotici, Ministero della Salute - Revisione Maggio 2013.
- 3) Regolamento (UE) N.432/2012 della Commissione del 16 Maggio 2012.
- 4) C. Macchi, M. Botta, R. Bosisio, C. Pavanello, C.M. Toldo, G. Mombelli, L. Calabresi, M. Ruscica, P. Magni, Efficacy and safety of a nutraceutical with probiotic and red yeast rice extract in patients with moderate hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. 85th European Atherosclerosis Society Congress, Abst. ID78448, Praga (CZ), Atherosclerosis, 2017
- 5) Andrade, Borges, Effect of fermented milk containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium longum on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol, J Dairy Res. 2009 Nov;76(4):469-74.
- 6) Grill et al., Purification and Characterization of Conjugated Bile Salt Hydrolase from Bifidobacterium Longum BB536. Appl Environ Microbiol. 1995 Jul;61(7):2577-82.
- 7) Tahri et al., Effects of three strains of bifidobacteria on cholesterol, Lett Appl Microbiol. 1995 Sep;21(3):149-51.
- 8) Man et al., Cholestin inhibits cholesterol synthesis and secretion in hepatic cells (HepG2). Molecular and Cellular Biochemistry, 2002 Apr;233(1-2):153-8.
- 9) Lin CC et al., Efficacy and safety of Monascus purpureus Went rice in subjects with hyperlipidemia, European Journal of Endocrinology, 2005 Nov;153(5):679-86.
- 10) Villines et al., Niacin: the evidence, clinical use, and future directions, Curr Atheroscler Rep. 2012 Feb;14(1):49-59.

Lactoflorene®

COLESTEROLO

-26%*
LDL-C

*Paolo Magni et al. Efficacia e sicurezza di un nutraceutico con estratto di riso rosso fermentato (titolato in monacolina k 10 mg/die) e probiotico (Bifidobacterium longum BB536®) in pazienti con ipercolesterolemia moderata (in Press).



Microbiota:
il cuore del
benessere