

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

EDITORIALE

Buon 2017 a tutti i soci SINut!

Arrigo F.G. Cicero 7

Nutraceutici e insufficienza cardiaca: esistono
dei razionali scientifici?

Alessandro Colletti, Mariachiara Luisella Binda Fossati 8

Focus sulle cefalee: nutraceutici, un'opzione plausibile?

Mariachiara Luisella Binda Fossati 20

L'AZIENDA COMUNICA

CREBOX OBSERVATIONAL TRIAL (COT):
uno studio real-life su pazienti astenici affetti da scompenso
cardiaco cronico

Arrigo F.G. Cicero per il COT Study Group 24

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno I, N. 4 - Dicembre 2016
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)

COORDINATORE EDITORIALE Alessandro Colletti (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO Maria Antonietta Bianchi (Varese)
Davide Grassi (L'Aquila)
Enzo Grossi (Milano)
Fabrizio Muratori (Como)
Maria Letizia Petroni (Rimini)
Gianluca Scuderi (Roma)
Sauro Vittori (Camerino)

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

EDITORIALE

Buon 2017 a tutti i soci SINut!

Arrigo F.G. Cicero 7

Nutraceutici e insufficienza cardiaca: esistono dei razionali scientifici?

Alessandro Colletti, Mariachiara Luisella Binda Fossati 8

Focus sulle cefalee: nutraceutici, un'opzione plausibile?

Mariachiara Luisella Binda Fossati 20

L'AZIENDA COMUNICA

CREBOX OBSERVATIONAL TRIAL (COT):
uno studio real-life su pazienti astenici affetti da scompenso cardiaco cronico

Arrigo F.G. Cicero per il COT Study Group 24

EDITORIALE

Buon 2017 a tutti i soci SINut!

Cari soci, eccomi a chiudere il primo anno di vita di Pharmanutrition & Functional foods. In quest'anno la rivista ha accolto diversi articoli di revisione della letteratura di grande interesse e qualche lavoro sperimentale. Confidiamo che i soci vogliano farsi partecipi di condividere con noi le proprie esperienze con segnalazioni di successi ed insuccessi in area nutraceutica nei prossimi numeri della rivista. Nel primo anno di vita della rivista la nutraceutica ha ulteriormente mostrato le proprie potenzialità preventive e terapeutiche in numerosi campi della patologia umana. A noi il compito di cercare di selezionare le evidenze più affidabili ed attuabili in pratica clinica e di divulgarle agli interessati alla materia.

Nel corso del 2017 la SINut, continuando la sua attività di divulgazione scientifica tramite Pharmanutrition & Functional foods, potenzierà la propria attività editoriale dando alle stampe il primo Trattato Italiano di Nutraceutica clinica, al quale contribuiranno più di 20 autori con capitoli tematici per area terapeutica.

Poi uscirà alle stampe in lingua inglese l'Handbook di nutraceutica, un vero e proprio prontuario con indicazioni, dosi efficaci e potenziali eventi avversi di più di 100 nutraceutici attivi su diverse patologie.

Da un punto di vista organizzativo, la SINut propone un corso di formazione in 3 moduli di due giornate l'uno, da marzo a maggio 2017, denominato Ketogenic Academy, finalizzato all'approfondimento di tematiche inerenti la prescrizione corretta e sicura di diete chetogeniche (e delle necessarie integrazioni alimentari) finalizzate al calo ponderale, ma non solo.

Poi vi sarà il VII Congresso Nazionale della Società che si terrà a Bologna presso il Savoy Regency Hotel il 19-20 maggio 2017.

Inoltre, a seguito di una joint venture scientifico-divulgativa, la SINut, in associazione con Società Italiana Nutrizione e Benessere nello Sport (SINSEB) e con la Società Italiana di Medicina Funzionale (SIMF) organizzerà ad ottobre 3 giornate di formazione su temi correlati a nutraceutica, attività fisica ed esercizio fisico per la prevenzione e la terapia delle patologie cronico-degenerative. I dettagli di tutte queste iniziative verranno divulgati sia tramite la mailing-list della SINut che tramite il sito internet societario (www.sinut.it) e la pagina Facebook della società (SINut News).

Quindi auguro a tutti, a nome del Consiglio Direttivo SINut, un 2017 ricco di cultura e di approfondimenti.

Arrigo F.G. Cicero

Presidente SINut

Nutraceutici e insufficienza cardiaca: esistono dei razionali scientifici?

Alessandro Colletti¹, Mariachiara Luisella Binda Fossati²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna.

² Università degli studi di Pavia, Policlinico San Matteo, Pavia.

Introduzione

L'insufficienza cardiaca (IC) è definita dall'American Heart Association (AHA) e dall'American College of Cardiology (ACC) come "una sindrome clinica complessa che può derivare da qualsiasi disturbo cardiaco strutturale o funzionale che altera la capacità contrattile del miocardio, il quale non riesce a pompare adeguate quantità di sangue (o può farlo soltanto con un'elevata pressione di riempimento) per fronteggiare le richieste metaboliche dei tessuti periferici". La prevalenza di IC negli Stati Uniti è di 6 milioni di persone, mentre colpisce oltre 23 milioni di soggetti in tutto il mondo. L'IC è una delle principali cause di ospedalizzazione e disabilità negli anziani; in USA una morte su nove è dovuta a questa malattia [1,2]. Di conseguenza, questa condizione patologica rappresenta un grande fardello per il sistema sanitario che ammonta negli USA a più di 39 miliardi di dollari/anno fra spese dirette ed indirette. In Europa la prevalenza e l'incidenza di IC e dei relativi costi, sono pressoché simili. Anche se ci sono stati miglioramenti rilevanti nella prevenzione e nel trattamento dell'IC, i tassi di mortalità sono superiori al 10% annuo, raggiungendo in alcune nazioni picchi del 20-50% [3].

Le cause di IC possono essere molteplici e sfociano in una disfunzione sistolica, in particolare il cuore non riesce a pompare adeguate quantità di sangue ai tessuti periferici, o una disfunzione diastolica consistente in una compromissione della capacità di rilassamento. I principali fattori di rischio sono l'invecchiamento, le patologie autoimmuni, l'ipertensione arteriosa, le coronaropatie, le malattie metaboliche o quelle causa di distrofia muscolare, le cardiomiopatie e le valvulopatie cardiache. L'IC può avere caratteristiche e risvolti differenti a seconda dell'età, sesso, razza o etnia, status di frazione d'eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ed eziologia. I soggetti scompensati ad alto rischio cardiovascolare necessitano di un trattamento farmacologico basato sui medicinali tradizionali, mentre i pazienti con valori borderline/lievemente patologici o intolleranti alla terapia farmacologica possono beneficiare di un approccio preventivo interventistico [4,5]. In particolare, un miglioramento dello stile di vita e l'utilizzo

di alcuni nutraceutici sembrano avere una maggiore efficacia nelle prime fasi di IC. I cambiamenti dello stile di vita includono essenzialmente una modificazione dell'alimentazione orientata verso un modello di dieta mediterranea, così come una dieta a ridotto contenuto di sodio o approcci dietetici per intervenire sull'ipertensione (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)), che sono in grado di ridurre il rischio di IC, migliorando la funzionalità endoteliale, la capacità di esercizio e la qualità di vita nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. In particolare, la dieta DASH è in grado di proteggere nel 29% dei casi dal rischio di IC [6, 7]. Inoltre, in alcuni soggetti è raccomandata la perdita di peso, la moderazione nel consumo di alcool e un incremento dell'esercizio fisico aerobico.

L'associazione di uno stile di vita sano ad alcuni nutraceutici, in particolare il coenzima Q10, i probiotici, il biancospino, la L-carnosina (e i suoi derivati o simili fra cui la β -alanina e l'orotato di magnesio), il D-ribosio, gli acidi grassi omega-3, i nitrati della barbabietola, la vitamina D e gli aminoacidi essenziali ha mostrato un effetto additivo ed in alcuni casi sinergico nel migliorare sia la qualità di vita percepita che i parametri sintomatici dell'IC [8].

Gli effetti cardioprotettivi di questi nutraceutici sono dovuti alle loro attività anti-ossidante, anti-infiammatoria, anti-angiogenica, anti-ischemica, ipolipemizzante e all'inibizione dell'aggregazione piastrinica, che determinano una riduzione del rischio di IC ed in alcuni casi di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e mortalità totale [9].

La sperimentazione clinica di alcuni nutraceutici in soggetti con IC New York Heart Association (NYHA) di classe I-II ha dimostrato che alcune di queste sostanze determinano un miglioramento dei sintomi e possono migliorare la sopravvivenza dei pazienti, di solito con un buon profilo di tollerabilità e una buona compliance [10].

Biancospino

L'estratto di Biancospino da *Crataegus monogyna* e *oxyacantha* è stato utilizzato per molti anni come un rimedio per

la salute cardiovascolare: in Nord America l'utilizzo di biancospino come cibo e/o supplemento alimentare in soggetti con problematiche cardiache risale al 1800. Attualmente, sono numerosi i risultati sia *in vivo* che *in vitro* che testimoniano gli effetti salutistici del biancospino in particolare se assunto sotto forma di estratti secchi (e.s.) [11]. Al biancospino sono attribuite una vasta gamma di proprietà farmacologiche cardiovascolari, compresa un'attività antiossidante, un effetto inotropo positivo, anti-infiammatorio, di rimodellamento cardiaco, anti-aggregante piastrinico, vasodilatatore, protettivo endoteliale, di riduzione della migrazione delle cellule muscolari lisce e anti-proliferativo, protettivo contro l'ischemia, antiaritmico, ipolipemizzante e anti-ipertensivo. Inoltre, alcuni RCTs (studi clinici rilevanti) hanno riportato un miglioramento della sintomatologia sia soggettivo che oggettivo in pazienti con forme lievi o moderate di insufficienza cardiaca (NYHA I-II), ipertensione e iperlipidemia [12,13]. Le sue azioni terapeutiche sono dovute principalmente alla presenza di composti bioattivi caratterizzati da proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, inotrope e vasodilatatorie. In particolare, l'azione protettiva cardiovascolare è generalmente attribuita ai flavonoidi (vitexina, rutina, iperoside) (figura 1) del biancospino: l'estratto è infatti ricco di flavoni, flavonoli e procianidine oligomeriche (OPC) il cui contenuto (foglie e.s.) varia generalmente dal 17.3 al 20.1%. Altre sostanze rilevanti sono gli acidi triterpenici (urosolico, oleonolico, crataegolico)

e gli acidi carbossilici fenolici (acido clorogenico e caffeico) responsabili di alcune attività pleiotropiche del biancospino. L'estratto di biancospino più studiato attualmente è il WS 1442 (titolato al 18.75% in OPC e al 2.2% in flavonoidi) il quale ha mostrato di aumentare i livelli di calcio endoteliali mediante l'inibizione dei SERCA e l'attivazione della via IP3, proteggendo l'endotelio vascolare dalla disfunzione della barriera indotta dalla trombina e la conseguente formazione di edema [14].

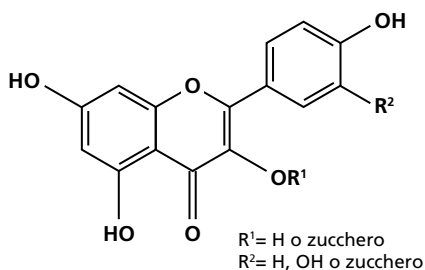
In diversi studi clinici l'estratto di biancospino ha dimostrato con risultati soddisfacenti di essere uno strumento utile nel trattamento dell'IC congestizia di classe II e sembra anche essere in grado di regolare il metabolismo lipidico [15].

La dose giornaliera raccomandata di estratto di biancospino è di 160-900 mg (pari a 30-169 mg di epicatechine o 3,5-19,8 mg di flavonoidi), che può essere assunta in due o tre somministrazioni lontano dai pasti.

Una meta-analisi di studi clinici randomizzati ha concluso che il trattamento con estratto di biancospino rispetto al placebo è stato più vantaggioso per l'esito fisiologico del carico di lavoro massimo (WMD (Watt) 5,35, 95% CI 0.71-10.00, $p < 0.02$, $n=380$), la tolleranza all'esercizio (WMD (Watt x min) 122.76, 95% CI 32.74-212.78, $n=98$) e il prodotto tra frequenza e pressione cardiaca, un indice di consumo di ossigeno cardiaco, (WMD (mmHg/min) -19.22, 95% CI -30.46 a -7.98, $n=264$). Inoltre, sintomatologie quali la mancanza

PROCIANIDINE OLIGOMERICHE

FLAVONOLI



FLAVONI

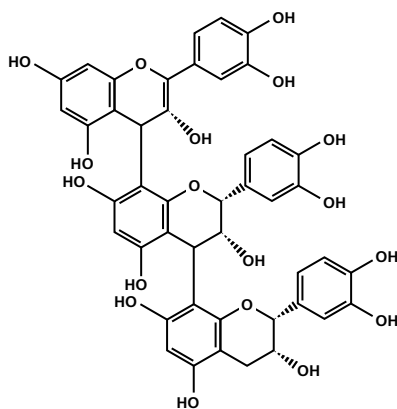
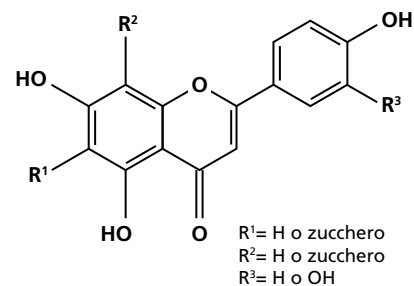


Fig. 1

Struttura base dei flavonoli, flavoni e procianidine oligomeriche presenti nel Biancospino

di respiro e la fatica sono state migliorate significativamente (WMD -5.47, 95% CI -8.68 a -2.26, n=239) [16].

Questi risultati sono stati confermati da un'ulteriore meta-analisi, che ha incluso 600 pazienti trattati con estratto di *Crataegus* o placebo: i soggetti del gruppo attivo hanno mostrato miglioramenti nel carico di lavoro massimo (MWL), nella FEVS e nell'aumento del prodotto frequenza pressione cardiaca (PHRPI) a 50 W nell'esercizio ergometrico. Inoltre, i risultati della FEVS erano indipendenti dai valori basali, mentre quelli del MWL e del PHRPI hanno mostrato di essere in relazione con la gravità dei livelli al basale (tabella 1). I sintomi tipici di pazienti con scompenso cardiaco, come una ridotta tolleranza allo sforzo, la dispnea da sforzo, debolezza, stanchezza e palpitazioni sono migliorati maggiormente con trattamento attivo e nei soggetti con sintomatologia più grave [17].

Gli effetti collaterali riportati sono stati lievi, transitori e poco frequenti; hanno incluso lievi eruzioni cutanee, mal di testa, sudorazione, vertigini e sintomi gastrointestinali di modesta entità.

Coenzima Q10

Il coenzima Q10 (CoQ10) è una molecola organica costituita da un nucleo lipofilo (benzochinone) e da una catena laterale isoprenoide; i suoi componenti sono stati isolati per la prima volta dai mitocondri del cuore di bue nel 1957 [18,19]. Questa molecola può essere assunta per via orale come integratore alimentare, oltre ad essere contenuta nella carne, pesce, oli vegetali, germe di grano e soia [20]. Tuttavia le concentrazioni di CoQ10 presenti normalmente in questi alimenti sono minime in relazione al quantitativo che dovrebbe essere assunto quotidianamente e quindi alla

VALUTAZIONE COMPLESSIVA CON SOTTOGRUPPI DI DATI AGGREGATI, SUI PARAMETRI FISIOLGICI: LA DIFFERENZA DEI VALORI ALLA FINE DEI TRATTAMENTI (PLACEBO O CRATAEGUS)

| Parametri esaminati | Livelli al baseline* | Crataegus | | Placebo | | P value |
|--|----------------------|-----------|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------|
| | | N | Differenze rispetto al basale | N | Differenze rispetto al basale | |
| MWL (W) Hanak and Brückel (1983), Zapfe et al. (2001), Tauchert (2002) | Tutti | 188 | +7.94 | 118 | +1.34 | = 0.013 |
| | Bassi | 11 | +24.29 | 7 | +14.57 | |
| | Mod.-Bassi | 94 | +11.66 | 45 | +8.70 | |
| | Mod.-Alti | 62 | +2.48 | 39 | -2.68 | |
| | Alti | 21 | -1.16 | 27 | -8.54 | |
| LVEF (%) durante esercizio fisico Eichstädt et al. (1989), Eichstädt et al. 2001, Eichstädt et al. (2003) | Tutti | 78 | +2.43 | 60 | +0.43 | <0.001 |
| | Bassi | 16 | +2.14 | 9 | +0.94 | |
| | Mod.-Bassi | 29 | +2.97 | 16 | +0.29 | |
| | Mod.-Alti | 20 | +1.58 | 22 | +0.55 | |
| | Alti | 13 | +2.32 | 13 | +0.05 | |
| PRHPI (mmHg/min) dopo 2 min. a 50 W vs. riposo O'Conolly et al. (1986, 1987), Leuchtgens (1993), Weigl et al. (1996), Zapfe et al. (2001), Eichstädt et al. (2003) | Tutti | 163 | -9.03 | 164 | +3.73 | <0.001 |
| | Bassi | 41 | +3.16 | 47 | +7.88 | |
| | Mod.-Bassi | 55 | -7.40 | 57 | +2.23 | |
| | Mod.-Alti | 38 | -11.74 | 33 | -1.71 | |
| | Alti | 29 | -25.79 | 27 | +6.31 | |

* Sottogruppi di analisi suddivisi in base ai livelli al baseline: MWL: ≤25 W, >25 and ≤50 W, >50 and ≤75 W, >75 W. LVEF: ≤40%, and ≤45%, >45 and ≤50%, >50%. PHRPI: ≤45 mmHg/min, >45 and ≤90 mmHg/min, >90 and ≤135 mmHg/min, >135 mmHg/min.

Tab. 1

dose minima efficace nello scompenso: infatti gli alimenti più ricchi di CoQ10 sono il manzo (85 g contengono 1.5 mg di CoQ10), le aringhe (85 g contengono 3 mg di CoQ10), le uova (1 uovo contiene 0.1 mg di CoQ10), i cavolfiori/broccoli (1 tazza di zuppa contiene 0.5 mg di CoQ10) ed il sesamo (28 g contengono 0.7 mg di CoQ10), concentrazioni ben lontane dai 200-300 mg/die riportate dai maggiori studi clinici. Il CoQ10 viene sintetizzato anche per via endogena, a partire da tirosina e acetil-coenzima A. Inoltre utilizza il trasporto mediato delle lipoproteine per la circolazione. Il CoQ10 è universalmente presente in tutte le cellule del corpo, in particolare ad alte concentrazioni nei mitocondri, sia in forma ridotta (ubichinolo) che in forma ossidata (ubichinone). È un cofattore essenziale nella fosforilazione ossidativa mitocondriale e quindi interviene nella produzione di ATP. Pertanto, non è sorprendente che la più alta concentrazione di CoQ10 sia a livello dei mitocondri del miocardio e che una sua carenza abbia un ruolo patogenetico nello scompenso cardiaco [21].

Una delle problematiche maggiori che riguardano l'assunzione di CoQ10 è data dalla sua biodisponibilità. Strutturalmente l'ubichinolo (la forma ridotta) è la forma più biodisponibile di CoQ10, anche se le ragioni sono poco chiare. Un altro aspetto da considerare è il particle size (dimensioni particellari) del CoQ10: si è visto infatti, che riducendo il particle size e aumentando quindi l'area superficiale specifica (l'area della particella a contatto con i fluidi gastrointestinali) migliora la velocità di passaggio in soluzione della particella, requisito fondamentale per l'assorbimento della stessa. Chiaramente aumentando il dosaggio, la quantità di nutraceutico assorbita sarà incrementata per la presenza di un numero elevato di particelle e quindi un'area superficiale specifica maggiore. Anche la formulazione e le strategie di rilascio "giocano" un ruolo chiave nella biodisponibilità del CoQ10: trattandosi di una molecola lipofila se essa è veicolata attraverso liposomi, nanoparticelle lipidiche, micelle, vettori lipidici nanostrutturati, ciclodestrine o nanoemulsioni la biodisponibilità sarà maggiore rispetto a sospensioni liquide o ancor di più rispetto a formulazioni in polvere. Inoltre, anche la modalità di somministrazione del CoQ10 può influenzare la biodisponibilità: essendo una molecola lipofila, se assunta durante i pasti o poco prima il richiamo dei sali biliari durante il processo digestivo funziona come agente emulsionante determinando un miglioramento nell'assorbimento intestinale. Se assunto con acqua (500 ml), nonostante la sua scarsa idrofilia, una percentuale maggiore di CoQ10 passerà in soluzione (avendo a disposizione un volume di fluidi maggiore) e anche in questo caso

quindi la biodisponibilità sarà migliorata. Infine è importante tenere in considerazione possibili variabilità intra-individuali (presenza o meno di patologie transitorie, differenze da un pasto all'altro, differenze nella microflora batterica ecc.) ed inter-individuali (età, sesso, patologie croniche, assunzione o meno di medicinali ecc.) [22,23].

Un numero crescente di studi clinici ha dimostrato che una deplezione di CoQ10 svolge un ruolo eziopatogenetico nello sviluppo e nella progressione dell'insufficienza cardiaca congestizia. È stato dimostrato che maggiore è il deficit di CoQ10, più grave è lo sviluppo della malattia: infatti i livelli più bassi di CoQ10 sono stati osservati in pazienti con scompenso di classe IV rispetto agli scompensati di classe I che presentavano le concentrazioni di CoQ10 più alte (sempre in deficit rispetto ai soggetti sani) [24,25,26].

La ragione risiede probabilmente nei meccanismi d'azione del CoQ10 come antiossidante, riduttore dello stress ossidativo, induttore della sintesi di ATP e come stabilizzatore dei canali calcio-dipendenti [27].

Ci sono molte relazioni che sottolineano come l'assunzione orale di CoQ10 migliori i sintomi dell'IC, tra cui la FEVS e le dimensioni del ventricolo sinistro, oltre alla qualità della vita. Una meta-analisi di *Mortensen et al.* [28] hanno mostrato che i gruppi di soggetti trattati con CoQ10 rispetto al placebo, hanno beneficiato di un miglioramento della FEVS (92%, $p < 0.0001$), della gittata cardiaca (73%, $p < 0.05$), della gittata sistolica (76%, $p < 0.005$), dell'indice cardiaco (87%, $p < 0.0001$) e dell'indice di volume diastolico (88%, $p < 0.0001$).

Successivamente, *Sander et al.* [29] hanno dimostrato che una dose di 60-200 mg/die di CoQ10 migliora la frazione di eiezione del 3.7% (1.59-5.77; $p < 0.00001$). La gittata cardiaca è migliorata in media di 0,28 L/min (0.03-0.53; $p = 0.96$) e la gittata sistolica di 5,68 ml/m² (1.02-10.34; $p = 0.28$). Il miglioramento della FEVS è stato più pronunciato nel sottogruppo di pazienti non in trattamento farmacologico con statine e/o ACE inibitori (+6.74%) rispetto al sottogruppo di pazienti trattati con questi medicinali (+1.16%). Gli effetti collaterali evidenziati sono stati lievi e di scarsa entità.

Un'altra recente meta-analisi di RCTs ha mostrato che l'assunzione di CoQ10 determina un miglioramento della EF di 3.67% (95%CI: 1.60-5.74; $p < 0.001$). Tuttavia, il miglioramento è stato più pronunciato nel sottogruppo di pazienti con EF basale $> 30\%$ (variazione netta: 4.82%) rispetto al sottogruppo di partecipanti con EF basale $< 30\%$ (variazione netta: 0.40%). Questo suggerisce che probabilmente è importante intervenire sin dalle prime fasi di IC [30].

Sicuramente un risultato estremamente significativo proviene dal trial clinico Q-SYMBIO, uno studio multicentrico randomizzato, controllato con placebo, che ha valutato l'impatto della somministrazione giornaliera di CoQ10 sulla mortalità totale e non solo sugli endpoint surrogate. Lo studio, condotto su 420 pazienti con insufficienza cardiaca moderata o grave per un periodo di due anni, ha mostrato che i soggetti trattati con 100 mg di CoQ10 per tre volte al giorno (n=202) rispetto ai pazienti trattati con placebo (n=218) hanno beneficiato di una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) (15% dei pazienti nel gruppo CoQ10 contro il 26% nel gruppo placebo, hazard ratio: 0.50; 95%CI: 0.32-0.80; p=0.003), della mortalità cardiovascolare (9% vs 16 %, p=0.026), della mortalità per tutte le cause (10% vs. 18%, p=0.018) e dell'incidenza di ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca (p=0.033) [31].

Lo studio Q-SYMBIO ha mostrato per la prima volta che la somministrazione giornaliera di 300 mg/die di CoQ10 in pazienti con IC è efficace non solo su endpoint secondari, come la frazione d'eiezione, la gittata sistolica e la gittata cardiaca, ma anche nella riduzione dei MACE e della mortalità totale.

Probiotici

Dati in letteratura hanno evidenziato possibili correlazioni fra il microbiota intestinale ed il rischio cardiovascolare [32,33]. L'equilibrio della funzione microbica intestinale è importante nella regolazione della funzionalità della barriera intestinale, nell'immunità della mucosa, nell'omeostasi di sodio e acqua e nell'integrità delle giunzioni intestinali. La correlazione fra microbiota e rischio CV, nasce da uno studio osservazionale in cui è stato mostrato che i soggetti affetti da IC mostravano condizioni di disbiosi intestinale più frequenti rispetto ai soggetti sani. In particolare, i soggetti affetti da IC presentano spesso disturbi intestinali di assorbimento, motilità, perfusione tissutale ed edema, che determinano alterazioni della flora batterica intestinale a lungo termine e un aumento della traslocazione di endotossine nel sangue (sintomi e valori sono in direttamente proporzionali alla classe di IC). L'effetto finale si traduce in un aumento del precarico, postcarico, ipertensione, danno renale e cardiaco [34,35].

Sembra che ci sia una connessione meccanicistica tra i livelli di trimetilammina-N-ossido (TMAO), che è prodotto dal metabolismo di colina e fosfatidilcolina dalla microflora intestinale (*Acinetobacter* batterio opportunistica) in condizioni di disbiosi, e alcune malattie cardiovascolari come

l'aterosclerosi e l'IC sia in modelli animali sia nell'uomo; è concepibile che il rimodellamento vascolare e l'aterogenesi coronarica progressiva possano verificarsi nel contesto di elevati livelli di TMAO. Il meccanismo eziopatogenetico non è ancora chiaro; tuttavia è evidente che esista una proporzionalità diretta tra i livelli ematici di TMAO e un aumento dell'edema intestinale, dei metaboliti infiammatori e del rimodellamento cardiaco e vascolare [36,37].

In un recente studio, è stato esaminato il potenziale ruolo fisiopatologico del microbiota intestinale nello scompenso cardiaco e le relazioni con la mortalità totale: in particolare, sono stati esaminati (in 720 pazienti con insufficienza cardiaca cronica e per una durata di 5 anni di follow-up) i livelli plasmatici di TMAO a digiuno. Lo studio ha confermato che i livelli più alti di TMAO sono stati riscontrati in pazienti con scompenso cardiaco (concentrazione media TMAO: 5.0 uM) in comparazione ai soggetti senza scompenso (concentrazione media TMAO: 3.5 uM, p < 0.001), con un rischio di mortalità totale 3,5 volte superiore [38].

Un recente studio condotto su pazienti con IC di classe II o III e FEVS <50%, trattati per 3 mesi con un preparato contenente 1000 mg/die di *S. boulardii*, ha valutato l'efficacia di questo probiotico sui principali parametri emodinamici. Al termine dei tre mesi di assunzione, il gruppo trattato con probiotici ha mostrato una significativa riduzione dei livelli di acido urico (gruppo probiotico: -1.08 mg/dl, p=0.014 vs placebo: -0.01 mg/dl, p=0.930), TC (gruppo probiotico: -7.63 mg/dl, p=0.010 vs placebo: -2.02 mg/dl, p=0.603), hsCRP (gruppo probiotico: -0.23 mg/l, p=0.116 vs placebo: 0.44 mg/l, p=0.011), con un miglioramento della FEVS (gruppo probiotico: 6.6, p=0.005 vs. placebo: 4.2, p=0.173) e del diametro atriale sinistro (gruppo probiotico: -0.29, p=0.044 vs placebo: +0.2, p=0.079) [39].

Risultati analoghi sono stati ottenuti anche con *Lactobacillus rhamnosus*, che ha mostrato efficacia nel migliorare la FEVS riducendo l'ipertrofia ventricolare sinistra in ratti con infarto del miocardio indotto (6 mesi di trattamento con *L. rhamnosus* vs 6 mesi di placebo) [40].

In conclusione, è ormai noto che esista una relazione fra disbiosi intestinale e rischio cardiovascolare: tuttavia ulteriori studi con specifici ceppi probiotici e con un maggior numero di soggetti sono necessari per comprendere al meglio i meccanismi d'azione eziopatogenetici, i dosaggi da utilizzare in terapia e la durata dei cicli di prevenzione/trattamento. Generalmente gli effetti terapeutici più significativi sono stati riscontrati con almeno 8 settimane di trattamento e con ceppi di Lattobacilli, Bifidobatteri e Saccaromiceti.

Gli acidi grassi polinsaturi omega-3

Negli ultimi anni, un numero sempre maggiore di studi clinici suggerisce che la supplementazione con acidi grassi polinsaturi (PUFA) omega-3 possa avere qualche effetto positivo nei pazienti con IC, soprattutto nelle prime fasi della patologia. Tra i possibili meccanismi di azione, è possibile che gli acidi grassi eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA) abbiano un'azione diretta sulla membrana mitocondriale, alterandone la struttura e la funzione [41, 42, 43]. Infatti, l'integrazione con DHA ad una dose clinicamente rilevante (2-3 g/die) aumenta l'incorporazione di DHA nei fosfolipidi della membrana mitocondriale e diminuisce la suscettibilità dei mitocondri (mitocondri cardiaci isolati *in vitro*) di sottoporsi a transizioni della permeabilità mitocondriale (MPT) che determina una perdita del potenziale di membrana, rigonfiamento mitocondriale e rottura della membrana mitocondriale esterna. Tale condizione è indotta da Ca^{++} , fosfati inorganici e lo stress [44, 45].

Più di 200 pazienti con insufficienza cardiaca ischemica o cardiomiopatia dilatativa, di classe I-III, sotto trattamento medico ottimale, sono stati arruolati e divisi in due gruppi: il primo ha ricevuto una supplementazione con 1000 mg di ω -3 PUFA per 14 settimane, mentre il secondo gruppo ha ricevuto un placebo. Alla fine delle 14 settimane, i risultati hanno mostrato una riduzione del diametro telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro del 2.5% ($p=0.047$) e 3.7% ($p=0.01$), con un miglioramento della frazione di eiezione atriale sinistra (LAEF) del 3.6% ($p=0.021$) ed una riduzione dei livelli di BNP del 34.6% ($p=0.001$) rispetto al placebo [46].

Nello studio GISSI-HF i ricercatori hanno arruolato pazienti con scompenso cardiaco cronico di classe II-IV, indipendentemente dalla causa e FEVS, e assegnati in modo casuale a n-3 PUFA 1 g al giorno ($n=3494$) o placebo ($n=3481$). I risultati hanno evidenziato un tasso di mortalità del 27% pazienti (per qualsiasi causa) nel gruppo n-3 PUFA rispetto al 29% del gruppo placebo (hazard ratio (HR) 0.91, 95.5% CI: 0,833-0,998, $p=0.041$). In termini assoluti, 56 pazienti dovevano essere trattati per una durata media di 3.9 anni per evitare un decesso o 44 per evitare un evento come la morte o il ricovero in ospedale per motivi cardiovascolari. Nello stesso studio, è stato evidenziato un miglioramento della FEVS del 8.1% a 1 anno, 11.1% a 2 anni, e del 11.5% a 3 anni rispetto al 6.3% a 1 anno, 8.2% a 2 anni, e 9.9% a 3 anni del gruppo placebo ($p=0.0050$). L'effetto dei PUFA (ω -3) nell'IC sembra essere correlato alla dose [47].

Vitamina D

Recenti studi hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di vitamina D sono generalmente inferiori nei pazienti con IC lieve o moderata e sono un importante fattore predittivo di un aumento del rischio CV. Wang *et al.* in una meta-analisi prospettica osservazionale hanno sottolineato un'inversa proporzionalità fra i livelli circolanti di 25-(OH)-Vitamina D ed il rischio CV [48, 49].

I livelli plasmatici di 25-(OH)-Vitamina D possono essere associati ad una attivazione del sistema RAS e ad un aumento dei markers di infiammazione. L'assunzione orale di vitamina D riduce la concentrazione di citochine pro-infiammatorie in pazienti con IC, ma non ha effetti significativi sulla LVEF. Tuttavia è ben documentato come alcuni markers infiammatori svolgano un ruolo importante nel rimodellamento cardiaco ed in termini di incidenza e prognosi infausta di HF [50]. Altri studi hanno sottolineato come elevati livelli di paratormone (PTH) possano essere predittivi e correlati alla gravità dello scompenso cardiaco. Tuttavia ulteriori studi sono necessari per approfondire tali risultati su una popolazione più ampia ed eterogenea [51]. Witham *et al.* non hanno evidenziato effetti significativi in seguito al trattamento con vitamina D in pazienti anziani con IC in relazione ad un miglioramento della qualità della vita e della resistenza fisica [52].

Dalbeniet *et al.* hanno arruolato 23 pazienti con IC cronica, in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo. Ogni paziente aveva un livello basale di vitamina D inferiore a 30 ng/ml ed è stato trattato con 800000 UI (4000 UI/die) di colecalciferolo (Vitamina D3) o placebo per 6 mesi. Al termine dei sei mesi di trattamento, vi è stato un lieve ma significativo miglioramento della LVEF (6.71 vs. -4.3%; $p < 0.001$) e dei livelli plasmatici di 25-(OH)-Vitamina D ($p < 0.001$) rispetto al placebo [53].

Una recente meta-analisi ha incluso sette studi clinici valutando i benefici della vitamina D in pazienti con IC. La supplementazione di vitamina D è stata associata ad una riduzione significativa dei livelli di fattore di necrosi tumorale- α (TNF α) (WMD: -2.42 pg/mL, 95%CI: -4.26 a -0.57, $p < 0.05$), proteina C-reattiva (WMD: -0.72 mg/L, 95%CI: -1.42 a -0.02, $p < 0.05$) e dell'ormone paratiroideo (WMD: -13,44 pg/mL, 95%CI: -21.22 a -5.67, $p < 0.05$), ma non ha evidenziato superiorità al trattamento convenzionale in termini di FEVS e 6-MWD (6-Minute Walking Distance) [54].

Rimangono quindi da chiarire attraverso grandi studi clinici gli effetti sul miglioramento della qualità della vita, sulla LVEF, sulle prestazioni di esercizio fisico e soprattutto sulla

mortalità CV. Ad oggi i dati in letteratura sono in conflitto, discordanti e poco chiari: la breve durata degli studi, il numero carente di trials disponibili e la scarso numero ed eterogeneità di pazienti coinvolti rappresentano i principali limiti e le ragioni di divergenza e ambiguità dei risultati ottenuti.

Levo-carnosina e altri aminoacidi

L'insufficienza cardiaca è caratterizzata da una carenza di vari micronutrienti nei tessuti cardiaci; in particolare, diversi studi evidenziano come la supplementazione con la L-carnosina abbia un effetto protettivo, nutrizionale e metabolico nei pazienti con IC.

La L-carnosina (β -alanil-L-istidina) è un dipeptide prodotto principalmente nel fegato (da β -alanina, attraverso la carnosina sintasi) e immagazzinato soprattutto nel muscolo scheletrico e nel cuore [55].

Il fattore limitante nella sintesi di L-carnitina è rappresentato dalla concentrazione tissutale di β -alanina (prodotta come risultato del metabolismo epatico) inferiore rispetto alla carnosina sintasi; infatti, la somministrazione orale di β -alanina ha dimostrato di aumentare i livelli di L-carnosina nel cuore [56]. La L-carnosina esercita un effetto positivo sui pazienti scompensati attraverso diversi meccanismi d'azione: l'azione antiossidante e preventiva della perossidazione lipidica grazie al suo anello imidazolico, il ruolo di chelante del ferro e del rame (evitando la catalisi chimica di Fenton con la produzione di idrossi-radicali) e l'azione come legante dei lipidi ossidati. Inoltre, a livello del tessuto cardiaco, la L-carnosina svolge un'importante azione sensibilizzante dei canali del calcio responsabili della contrazione cardiaca: alcuni studi suggeriscono che questo ruolo sia dovuto ad una sovraregolazione del rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico [57,58].

La L-carnitina e i derivati istidinici hanno anche dimostrato un effetto cardio-protettore contro i danni ischemici, presumibilmente per le loro proprietà antiossidanti; inoltre hanno mostrato un'azione pro-contrattile, che risulta importante nei pazienti con IC [59,60,61].

Lombardi *et al.* hanno testato la somministrazione orale di 500 mg di L-carnosina, valutando i suoi effetti (per sei mesi) sulla qualità della vita e l'esercizio fisico nei pazienti con IC cronica. Lo studio ha coinvolto 50 pazienti con insufficienza cardiaca stabile e grave disfunzione sistolica ventricolare sinistra, 25 dei quali sono stati trattati con 500 mg di L-carnosina orodispersibile e 25 dei quali hanno ricevuto il trattamento standard. I risultati hanno sottolineato come i pazienti in trattamento con la L-carnosina orodispersibi-

le abbiano sperimentato un miglioramento del 6MWT (6 minute Walking Test, $p=0.014$) e un miglioramento della qualità della vita (Visual Analogue Scale - VAS, $p=0.039$) tra il basale e il follow-up.

Inoltre, il gruppo L-carnosina rispetto ai controlli, al termine dei sei mesi di trattamento ha mostrato un miglioramento del picco V02 ($p<0.0001$), V02 in anaerobiosi, 6 MWT, carico di lavoro e della qualità della vita valutata dai questionari EuroQoL (test EQ-5D) e VAS [62].

La supplementazione con magnesio orotato sembra anch'essa essere clinicamente utile nell'IC [63]. L'orotato è un precursore dell'uridina, un nucleoside pirimidinico utilizzato dal tessuto cardiaco come fonte di B-alanina e successivamente di L-carnosina. Uno studio controllato con placebo ha valutato gli effetti in seguito alla somministrazione di orotato di magnesio (6 g al giorno per 1 mese, 3 g al giorno per 11 mesi) in pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia: i risultati hanno registrato un tasso di sopravvivenza del 75.7% nei pazienti trattati con il nutraceutico, rispetto al 51.5% di sopravvivenza in quelli trattati con placebo ($p < 0,05$) [64]. Di conseguenza, l'assunzione di orotato o acido orotico rappresenta una strategia per incrementare il livello di carnosina nel corpo e nei tessuti cardiaci. Inoltre, la somministrazione di orotato può essere considerata come un "rilascio ritardato" di β -alanina, che può essere quindi meglio tollerata rispetto alla β -alanina stessa. L'assunzione di più di 800 mg di β -alanina in una sola volta può dare infatti formicolio e parestesie che possono durare fino ad un'ora, durante il picco plasmatico di β -alanina (C_{max}) [65]. D'altra parte, l'ingestione di dosi elevate di orotato non è associato ad effetti collaterali rilevanti [66].

D-ribosio

Ogni cellula ha bisogno di un adeguato apporto di energia per mantenere la funzionalità e la propria integrità: in particolare il cuore ha bisogno di una grande quantità di energia e, di conseguenza, un cuore ischemico a causa di un ridotto apporto di ATP deve aumentare i propri sforzi nel produrre più energia, determinando un deterioramento e peggioramento della malattia [67].

Diversi studi riportano che una carenza di fosfati e quindi di ATP comporta un aumento dell'incidenza di malattie cardiache, tra cui lo scompenso cardiaco [68,69].

In un modello sperimentale, in seguito ad un danno ischemico indotto, la supplementazione con D-ribosio ha dimostrato di aumentare rapidamente i livelli di ATP oltre a migliorare la disfunzione diastolica provocata dall'ischemia [70]. Questo è probabilmente legato alla capacità del D-ribosio

di bypassare un enzima chiave della glicolisi e di aumentare la produzione di ATP, attraverso la via dei pentoso fosfati. In un recente studio clinico, sono stati valutati gli effetti della somministrazione di 5 g/die di D-ribosio (per sei settimane) in pazienti con NYHA II-IV. Alla fine delle sei settimane, i risultati hanno evidenziato un miglioramento della velocità tissutale doppler (E') (3/4 dei pazienti), mantenuto anche dopo la nona settimana (cioè tre settimane di fine trattamento con D-ribosio). Inoltre, la metà dei pazienti ha beneficiato di un miglioramento nel rapporto fra velocità di riempimento diastolico precoce (E) e velocità di rilassamento precoce dell'anulus (E') [71].

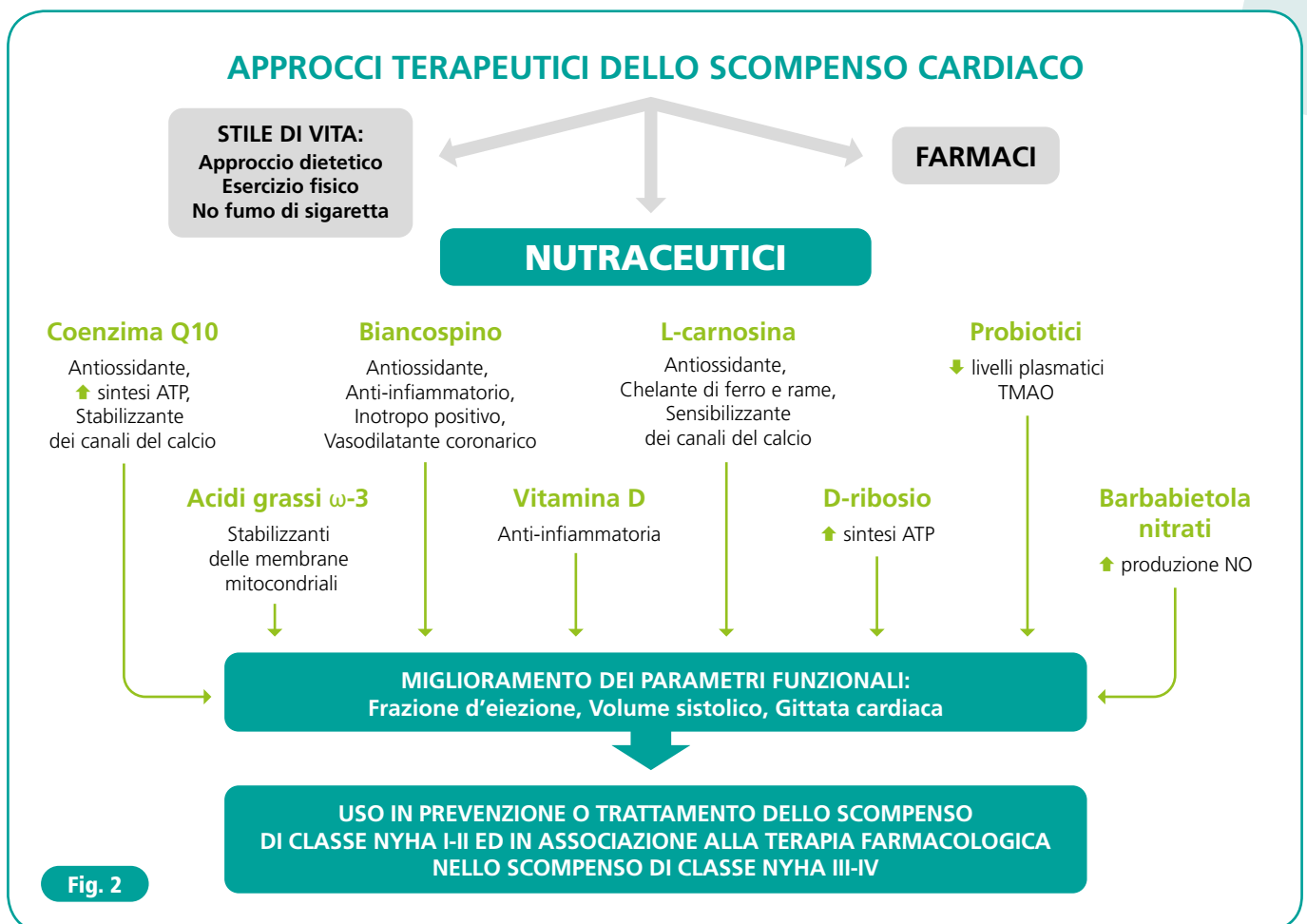
Nitrati organici

Altri potenziali nutraceutici per pazienti con scompenso cardiaco sono i nitrati organici. La supplementazione giornaliera con il succo di barbabietola contenente 11.2 mmol di NO₃- è in grado di aumentare la produzione di NO e la funzione dei muscoli, che si traduce in un miglioramento

dell'esercizio fisico nei pazienti scompensati [72]. Tuttavia, mentre l'effetto antipertensivo della barbabietola è stato chiaramente valutato attraverso RCTs [73], gli effetti dei nitrati nel lungo termine in pazienti con IC sono ancora da chiarire.

Discussione

L'IC è una patologia dalla alta prevalenza nei Paesi sviluppati e rappresenta una delle principali cause di mortalità [74,75]. La prevenzione sullo scompenso cardiaco è importante non solo nel migliorare la qualità di vita del paziente, ma anche nel prevenire il "burden economico" a carico dei sistemi sanitari e del cittadino dovuto al numero di ospedalizzazioni, terapie farmacologiche, ridotta produttività del soggetto (es. negli ambienti di lavoro) oltre che causare un aumento del rischio di morti premature e di comorbidità. Il numero di ospedalizzazioni per IC ammonta ad oltre 1 milione di persone sia in Europa sia in America [76]. Il costo globale dello scompenso cardiaco è stato stimato a 108



miliardi di dollari per anno nel mondo tra spese dirette (65 miliardi circa) e spese indirette (43 miliardi) [77]. Ogni intervento atto a garantire una riduzione (anche se piccola) degli outcomes dell'IC, come il numero di ospedalizzazioni per eventi acuti, il tempo di permanenza, ma anche la qualità di vita dei pazienti stessi potrebbe avere un impatto significativo sui costi di questa patologia. Gli obiettivi primari tuttavia restano due, il miglioramento della qualità di vita (misurata ad esempio con la performance all'esercizio fisico) e la durata di vita dei pazienti. Di conseguenza l'utilizzo della terapia farmacologica convenzionale (inotropi

positivi come la digitale e gli inibitori della fosfodiesterasi, vasodilatatori come gli ACE-inibitori o i B-bloccanti e natriuretici per la riduzione del volume di fluidi extracellulari) rappresenta il gold standard nei pazienti con scompenso cardiaco moderato-grave [78]. Parallelamente a ciò, un potenziale supporto è dato dai nutraceutici associati ad un corretto stile di vita (figura 2). Alcuni nutraceutici (tabella 2) infatti hanno dimostrato la loro utilità nel trattamento o ancor più nella prevenzione di forme di scompenso lievi o moderate (NYHA I-II) oltre a poter essere utilizzati come adiuvanti alla terapia farmacologica.

NUTRACEUTICI E SCOMPENSO CARDIACO: PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE, EFFETTI CLINICI, DOSAGGI TESTATI, EFFETTI COLLATERALI, LIVELLO DI EVIDENZA

| | Meccanismi d'azione | Effetti clinici | Dosaggi testati | Effetti collaterali | Livello di evidenza |
|----------------------|---|---|---|--|----------------------|
| CoenzimaQ10 | 1) Antiossidante 2) ↑ sintesi ATP 3) Stabilizzante dei canali del calcio | ↑ frazione d'eiezione, ↑ LVEF, ↑ indice cardiaco, ↑ volume sistolico, ↑ performance esercizio, ↓ MACE e mortalità totale | 60-300 mg/die | Non riportati | RCTs |
| Biancospino | 1) Antiossidante 2) Anti-infiammatorio 3) Inotropo positivo 4) Vasodilatante coronarico | ↑ maximal workload (MWL), ↑ LVEF, ↑ prodotto pressione*frequenza cardiaca durante esercizio ergometrico, ↓ sintomatologia | 320-1800 mg/die | Rash, mal di testa, sudorazione, palpitazioni, sonnolenza, agitazione, sintomi gastrointestinali | Meta-analisi di RCTs |
| Vitamina D | 1) Effetti antinfiammatori | ↑ EF | 4000 IU/die | Non riportati | RCTs |
| Probiotici | 1) ↓ livelli plasmatici di TMAO e BNP 2) ↓ edema intestinale, remodelling cardiaco e vascolare | ↑ frazione d'eiezione, ↑ LVEF, ↑ indice cardiaco, ↑ volume sistolico | <i>S. boulardii</i> : 1000 mg/die <i>L. rhamnosus</i> : Non chiaro | Non riportati | RCTs |
| D-ribosio | 1) ↑ sintesi ATP | Miglioramento funzionalità diastolica, ↑ velocità tissutale doppler | 5 g/die | Non riportati | RCTs |
| L-carnosina | 1) Antiossidante, 2) Chelante del ferro e del rame 3) Sensibilizzante dei canali del calcio | Cardio-protezione in seguito a danno ischemico, azione muscolare pro-contrattile, ↑ performance esercizio fisico | 500 mg/die | Non riportati | RCTs |
| Omega-3 PUFAs | 1) Stabilizzante della membrana mitocondriale | ↓ dimensioni telediastolica e telesistolica del Vsx, ↑ frazione d'eiezione atriale sinistra, ↓ peptide natriuretico cerebrale | 1 g/die | Non riportati | RCTs |
| Barbabietola | 1) ↑ produzione NO | ↑ esercizio fisico | 11.2 mmol di NO ₃ - | Non riportati | RCTs |

Tab. 2

I principali nutraceutici con manifesta azione sullo scompenso sono il coenzima Q10, alcuni ceppi probiotici, la vitamina D, la L-carnosina, i nitrati della bietola rossa, il D-ribosio e gli omega-3; queste sostanze sembrano possedere peculiari proprietà migliorative sia sulla sintomatologia (qualità di vita ed esercizio fisico) sia sui parametri cardiaci (LVEF, volume sistolico, gittata sistolica).

In alcuni studi clinici è stato inoltre valutato l'impatto di tali nutraceutici in termini di riduzione di eventi cardiovascolari e mortalità totale; ad oggi i trials GISSI-HF e Q-SYMBIO sono quelli più convincenti e soddisfacenti in tal senso [42,88], nonostante ce ne siano altri promettenti in corso [64].

Altri supplementi alimentari possono avere un impatto positivo in pazienti scompensati con comorbidità: ad esempio la supplementazione con ferro in soggetti anemici con scompenso cardiaco, potrebbe ridurre notevolmente il rischio di ospedalizzazione [79].

Ulteriori studi clinici a lungo termine sono necessari per

valutare il profilo di sicurezza dei nutraceutici nel lungo termine, oltre che stabilirne il livello di evidenza e di efficacia clinica (sia come monocomponenti, sia associati ad altre molecole).

Inoltre, è importante stressare il concetto sui dosaggi utilizzati nella maggior parte degli studi, spesso estremamente maggiori rispetto a quelli proposti sul mercato dalle aziende nutraceutiche e venduti nelle farmacie attraverso confezioni con molecole standardizzate indicativamente e a dosaggi inefficaci (3-4-10 volte inferiori a quelli degli RCTs). In conclusione, le evidenze cliniche degli ultimi 15 anni suggeriscono un grande potenziale di alcune molecole (coenzima Q10 soprattutto) nella prevenzione e nel trattamento dello scompenso cardiaco: l'obiettivo dei prossimi anni sarà quello di valutare il rapporto costo/beneficio sul lungo termine di queste molecole su campioni più eterogenei e numerosi di pazienti affetti da scompenso cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:e1-e82.
2. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119:1977-2016
3. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):1-8.
4. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure 2013. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-e239.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-847.
6. Rifai L, Silver MA. A Review of the DASH Diet as an Optimal Dietary Plan for Symptomatic Heart Failure. *ProgCardiovascDis.* 2015 Nov 3. doi: 10.1016/j.pcad.2015.11.001.
7. Rifai L, Pisano C, Hayden J, et al. Impact of the DASH diet on endothelial function, exercise capacity, and quality of life in patients with heart failure. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28(2):151-6.
8. Cicero AF, Borghi C. Evidence of clinically relevant efficacy for dietary supplements and nutraceuticals. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(3):260-7.
9. Wexler R, Pleister A, Raman SV, et al. Therapeutic lifestyle changes for cardiovascular disease. *Phys Sports Med.* 2012;40:109-15.
10. Witte KK, Clark AL. Chronic heart failure and multiple micronutrient supplementation: realistic hope or idealistic conjecture? *Heart Fail Monit.* 2005;4(4):123-9.
11. Ford E, Adams J, Graves N. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of hawthorn extract as an adjunct treatment for heart failure in Australia. *BMJ Open.* 2012;2(5). pii: e001094.
12. *Crataegus oxyacantha* (Hawthorn). Monograph. *Altern Med Rev.* 2010;15(2):164-7.
13. Holubarsch CJ, Colucci WS, Meinertz T, et al. Survival and Prognosis: Investigation of *Crataegus Extract WS 1442* in CHF (SPICE) trial study group. The efficacy and safety of *Crataegus extract WS 1442* in patients with heart failure: the SPICE trial. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(12):1255-63.
14. Willer EA, Malli R, Bondarenko AI, et al. The vascular barrier-protecting hawthorn extract WS® 1442 raises endothelial calcium levels by inhibition of SERCA and activation of the IP3 pathway. *J Mol Cell Cardiol.* 2012;53(4):567-77.
15. Rigelsky JM, Sweet BV. Hawthorn: pharmacology and therapeutic uses. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59:417-22.
16. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;1:CD005312.
17. Eggeling T, Regitz-Zagrosek V, Zimmermann A, Burkart M. Baseline severity but not gender modulates quantified *Crataegus extract* effects in early heart failure--a pooled analysis of clinical trials. *Phytomedicine.* 2011;18(14):1214-9.
18. Molyneux SL, Florkowski CM, Lever M, et al. Biological variation of coenzyme Q10. *Clin Chem.* 2005;51(2):455-7.
19. Crane FL, Hatefi Y, Lester RL, et al. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. 1957. *BiochimBiophysActa.* 1989;1000:362-3.
20. Menke T, Niklowitz P, de Sousa G, et al. Comparison of coenzyme Q10 plasma levels in obese and normal weight children. *Clin Chim Acta.* 2004;349(1-2):121-7.

21. Florkowski CM, Molyneux SL, Young JM. Coenzyme Q10 and congestive heart failure: an evolving evidence base. *Kardiologia Polska* 2015; 73(2):73–79.
22. Miles MV, Horn P, Miles L et al. Bioequivalence of coenzyme Q10 from over-the-counter supplements. *NutrRes*2002;22:919-29.
23. Kumar S, Rao R, Kumar A, et al. Novel Carriers for Coenzyme Q10Delivery.Curr Drug Deliv.2016 Jan 4.
24. Weber C, Bysted A, Hlilmer G. The coenzyme Q10 content of the average Danish diet. *Int J Vitam Nutr Res.* 1997;67(2):123-9.
25. Folkers K, Wolaniuk J, Simonsen R, et al. Biochemical rationale and the cardiac response of patients with muscle disease to therapy with coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82(13):4513-6.
26. Onur S, Niklowitz P, Jacobs G, et al. Association between serum level of ubiquinol and NT-proBNP, a marker for chronic heart failure, in healthy elderly subjects. *Biofactors.* 2015;41(1):35-43.
27. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, McCarty MF, et al. Coenzyme Q10 for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Open Heart.* 2015;2(1):e000326.
28. Soja AM, Mortensen SA. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Mol Aspects Med.* 1997;18 Suppl:S159-68.
29. Sander S, Coleman CI, Patel AA, et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:464–72.
30. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013;97:268–75.
31. Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, et al. Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail.* 2014;2(6):641-9.
32. Nagatomo Y, Tang WH. Intersections Between Microbiome and Heart Failure: Revisiting the Gut Hypothesis. *J Card Fail.* 2015 Dec;21(12):973-80.
33. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1561-1569.
34. 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.
35. 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.
36. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472:57-63.
37. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013;19:576-585.
38. Wilson TWH, Zeneng W, Yiyang F, et al. Prognostic Value of Elevated Levels of Intestinal Microbe-Generated Metabolite Trimethylamine-N-Oxide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1908-1914.
39. Costanza AC, Moscavitch 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.
40. 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.
41. Khairallah RJ, Sparagna GC, Khanna N, et al. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid, but not eicosapentaenoic acid, dramatically alters cardiac mitochondrial phospholipid fatty acid composition and prevents permeability transition. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1797:1555–62.
42. Khairallah RJ, Kim J, O’Shea KM, et al. Improved mitochondrial function with diet induced increase in either docosahexaenoic acid or arachidonic acid in membrane phospholipids. *PLoS One.* 2012;7:e34402.
43. O’shea KM, Khairallah RJ, Sparagna GC, et al. Dietary omega 3 fatty acids alter cardiac mitochondrial phospholipid composition and delay Ca²⁺ induced permeability transition. *J Mol Cell Cardiol.* 2009;47:819–27.
44. Stanley WC, Khairallah RJ, Dabkowski ER. Update on lipids and mitochondrial function: impact of dietary n 3 polyunsaturated fatty acids. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:122–6.
45. Chrysohoou C, Metallinos G, Georgiopoulos G, et al. Short term omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation induces favorable changes in right ventricle function and diastolic filling pressure in patients with chronic heart failure; A randomized clinical trial. *VasculPharmacol.*2016;79:43-50.
46. Dabkowski ER, O’Connell KA, Xu W, et al. Docosahexaenoic acid supplementation alters key properties of cardiac mitochondria and modestly attenuates development of left ventricular dysfunction in pressure overload-induced heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27(6):499-510.
47. Ghio S, Scelsi L, Latini R, et al.; GISSI-HF investigators. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(12):1345-53.
48. Dalbeni A, Delva P, Minuz P. Could vitamin D supplements be a new therapy for heart failure? Possible pathogenic mechanisms from data of intervention studies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(5):357-66.
49. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:357–366.
50. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, et al. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(8):861-8.
51. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology.* 2012;122:23–35.
52. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, et al. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3:195–201.
53. Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, et al. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24(8):861-8.
54. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, et al. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Cardiol.* 2016;39(1):56-61.
55. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev* 2013;93:1803–45.
56. Sale C, Saunders B, Harris RC. Effect of beta-alanine supplementation on muscle carnosine concentrations and exercise performance. *AminoAcids*2010;39:321–33
57. Zaloga GP, Roberts PR, Black KW, et al. Carnosine is a novel peptide modulator of intracellular calcium and contractility in cardiac cells. *Am J Physiol* 1997;272(1 Pt 2):H462–8
58. McCarty MF, Di Nicolantonio JJ. β-Alanine and orotate as supple-

- ments for cardiac protection. *Open Heart*. 2014; 1(1): e000119.
59. Seddon M, Looi YH, Shah AM. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart* 2007;93:903-7.
 60. Zhao Y, Zhao B. Protective effect of natural antioxidants on heart against ischemia-reperfusion damage. *Curr Pharm Biotechnol* 2010;11:868-74.
 61. Stvolinsky SL, Dobrota D. Anti-ischemic activity of carnosine. *Biochemistry*. 2000;65:849-55.
 62. Lombardi C, Carubelli V, Lazzarini V, et al. Effects of oral amino acid supplements on functional capacity in patients with chronic heart failure. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014;8:39-44.
 63. Rosenfeldt FL. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12(Suppl 2):147-52.
 64. Stepura OB, Martynow AI. Magnesium orotate in severe congestive heart failure (MACH). *Int J Cardiol* 2009;134:145-7.
 65. Artioli GG, Gualano B, Smith A, et al. Role of beta-alanine supplementation on muscle carnosine and exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1162-73.
 66. Decombaz J, Beaumont M, Vuichoud J, et al. Effect of slow-release beta-alanine tablets on absorption kinetics and paresthesia. *AminoAcids* 2012;43:67-76.
 67. Ingwall J, Weiss R. Is the failing heart energy starved? On using chemical energy to support cardiac function. *Circ Res*. 2004;95:135-134.
 68. St Cyr J, Bianco R, Schneider J, et al. Enhanced high energy phosphate recovery with ribose infusion after global myocardial ischemia in a canine model. *J Surg Res*. 1989;46:157-162.
 69. Ibel H, Zimmer H. Metabolic recovery following temporary regional myocardial ischemia in the rat. *J Mol Cell Cardiol*. 1986;18(Suppl 4):61-65.
 70. Schneider J, St Cyr J, Mahoney J, et al. Recovery of ATP and return of function after global ischemia. *Circulation*. 1985;72:Suppl III-298.
 71. Bayram M, St Cyr JA, Abraham WT. D-ribose aids heart failure patients with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction: a pilot study. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015;9(3):56-65.
 72. Coggan AR, Leibowitz JL, Speare CA, et al. Acute Dietary Nitrate Intake Improves Muscle Contractile Function in Patients With Heart Failure: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Circ Heart Fail*. 2015;85:914-20.
 73. Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with clinically detectable blood pressure lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Feb 6. doi: 10.1111/bcp.12902.
 74. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003;289(2):194-202.
 75. Tuppin P, Rivièrè S, Rigault A, Tala S, Drouin J, Pestel L, Denis P, Gastaldi-Ménager C, Gissot C, Juillièrè Y, Fagot-Campagna A. Prevalence and economic burden of cardiovascular diseases in France in 2013 according to the national health insurance scheme database. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016; 109(6-7):399-411.
 76. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-33.
 77. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):368-76.
 78. Yao G, Freemantle N, Flather M, et al. Long-term cost-effectiveness analysis of nebivolol compared with standard care in elderly patients with heart failure: an individual patient-based simulation model. *Pharmacoeconomics* 2008;26:879-89.
 79. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016;32(2):151-9.

Focus sulle cefalee: nutraceutici, un'opzione plausibile?

Mariachiara Luisella Binda Fossati

Università degli Studi di Pavia, Policlinico San Matteo, Pavia.

La cefalea, definita comunemente come “mal di testa”, rappresenta uno dei dolori più frequenti che affligge il genere umano: basti pensare che oltre l'80% della popolazione almeno una volta nella vita ha sperimentato un attacco di cefalea. Esistono diverse tipologie di cefalee: una prima distinzione suddivide le cefalee primarie (sono sia il sintomo che la malattia stessa) e le cefalee sintomatiche (di una malattia sistemica o cerebrale). I nutraceutici hanno evidenziato delle potenzialità nei confronti delle cefalee primarie (soprattutto nell'emicrania ed in parte nelle cefalee muscolo-tensive).

L'emicrania rappresenta una delle 20 maggiori cause di disabilità a livello mondiale, come riportato dalla WHO nel World Health Report [1]. Questo tipo di cefalea è una malattia neurovascolare cronica, spesso sottodiagnosticata e/o trattata in modo inadeguato, caratterizzata da attacchi ricorrenti di cefalea associata a sintomi neurologici, gastrointestinali e disautonomici. L'emicrania colpisce il 18% delle donne ed il 6% degli uomini, determinando una riduzione evidente della qualità della vita. Esistono almeno 6 sottogruppi di emicrania (senz'aura, con aura, retinica, periodica dell'infanzia, cronica, probabile), contraddistinte da sintomatologie eterogenee e complesse. L'eziopatogenesi dell'emicrania è multifattoriale. La genetica svolge un ruolo importante nella predisposizione alla malattia. Dal punto di vista patogenetico, una delle peculiarità di questa condizione riguarda l'ipersensibilità a diversi stimoli esogeni ed endogeni.

Emerge quindi l'importanza di un trattamento efficace, in particolare a livello preventivo, che possa evitare ai pazienti la disabilità causata dalla patologia e gli effetti collaterali dei farmaci tradizionali. La terapia dell'emicrania si basa su 3 capisaldi che includono adeguate norme comportamentali (evitare alterazioni del ritmo circadiano, alimentazione adeguata, attività fisica regolare), la terapia dell'attacco emicranico (triptani, FANS, derivati dell'ergot, antiemetici, barbiturici, cortisonici, oppiacei) e la terapia di profilassi (B-bloccanti, antidepressivi, antiepilettici, calcio-antagonisti, FANS, antagonisti della serotonina e **nutraceutici**).

I primi obiettivi della terapia dell'attacco emicranico includono il sollievo dal dolore, la riduzione della frequenza degli episodi acuti e il ripristino della normale funzionalità nella vita quotidiana [2]. A livello profilattico, sono cresciuti gli studi in letteratura che riportano l'azione benefica di alcuni nutraceutici: in particolare si segnalano il magnesio, la riboflavina, il coenzima Q10, il tanacetolo, il farfaraccio e il ginkgo biloba che verranno descritti di seguito [3,4,5].

Magnesio

Il magnesio riveste un ruolo fondamentale in molteplici processi fisiologici. In particolare le concentrazioni di magnesio influenzano la sintesi e il rilascio di ossido nitrico, dei mediatori infiammatori, dei recettori serotoninergici e di altri recettori e neurotrasmettitori correlati all'emicrania [6]; inoltre rivestono un ruolo nel controllo del tono vascolare e della reattività a ormoni e neurotrasmettitori endogeni, attraverso l'interazione con i recettori N-metil D-aspartato (NMDA) [7]. Queste proprietà ne mettono in luce il potenziale ruolo nel trattamento delle cefalee e dell'emicrania. Una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati con placebo ha evidenziato la possibile correlazione tra la carenza di magnesio e l'insorgenza di attacchi di emicrania. In particolare 11 studi hanno valutato l'efficacia della somministrazione intravenosa di magnesio negli attacchi acuti di emicrania su un totale di 948 partecipanti e 10 studi hanno esaminato gli effetti della somministrazione orale di magnesio nella profilassi su un totale di 789 partecipanti [8]. I risultati hanno mostrato che la somministrazione intravenosa di magnesio (1-2 g magnesio solfato; 40 ml magnesio aspartato e potassio aspartato; 32 mg cloruro di magnesio adenosina disodio trifosfato + 80 mg ozagrel; 25% magnesio solfato 15mL + 20% lidocaina 0.5 mL) riesce a dare un sollievo dall'emicrania acuta a 15, 45, 120 min e 24 h dopo l'infusione (Odd ratios [ORs] = 0.23, 0.20, e 0.25, rispettivamente). Inoltre la somministrazione orale di magnesio (102-750 mg/die) per trattamenti della durata di 4-12 settimane ha significativamente alleviato la frequenza e l'intensità degli attacchi di emicrania (ORs = 0.20

e 0.27). Di conseguenza, il magnesio è un utile strumento da adottare come parte di un approccio multimodale nel trattamento dell'emicrania.

Riboflavina

La riboflavina, conosciuta anche come vitamina B2, è una componente di due coenzimi (la flavina adenina dinucleotide e la flavina mononucleotide), che sono dei cofattori nella catena di trasporto degli elettroni nel ciclo di Krebs. Ha un ruolo fondamentale nella stabilità di membrana e nel mantenimento delle funzioni cellulari [9]. Uno studio clinico randomizzato ha mostrato come la supplementazione con 400 mg di riboflavina per 3 mesi ha portato a una riduzione del 50% degli attacchi di emicrania nel 59% dei pazienti [10]. I risultati sono stati confermati da un altro studio clinico [11], che ha mostrato come la somministrazione di 400 mg/die di riboflavina dopo 3 e 6 mesi di trattamento ha ridotto la frequenza degli attacchi di emicrania da 4 giorni/mese a 2 giorni/mese e l'uso di farmaci da 7 unità/mese a 4.5 unità/mese ($p < 0.05$). Il trattamento è inoltre risultato sicuro e ben tollerato. I risultati ottenuti supportano l'importanza di ulteriori studi clinici nel lungo termine e su un ampio ed eterogeneo campione di persone per valutarne l'efficacia e la tollerabilità nel lungo termine.

Coenzima Q10

Il coenzima Q10 (CoQ10) è un enzima endogeno ed è un cofattore coinvolto nella catena di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale, che contribuisce alla generazione di energia attraverso il suo ruolo nella respirazione cellulare. A causa del suo ruolo nella funzione mitocondriale e della sua attività come antiossidante, è stato ipotizzato un sua potenziale azione in prevenzione dell'emicrania. Uno studio clinico ha riportato come la somministrazione di 150 mg/die di CoQ10 per 3 mesi abbia ridotto del 50% gli episodi di emicrania nel 61% dei pazienti [12].

Una dose di 300 mg/die di CoQ10 è stata valutata in un altro studio clinico, che ha confermato la riduzione della frequenza degli episodi acuti con risultati già nel primo mese di trattamento [13]. I risultati ottenuti e la buona tollerabilità del CoQ10 suggeriscono ulteriori studi su un ampio ed eterogeneo campione di persone per poterne usufruire nella prevenzione e nel trattamento dell'emicrania.

Tanaceto (*Tanacetum parthenium*)

Il Tanaceto è una pianta originaria nei Balcani, attualmente diffusa in Europa e in Nord e Sud America. I suoi effetti sull'emicrania è probabilmente dovuta ai partenolidi con-

tenuti nelle foglie. Il meccanismo d'azione non è completamente chiaro, ma sembra essere correlato all'inibizione dell'aggregazione piastrinica e del rilascio di serotonina dalle piastrine e dai leucociti, oltre all'inibizione della sintesi di prostaglandine e della fosfolipasi A [14,15]. Inoltre il partenolide sembra agire sulle COX-2, sul TNF- α , sull'IL-1 e sulla serotonina [16,17].

Uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di un estratto di Tanaceto (18.75 mg/die suddivisi in tre dosi per 16 settimane) in prevenzione dell'emicrania [18]. Il numero degli episodi acuti è diminuito da 4.76 a 1.9 attacchi/mese e maggiormente rispetto al gruppo placebo ($p = 0.0456$). Un altro studio clinico ha riportato simili risultati [19]. Tuttavia, mancano ad oggi studi nel lungo termine che ne possano diffondere l'uso nella popolazione.

Farfaraccio (*Petasites hybridus*)

Il farfaraccio è un arbusto perenne diffuso in Europa e in parte dell'Asia. Il suo meccanismo d'azione non è completamente chiaro; tuttavia, sembra agire attraverso la regolazione dei canali al calcio e l'inibizione della sintesi dei leucotrieni, influenzando la cascata infiammatoria associata all'emicrania [20]. I composti farmacologicamente attivi sono i sesquiterpeni come la petasina e l'isopetasina. Uno studio clinico randomizzato con placebo ha dimostrato che l'estratto di farfaraccio (150 mg/die in due somministrazioni per 4 mesi) ha portato a una riduzione del numero di attacchi di emicrania del 48% ($p = 0.0012$ vs placebo); i più frequenti effetti collaterali sono stati di natura gastrointestinale [21].

Un altro studio clinico randomizzato e controllato con placebo ha valutato l'efficacia di un trattamento con farfaraccio (50 mg/die in due somministrazioni per 12 settimane) [22]. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa degli attacchi di emicrania ($p < 0.05$) rispetto al placebo e una buona tollerabilità. Il trattamento con farfaraccio può dunque essere utile nei pazienti con emicrania. L'efficacia è stata dimostrata anche nei bambini e negli adolescenti in uno studio multicentrico e prospettico. I partecipanti hanno assunto una dose di 50-150 mg/die (in relazione al peso corporeo) di farfaraccio per 4 mesi: al termine del trattamento è stata osservata una riduzione della frequenza degli attacchi di emicrania di almeno il 50% nella maggior parte dei pazienti [23]. Nonostante la buona tollerabilità e i risultati ottenuti anche in bambini e adolescenti mostrino le potenzialità del farfaraccio, è importante usare cautela per la potenziale epatotossicità [24]; ulteriori studi sono quindi

consigliati nell'adulto e nel bambino per promuoverne l'uso nella popolazione generale.

Ginkgo Biloba (*Ginkgo Biloba*)

Il ginkgolide B è un diterpene estratto dalle foglie del *Ginkgo biloba*, una delle più antiche piante sulla terra originatasi in Asia [25]. È considerato un potenziale trattamento per l'emicrania, in quanto agisce modulando la trasmissione glutammatergica nel sistema nervoso centrale e come antagonista sul recettore del PAF [26].

Uno studio clinico ha valutato l'efficacia di un trattamento a base di un estratto di *Ginkgo biloba* (60 mg) associato a CoQ10 (11 mg) e vitamina B2 (8.7 mg) due volte/die per 4 mesi. Durante il periodo di trattamento è stata osservata una riduzione significativa della frequenza degli attacchi di emicrania ($p < 0.0001$) [27]. Un altro studio ha focalizzato l'attenzione sugli effetti della somministrazione di ginkgolide B in profilassi dell'emicrania in età pediatrica. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento con ginkgolide B (80 mg), CoQ10 (20 mg), vitamina B2 (1.6 mg) e

magnesio (300 mg) due volte/die per tre mesi. Anche in questo caso i risultati hanno mostrato una riduzione degli attacchi di emicrania [28]. Un altro studio in età pediatrica ha confrontato l'efficacia di quest'ultimo trattamento rispetto alla supplementazione con L-triptofano (250 mg), 5-idrossitriptofano dalla *Griffonia simplicifolia* (50 mg), vitamina PP (9 mg), vitamina B6 (1 mg) due volte/die per 6 mesi. Entrambe le preparazioni hanno portato a una riduzione statisticamente significativa nella frequenza degli attacchi di emicrania, mostrando la superiorità del trattamento con ginkgolide B, che è stato ben tollerato (solo il 4% dei pazienti ha riportato effetti collaterali gastrointestinali minori dopo la prima settimana di trattamento) [29]. L'estratto di *Ginkgo biloba* rappresenta quindi un potenziale strumento nel trattamento dell'emicrania. Tuttavia, gli studi condotti ad oggi non hanno valutato l'efficacia della somministrazione del ginkgolide B da solo, ma in associazione ad altri composti. Ulteriori studi sono quindi suggeriti per meglio valutarne le potenzialità nella pratica clinica.

HIGHLIGHTS

- L'emicrania rappresenta una delle 20 maggiori cause di disabilità a livello mondiale. Emerge quindi la necessità di un approccio preventivo e terapeutico, che miri a ridurre la frequenza degli episodi acuti, dare sollievo dal dolore e ripristinare rapidamente la normale funzionalità della vita quotidiana.
- Tra i principali nutraceutici studiati per il trattamento dell'emicrania emergono il magnesio, la riboflavina, il coenzima Q10, il tanaceto, il farfaraccio e il ginkgo biloba.
- Gli studi clinici su tali nutraceutici hanno dato risultati promettenti seppur preliminari: sono consigliati ulteriori trials nel lungo tempo su un numero di soggetti ampio ed eterogeneo per ampliarne l'uso nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, et al. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005 Dec;6(6):429-40.
2. Diener HC, Solbach K, Holle D, et al. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. *Clin Med*. 2015;15(4):344-50.
3. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache*. 2011 Mar;51(3):469-83.
4. Daniel O, Mauskop A. Nutraceuticals in Acute and Prophylactic Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2016 Apr;18(4):14.
5. Tepper SJ. Nutraceutical and Other Modalities for the Treatment of Headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2015 Aug;21(4 Headache):1018-31.
6. Bianchi A, Salomone S, Caraci F, et al. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. *Vitam Horm*. 2004;69:297-312.
7. Altura BM, Altura BT, Carella A, et al. Mg²⁺ -Ca²⁺ interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg²⁺ versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels. *Can J Physiol Pharmacol*. 1987;65:729-745.
8. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, et al. Effects of Intravenous and Oral Magnesium on Reducing Migraine: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2016 Jan;19(1):E97-112.
9. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache*. 2011 Mar;51(3):469-83.

10. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998 Feb;50(2):466-70.
11. Boehnke C, Reuter U, Flach U, et al. High-dose riboflavin treatment is efficacious in migraine prophylaxis: an open study in a tertiary care centre. *Eur J Neurol*. 2004 Jul;11(7):475-7.
12. Rozen TD, Oshinsky ML, Gebeline CA, et al. Open label trial of Coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia*. 2002; 22:137-141.
13. Sandor PS, DiClemente L, Coppola G, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64:713-715.
14. Heptinstall S, White A, Williamson L, et al. Extracts of feverfew inhibit granule secretion in blood platelets and polymorphonuclear leukocytes. *Lancet*. 1985;1:1071-1074.
15. Pugh WH, Sambo K. Prostaglandin synthetase inhibitors in feverfew. *J Pharm Pharmacol*. 1988;40:743-745.
16. Johnson S. Feverfew: a traditional herbal remedy for migraine and arthritis. London: Sheldon Press, 1984.
17. Kuritzky A, Elhacham Y, Yerushalmi Z, et al. Feverfew in the treatment of migraine: its effect on serotonin uptake and platelet activity. *Neurology*. 1994;44(Suppl. 2):A201.
18. Diener HC, Pfaffenrath V, Schnitker J, et al. Efficacy and safety of 6.25 mg t.i.d. feverfew CO₂-extract (MIG-99) in migraine prevention--a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2005 Nov;25(11):1031-41.
19. Murphy JJ, Heptinstall S, Mitchell JR. Randomised double-blind placebo-controlled trial of feverfew in migraine prevention. *Lancet*. 1988 Jul 23;2(8604):189-92.
20. Eaton J. Butterbur, herbal help for migraine. *Nat Pharm*. 1998;2:23-24.
21. Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*. 2004 Dec 28;63(12):2240-4.
22. Grossman W, Schmidramsl H. An extract of Petasites hybridus is effective in the prophylaxis of migraine. *Altern Med Rev*. 2001 Jun;6(3):303-10.
23. Pothmann R, Danesch U. Migraine prevention in children and adolescents: results of an open study with a special butterbur root extract. *Headache*. 2005;45:196-203.
24. Tepper SJ. Nutraceutical and Other Modalities for the Treatment of Headache. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2015 Aug;21(4 Headache):1018-31.
25. McKenna DJ, Jones K and Hughes K. Efficacy, safety, and use of ginkgo biloba in clinical and preclinical applications. *Altern Ther Health Med* 2001; 7(5): 70-90.
26. Esposito M, Carotenuto M. Ginkgolide B complex efficacy for brief prophylaxis of migraine in school-aged children: an open-label study. *Neurol Sci*. 2011 Feb;32(1):79-81.
27. D'Andrea G, Bussone G, Allais G, et al. Efficacy of ginkgolide B in the prophylaxis of migraine with aura. *Neurol Sci* 2009; 30(S1): S121-S124.
28. Usai S, Grazi L and Andrasik F. An innovative approach for migraine prevention in young age: a preliminary study. *Neurol Sci* 2010; 31(S1): S181-S183.
29. Esposito M, Ruberto M, Pascotto A, et al. Nutraceutical preparations in childhood migraine prophylaxis. *Neurol Sci* 2012; 33: 1365-1368.

CREBOX OBSERVATIONAL TRIAL (COT): uno studio real-life su pazienti astenici affetti da scompenso cardiaco cronico

Arrigo F.G. Cicero per il COT Study Group

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Introduzione

I pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, anche quando ben curati farmacologicamente, presentano spesso uno scadimento della qualità di vita percepita rispetto alla popolazione sana e rispetto a pazienti con altre condizioni patologiche croniche [1-3]. Fra i fattori associati a tale riduzione della qualità di vita percepita vi sono sintomi maggiori come dispnea ed astenia, che persistono spesso nonostante trattamento farmacologico massimale secondo linee guida [4].

Non esistendo al momento ulteriori farmaci che agiscano selettivamente su questi sintomi nei pazienti con scompenso cardiaco cronico la ricerca si è recentemente concentrata sulla possibilità di impiegare supplementi dietetici specifici per migliorare la qualità di vita in questi pazienti [5].

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare in aperto la percezione di efficacia di un nutraceutico combinato (Crebox®) su sintomi correlati alla qualità di vita in un campione di pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico in trattamento stabile e con astenia residua.

Metodi

Per questo studio abbiamo arruolato 30 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico clinicamente stabile, in terapia massimale non modificata da almeno 3 mesi, ma con percezione di astenia.

Le caratteristiche principali dei pazienti testati sono riportate in tabella 1.

Ai pazienti è stata proposta la somministrazione biquotidiana di un nutraceutico a base di D-Ribosio 2500 mg/dose e Creatina monoidrato 1000 mg/dose (Crebox®, gentilmente fornito a titolo gratuito da Therabel GiEnne Pharma S.p.A., Milano) da assumersi alla dose di 2 bustine/die (per un totale di D-Ribosio 5000 mg/die e Creatina monoidrato 2000 mg/die per 28 giorni).

Alla baseline, a 14 e a 28 giorni i pazienti sono stati sot-

toposti ad una serie di test per valutarne e quantificarne la risposta alla supplementazione:

- 1) Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- 2) EuroQoL EQ-5D questionnaire
- 3) 6-minute walk test (6MWT)

Il KCCQ [6] è un questionario per malattia-specifico per la stima della qualità della vita percepita nel paziente affetto da scompenso cardiaco che include 7 domini (limitazione fisica, stabilità dei sintomi, intensità dei sintomi, frequenza dei sintomi, autonomia funzionale, qualità della vita e limitazione sociale) e 3 sub-scores [total symptom score (TSS, che comprende frequenza ed intensità dei sintomi), overall summary score (OSS, che comprende limitazione fisica, TSS, qualità di vita e limitazione sociale), e clinical summary score (CSS, che comprende limitazione fisica e TSS)]. Gli scores sono compresi fra 0 e 100 dove 100 è la migliore condizione di qualità di vita percepita possibile. Un cambiamento di 5 unità nell'OSS è stato definito come la minima quantità clinicamente apprezzabile in funzione di un trattamento efficace [7].

L'EuroQoL EQ-5D8 è un test complesso, ma affidabile che fornisce una misura generale della qualità di vita percepita. La parte più semplice del test comprende una scala analogico-visiva (VAS) per l'autovalutazione della salute generale che va da 0 a 100 (dove 100 è lo score migliore possibile e 0 il peggiore). Il questionario poi include 5 blocchi di domande (domini) che indagano mobilità, autosufficienza, attività usuali, dolore/disagio, e ansia/depressione; in queste domande le risposte vanno da 1 a 3, dove 1 è la condizione migliore e 3 la peggiore. Il risultato combinato dei risultati ottenuti viene riassunto in uno score finale con un algoritmo matematico. La minima differenza rilevante col EQ-5D index score è definita come la più piccola differenza che venga giudicata significativa da medici o pazienti (misura soggettiva). Da precedenti studi longitudinali si ritiene che questa possa essere stimata mediamente in 0.074 (7.4%) [8].

Il 6-minute walk test è una misura di performance su esercizio submassimale ed è stata validata come stima sicura, affidabile e ripetibile dello stato funzionale e della resistenza all'esercizio nel soggetto anziano [9]. Il test è stato eseguito su di un percorso di 25 metri (eventualmente usando gli ausili usualmente impiegati) con incoraggiamento standardizzato ad intervalli regolari.

Gli scores sono stati confrontati, rispetto al basale, al tempo 14 e 28 giorni.

Ad ogni visita è anche stato chiesto ai soggetti di dichiarare l'accettabilità del trattamento su di una scala da 1 a 10. Ad ogni visita è stata anche valutata la compliance del paziente al trattamento contando le dosi residue di prodotto.

I parametri continui sono stati confrontati versus basale col test non parametrico di Mann-Whitney per campioni appaiati, mentre le variabili categoriche col test del Chi-quadro seguito dal test esatto di Fisher. Tutti i test sono stati eseguiti con l'ausilio del software statistico SPSS 21.0. Una soglia di significatività di 0.05 è stata scelta per tutti i test.

Risultati

Le caratteristiche generali del campione arruolato sono riassunte in tabella 1.

Il trattamento è stato ben tollerato da tutti i pazienti e la compliance generale è stata ottima con una media di dosi non assunte su 28 giorni di 2 bustine.

La tabella 2 mostra i valori al basale degli score globali ed individuali degli item del KCCQ e loro variazione assoluta dopo 14 e 28 giorni di trattamento con Crebox®. Come si può osservare già dopo 14 giorni di trattamento vi è un miglioramento del Total Symptom Score trainato principalmente da una migliore qualità di vita percepita.

La tabella 3 riporta il valore al basale degli score globali e variazioni degli stessi del EQ-5D dopo 14 e 28 giorni di trattamento: l'Index Score migliora già dopo 14 giorni (trainato da una riduzione dei soggetti che lamentano discomfort aspecifico), mentre il VAS solo dopo 28, per il netto calo di soggetti che lamentano deficit di motilità, ansia/depressione e soprattutto discomfort aspecifico.

Il risultato del 6MWT è stato un significativo miglioramento da un valore medio di 456±98 m percorsi al basale a 497±63 m dopo 28 giorni di trattamento (+9%, p<0.05) (Figura 1).

Discussione

Fra i nutraceutici attivi sul miocardio la creatina ed il ribosio sono di particolare interesse [5].

Al di là dell'ampia letteratura preclinica in favore di questi nutraceutici, la supplementazione di lunga durata con creatina ha dimostrato in un recente studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto su 100 pazienti affetti da scompenso cardiaco di ridurre significativamente i livelli plasmatici di numerosi marcatori di infiammazione e disfunzione vascolare (entrambi fattori coinvolti nel peg-

CARATTERISTICHE GENERALI DEI PAZIENTI ARRUOLATI NELLO STUDIO

| Pazienti | 30 (18 M, 12 F) | Farmaci impiegati: |
|--------------------|----------------------------|--------------------------|
| Età (media±SD) | 63.7±5.8 anni | • ACE-inibitori (18) |
| Altezza (media±SD) | 170±7 cm | • Sartani (12) |
| Peso (media±SD) | 79±11 kg | • Beta-bloccanti (21) |
| BMI (media±SD) | 27.3±2.5 kg/m ² | • Diuretici (29) |
| PAS (media±SD) | 132±11 mmHg | • Antialdosteronici (11) |
| PAD (media±SD) | 84±5 mmHg | • Statine (17) |
| FC (media±SD) | 68±7 bpm | • Antiaggreganti (25) |
| FE% (media±SD) | 46±5% | • Anticoagulanti (6) |

Tab. 1

VALORE AL BASALE DEGLI SCORE GLOBALI ED INDIVIDUALI DEGLI ITEM DEL KCCQ E DOPO 14 E 28 GIORNI DI TRATTAMENTO

| KCCQ | Baseline | 14 giorni | 28 giorni |
|-----------------------------------|----------|-----------|-----------|
| Overall Summary Score (media±SD) | 49±3 | 50±4 | 52±3* |
| Clinical Summary Score (media±SD) | 52±3 | 53±3 | 55±4* |
| Total Symptom Score (media±SD) | 52±4 | 54±3* | 59±4* |
| Limitazione fisica (media±SD) | 48±4 | 51±2 | 58±6** |
| Intensità dei sintomi (media±SD) | 51±5 | 57±3 | 59±3* |
| Frequenza dei sintomi (media±SD) | 57±5 | 58±4 | 59±4 |
| Stabilità dei sintomi (media±SD) | 54±3 | 54±4 | 54±3 |
| Autosufficienza (media±SD) | 63±6 | 64±6 | 64±5 |
| Qualità della vita (media±SD) | 47±4 | 50±3* | 59±4* |
| Limitazione sociale | 50±6 | 51±4 | 55±3* |

*p<0.05, **p<0.01

Tab. 2

VALORE AL BASALE DEGLI SCORE GLOBALI DEL EQ-5D E LORO VARIAZIONE DOPO 14 E 28 GIORNI DI TRATTAMENTO, NONCHÉ VARIAZIONE DEL NUMERO DI SOGGETTI CHE LAMENTAVANO DISTURBI CORRELATI ALLA QUALITÀ DI VITA PERCEPITA

| EuroQoL EQ-5D | Baseline | Variazione a 14 giorni | Variazione a 28 giorni |
|--|----------|------------------------|------------------------|
| Visual Analogue Scale (media±SD) | 54±3 | 3±2 | 6±1* |
| Index Score x 100 (media±SD) | 68±4 | 4±3* | 7±2* |
| Pazienti che hanno riportato problemi per dominio: | | | |
| - Mobilità, n (Δ%) | 18 (60) | -2 (-11) | -5 (-28)** |
| - Autosufficienza, n (Δ%) | 6 (20) | 0 (0) | -1 (-17) |
| - Attività usuali, n (Δ%) | 12 (40) | -1 (-8) | -2 (-8) |
| - Disagio, n (Δ%) | 7 (23) | -2 (-28)** | -4 (-57)** |
| - Ansia/depressione, n (Δ%) | 17 (57) | -2 (-12) | -5 (-29)** |

*p<0.05, **p<0.01

Tab. 3

Valore del risultato del 6MWT al basale e dopo 14 e 28 giorni di trattamento

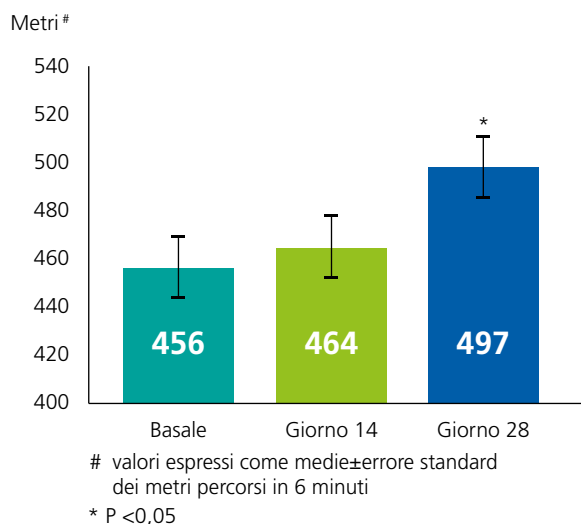


Fig. 1

gioramento della funzionalità cardiaca) [10].

D-ribosio alla dose di 5 gr/die è stato testato in un trial clinic di 6 settimane condotto su pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV. Alla fine delle 6 settimane i risultati hanno mostrato un miglioramento della velocità tissutale al doppler in 3/4 dei pazienti, mantenuta nel follow-up anche 3 settimane dopo la cessazione del trattamento. Più della metà dei pazienti ha ottenuto un miglioramento nel rapporto fra velocità di riempimento diastolico precoce (E) e velocità di rilassamento dell'anulus (E') [11].

L'associazione di nutraceutici inclusa in Crebox® ha quindi un forte razionale scientifico, sia per la letteratura dispo-

nibile sui singoli componenti, che per i risultati ottenuti con la combinazione degli stessi in test pre-clinici, che dimostrano la loro capacità di proteggere il miocardio da stimoli ischemici [12,13].

Mancava al momento una dimostrazione preliminare dell'efficacia di creatina e ribosio nei pazienti target rispetto alle indicazioni dei singoli componenti.

Il test open-label condotto su Crebox® ha dimostrato di migliorare la percezione di qualità di vita dopo 28 giorni di trattamento continuativo a dose piena grazie al miglioramento di un ampio numero di parametri fra loro correlati, ed in particolare per un aumento della capacità funzionale espressa nei termini di percezione generale di benessere psico-fisico e di aumento di resistenza fisica allo sforzo.

Il trattamento proposto è stato peraltro ottimamente tollerato.

La limitazione principale di questo studio è il disegno in aperto. Un altro limite è il follow-up a breve termine: non è infatti noto se la prosecuzione long-term della terapia possa determinare un miglioramento di parametri funzionali (es.: frazione di eiezione). Il pregio è quello di essere uno studio condotto in condizioni di real-life su pazienti per i quali la terapia farmacologica dello scompenso cardiaco è già massimale, con un discreto compenso emodinamico, ma nei quali permane un disagio legato prevalentemente al sintomo astenia, molto frequente nei pazienti affetti da scompenso.

In conclusione, la supplementazione biquotidiana con Crebox® per 28 giorni si associa a un significativo miglioramento della percezione della qualità di vita di pazienti affetti da scompenso cardiaco in trattamento farmacologico stabilizzato, con un ottima compliance da parte di questi in relazione alla perfetta tollerabilità e alla non interazione con le terapie concomitanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Calvert MJ, Freemantle N, Cleland JG. The impact of chronic heart failure on health-related quality of life data acquired in the baseline phase of the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 243-251.
2. Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, Haass M. Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables. *Heart.* 2002; 87: 235-241.
3. Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J.* 2002; 23: 1867-1876.
4. Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis.* 2007; 49: 366-384.
5. Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and dietary supplements to improve quality of life and outcomes in heart failure patients. *Curr Pharmac Des* 2016; In press
6. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1245-1255.

7. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough PA, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J.* 2005; 150:707-715.
8. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res.* 2005; 14: 1523-1532.
9. Enright P.L., McBurnie M.A., Bittner V. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest.* 2003; 123: 387-398.
10. Hemati F, Rahmani A, Asadollahi K, Soleimannejad K, Khalighi Z. Effects of Complementary Creatine Monohydrate and Physical Training on Inflammatory and Endothelial Dysfunction Markers Among Heart Failure Patients. *Asian J Sports Med.* 2016; 7(1):e28578.
11. Bayram M, St Cyr JA, Abraham WT. D-ribose aids heart failure patients with preserved ejection fraction and diastolic dysfunction: a pilot study. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015; 9(3): 56-65.
12. Caretti A, Bianciardi P, Marini M, Abruzzo PM, Bolotta A, Terruzzi C, Lucchina F, Samaja M. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis and right ventricle hypertrophy in hypoxic hearts. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(39): 6873-9.
13. Caretti A, Bianciardi P, Sala G, Terruzzi C, Lucchina F, Samaja M. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis in ischemic cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2010; 26(6): 831-8.