

# Monacolina K e probiotico nel controllo della colesterolemia nei soggetti a basso o moderato rischio cardiovascolare: risultati di uno studio retrospettivo

Arrigo F.G. Cicero

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna, Italia;  
Presidente SINut – Società Italiana di Nutraceutica

Questo studio dimostra che il trattamento nutraceutico con monacolina K e probiotici, se assunto regolarmente, può contribuire in modo significativo alla riduzione del colesterolo LDL nei soggetti a basso o moderato rischio cardiovascolare nella prevenzione primaria.

## Abstract

**Introduction:** cardiovascular diseases are the leading cause of death globally and the phenomenon is constantly increasing.

**Materials and Methods:** the aim of this retrospective study was to evaluate the efficacy of a treatment with a nutraceutical containing monacolin K and probiotic on LDL cholesterol reduction and on perceived well-being in different profiles of patients in primary prevention at low or moderate cardiovascular risk.

**Results:** data from a total of 434 subjects were analysed. The patients were divided into 5 groups: 18.4 % (80

subjects) of the sample belonged to profile 1 (statin intolerant group), 47.7 % (207 subjects) to profile 2 (group at mild-moderate cardiovascular risk); 17.1 % (74 subjects) to profile 3 (sports group, refractory to the use of cholesterol-lowering drugs); 7.4 % (32 subjects) to profile 4 (group aged < 40 years and with predisposing factors); 9.2 % (40 subjects) to profile 5 (peri-menopausal group). 50.9 % of the sample was represented by women, 49.10 % by men. The mean age of the sample was  $56.0 \pm 11.75$  years. Considering the whole sample, the nutraceutical intake led to a reduction in LDL cholesterol of 18.0 % ( $p < 0.001$ ) and an increase in perceived well-being of 18.7 % ( $p < 0.001$ ). These percentages were maintained across all patient profiles.

**Conclusion:** *the results of this study show how the constant use of a nutraceutical based on monacolin K and probiotic is effective in obtaining a reduction in LDL cholesterol in patients in primary prevention at low or moderate cardiovascular risk. This data highlights the importance of starting a treatment for the prevention of cardiovascular diseases as soon as possible. A more detailed investigation should focus on the 2 less represented categories as menopausal women and in the population under the age of 40 and with predisposing risk factors and implement information campaigns on cardiovascular diseased prevention*

**Keywords:** *cardiovascular risk, hypercholesterolemia, nutraceuticals, prevention*

### Abstract

**Introduzione:** le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte a livello globale ed il fenomeno è in continuo aumento.

**Materiali e metodi:** valutare l'efficacia in termini di riduzione di colesterolo LDL e del benessere percepito in soggetti a basso o moderato rischio cardiovascolare sottoposti a trattamento con nutraceutico a base di Monacolina K e probiotico.

**Risultati:** sono stati analizzati, in totale, i dati relativi a 434 soggetti. I soggetti sono stati suddivisi in 5 gruppi: il 18,4 % (80 soggetti) del campione apparteneva al profilo 1 (gruppo intollerante alle statine); il 47,7 % (207 soggetti) al profilo 2 (gruppo a rischio cardiovascolare lieve-moderato); il 17,1 % (74 soggetti) al profilo 3 (gruppo sportivo, refrattario all'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti); il 7,4 % (32 soggetti) al profilo 4 (gruppo con età < 40 anni e con fattori predisponenti); il 9,2 % (40 soggetti) al profilo 5 (gruppo in peri-menopausa). Il 50,90 % del campione era rappresentato da donne, il 49,1 % da uomini. L'età media del campione era  $56,0 \pm 11,75$  anni. Considerando il campione totale, l'assunzione del nutraceutico e del probiotico ha portato ad una riduzione del colesterolo LDL del 18,0 % ( $p < 0,001$ ) e un incremento del benessere percepito del 18,7 % ( $p < 0,001$ ). Tali percentuali si sono mantenute in tutti i profili di soggetti.

**Conclusioni:** i risultati di questo studio evidenziano come l'uso costante di un nutraceutico a base di mo-

nacolina K e probiotico sia efficace nell'ottenere una riduzione del colesterolo LDL in soggetti in prevenzione primaria con basso o moderato rischio cardiovascolare. Questo dato va ad evidenziare, ancora una volta, l'importanza di iniziare il prima possibile un trattamento per la prevenzione delle patologie cardiovascolari. Un'indagine piu' approfondita dovrebbe focalizzarsi maggiormente su 2 categorie meno rappresentate nello studio quali donne in menopausa e sulla popolazione con età inferiore a 40 anni e con fattori di rischio predisponenti e realizzare campagne di informazione sulla prevenzione delle patologie cardiovascolari.

**Parole chiave:** ipercolesterolemia, nutraceutici, prevenzione, rischio cardiovascolare.

### Introduzione

Negli ultimi anni le malattie cardiovascolari sono diventate la principale causa di morte a livello mondiale a causa dell'aumentare della vita media della popolazione e dello stile di vita, spesso non corretto, con numerosi fattori di rischio, quali, ad esempio, abitudine tabagica, dieta ricca di calorie e grassi, sedentarietà (1). Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, circa 17.9 milioni di persone sono morte di malattie cardiovascolari nel 2019, giustificando circa il 32% di tutte le morti. Delle morti per cause cardiovascolari, l'85% era dovuto a infarto miocardico e ictus (1).

Anche in Italia le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morbosità, invalidità e mortalità: gli ultimi dati ISTAT evidenziano come le malattie cardiovascolari siano responsabili del 34,8% di tutti i decessi in Italia (31,7% nei maschi e 37,7% nelle donne) (2).

I principali fattori di rischio includono alcuni aspetti non modificabili quali età, sesso e familiarità e altri aspetti modificabili quali abitudine tabagica, consumo di alcol, scorretta alimentazione, sedentarietà, spesso a loro volta causa di diabete mellito di tipo 2, obesità, ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa.

Il controllo delle malattie cardiovascolari, quindi, parte, innanzitutto, dal controllo dei principali fattori di rischio, ma, spesso, questo risulta difficile sia per scarsa volontà del paziente nel voler modificare il proprio stile di vita, sia per l'asintomaticità di alcune malattie croniche come l'ipercolesterolemia e il diabete, che ne rendono difficile la percezione da parte del paziente, che, quindi, tende a sottovalutare il problema (3). Questo è stato confermato da una precedente indagine condotta dal

Gruppo di Studio DiTre: l'indagine ha evidenziato una scarsa percezione del rischio cardiovascolare da parte dei soggetti che tendono a sottostimare ampiamente i rischi legati ad un colesterolo elevato, soprattutto in prevenzione primaria (4). La scarsa consapevolezza da parte del paziente e l'asintomaticità della patologia, si traducono in una maggiore difficoltà ad iniziare il trattamento e a mantenerlo nel tempo. I dati dell'indagine suggeriscono che le Autorità Sanitarie dovrebbero concentrare gli sforzi in campagne di informazione sulla popolazione generale per aumentare la consapevolezza del paziente e educarlo ad una corretta assunzione del trattamento ipocolesterolemizzante (4). A questo proposito, negli ultimi anni, la nutraceutica ha preso sempre più piede nel nostro paese, le aziende che producono e distribuiscono nutraceutici sono oltre 500 in Italia, e coinvolgono direttamente o indirettamente quasi 20.000 persone. Non tutti i nutraceutici sono uguali, per essere efficaci, naturalmente, è necessario che i nutraceutici siano caratterizzati da un solido background fisiopatologico, da adeguate evidenze di efficacia e sicurezza e da formulazioni farmaceutiche appropriate, anche in termini di biodisponibilità (5). È importante che il loro uso sia promosso da una comunicazione pubblicitaria equilibrata, che non ne orienti l'uso in combinazione con pattern dietetici deliberatamente incompleti o squilibrati, o in sostituzione di trattamenti farmacologici di accertata efficacia, ma a completamento di questi interventi fondamentali nella ricerca del benessere e nei soggetti appropriati (6,7).

A fronte di questo, c'è la necessità di un aggiornamento in merito alle evidenze nella pratica clinica sull'utilizzo di nutraceutici ipolipemizzanti in soggetti in prevenzione primaria e sull'identificazione di quali categorie di soggetti potrebbero beneficiare di più di un intervento precoce. Per tali motivi l'obiettivo di questo studio è stato valutare l'efficacia in termini di riduzione di colesterolo LDL e in termini di benessere percepito in diversi profili di soggetti a basso o moderato rischio cardiovascolare in prevenzione primaria sottoposti a trattamento con un nutraceutico a base di Monacolina K e probiotico.

### **Materiali e metodi**

In questo studio retrospettivo sono stati arruolati 434 soggetti a basso o moderato rischio cardiovascolare sottoposti a trattamento di almeno 3 mesi con un nutraceutico a base di Monacolina K e probiotico nei 6 mesi precedenti l'arruolamento. Ai soggetti è stato

chiesto di compilare un questionario di autovalutazione in cui venivano registrati, i dati relativi al profilo lipidico prima dell'inizio del trattamento ed al momento della compilazione del questionario. In base alle caratteristiche rilevate i soggetti sono stati suddivisi in 5 profili:

- profilo 1: gruppo intollerante alle statine;
- profilo 2: gruppo a rischio cardiovascolare lieve-moderato;
- profilo 3: gruppo sportivo, refrattario all'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti;
- profilo 4: gruppo con età < 40 anni e con fattori predisponenti;
- profilo 5: gruppo in peri-menopausa.

### **Criteri di inclusione**

Sono stati arruolati soggetti con le seguenti caratteristiche:

- ipercolesterolemia lieve-moderata (identificata da valori di colesterolo LDL compreso tra 115 e 160 mg/dl), che non richiede usualmente un trattamento farmacologico in prima linea;
- livelli di trigliceridi < 400 mg/dl;
- che hanno assunto un nutraceutico a base di Monacolina K e probiotico nei 3-6 mesi precedenti l'arruolamento;
- in una condizione di prevenzione primaria e con un rischio cardiovascolare basso o moderato secondo i criteri stabiliti dalle ultime linee guida EAS (3).

### **Criteri di esclusione**

Sono stati esclusi i soggetti con:

- ipercolesterolemia familiare;
- in prevenzione secondaria;
- con cause secondarie di ipercolesterolemia quali, ad esempio, ipotiroidismo, sindrome nefrosica o indotta da farmaci come immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori delle aromatasi.

### **Determinazione del rischio cardiovascolare del paziente**

La stratificazione del rischio cardiovascolare, cioè la possibilità che il paziente muoia per causa cardiovascolare nei 10 anni successivi, è stata stimata secondo i criteri stabiliti dalle ultime linee guida EAS (3). Per essere incluso nello studio il paziente doveva rientrare nella condizione di rischio cardiovascolare basso o moderato.

Il medico, una volta ottenuto il consenso del paziente, ha dovuto compilare una check-list in cui venivano registrati, in maniera anonima, i dati dei soggetti arruolati con i dati relativi al profilo lipidico prima (T0) e dopo 3-6 mesi dall'assunzione del nutraceutico a base di monacolina K e probiotico (T1).

È stata, inoltre, registrata la percezione del benessere generale quantificata con un punteggio da 1 a 10 e l'accettabilità del prodotto utilizzato, con un punteggio da 0 a 10.

### Analisi statistica

Inizialmente sono stati considerati 474 soggetti; considerando i vari criteri di inclusione ed esclusione 30 soggetti sono stati esclusi e 434 sono stati inclusi nell'analisi finale. Successivamente sono state calcolate le statistiche descrittive di tutte le variabili, sia per l'intero campione che separatamente per i 5 profili: per le variabili qualitative sono stati riportati la numerosità e le percentuali, per quelle quantitative la media e la deviazione standard.

Sono stati anche considerati coloro che hanno 50 anni o meno contro coloro che ne hanno più di 50; un altro confronto è stata la numerosità del profilo 5 contro le

restanti donne con età tra i 45 e i 55 anni. Le medie delle variabili LDL e benessere sono state confrontate tra il T0 e il T1, sia globalmente sia separatamente per gruppo, attraverso t-test a campioni accoppiati.

Infine, è stato realizzato un modello di regressione lineare per provare a prevedere la variabile delta LDL. Per tutti i test il livello di significatività considerato è stato  $p < 0.05$ . Le analisi sono state condotte con il software IBM SPSS v28.

### Risultati

#### Campione analizzato

Sono stati analizzati, in totale, 434 soggetti. I soggetti sono stati suddivisi in 5 gruppi (Figura 1):

- il 18,4 % (80 soggetti) del campione apparteneva al profilo 1 (gruppo intollerante alle statine);
- il 47,7 % (207 soggetti) del campione apparteneva al profilo 2 (gruppo a rischio cardiovascolare lieve-moderato);
- il 17,1 % (74 soggetti) del campione apparteneva al profilo 3 (gruppo sportivo, refrattario all'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti);
- il 7,4 % (32 soggetti) del campione apparteneva al profilo 4 (gruppo con età < 40 anni e con fattori predisponenti);
- il 9,2 % (40 soggetti) del campione apparteneva al profilo 5 (gruppo in peri-menopausa);
- lo 0,2 % (1 soggetto) risultava mancante.

Il 50,9 % del campione era rappresentato da donne, il 49,1 % da uomini. L'età media del campione era  $56,0 \pm 11,75$  anni (Figura 2).

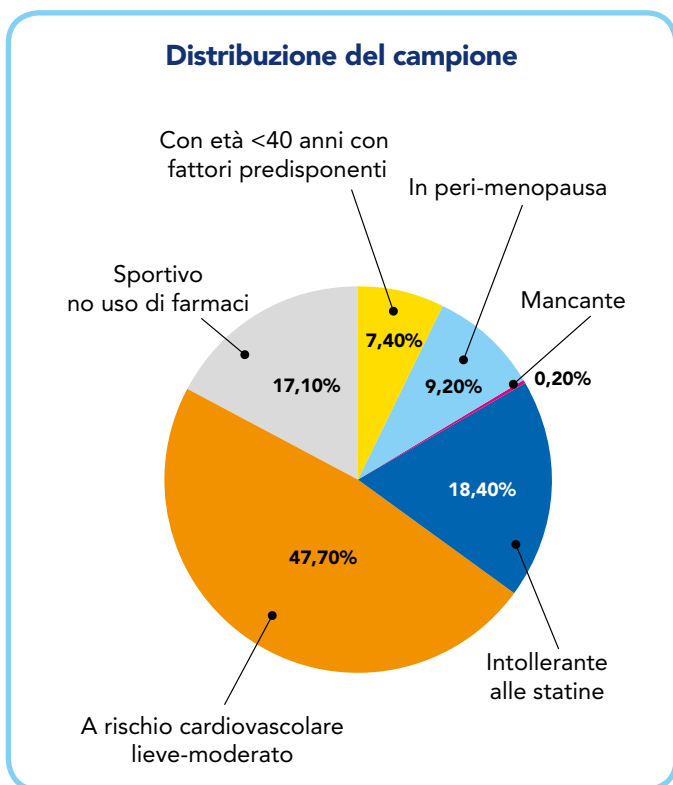


Figura 1

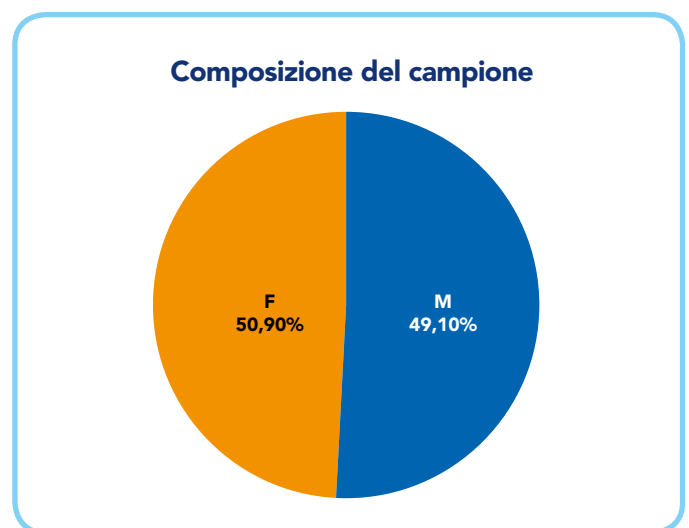


Figura 2

### Riduzione del colesterolo LDL e benessere percepito nel campione in totale

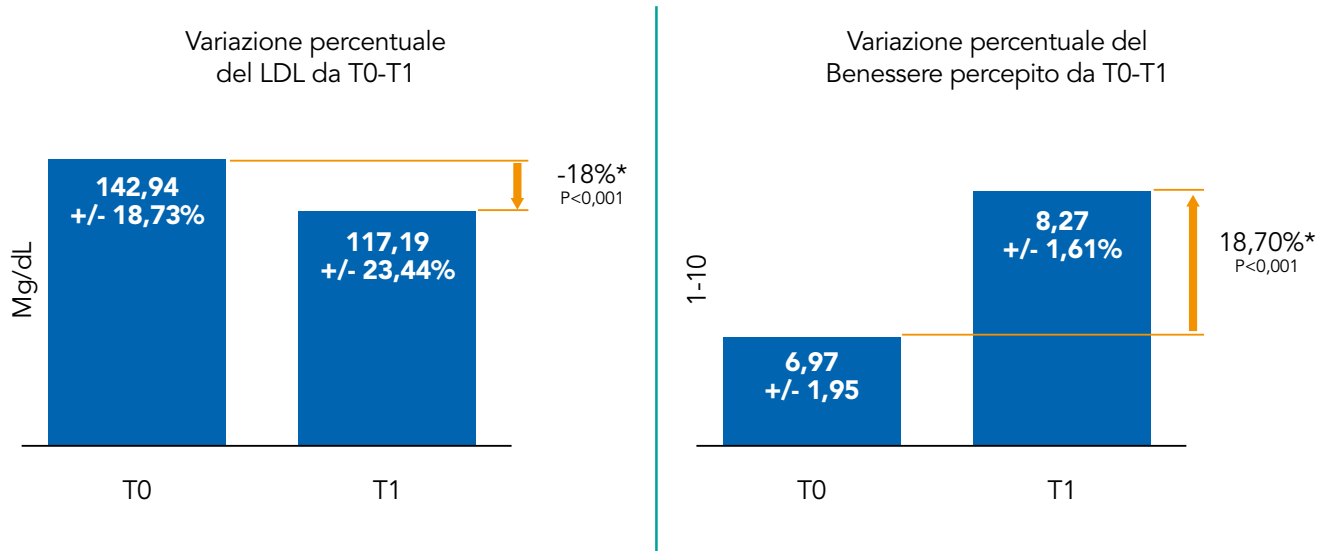


Figura 3

### Riduzione del colesterolo LDL e benessere percepito nei soggetti con profilo 1

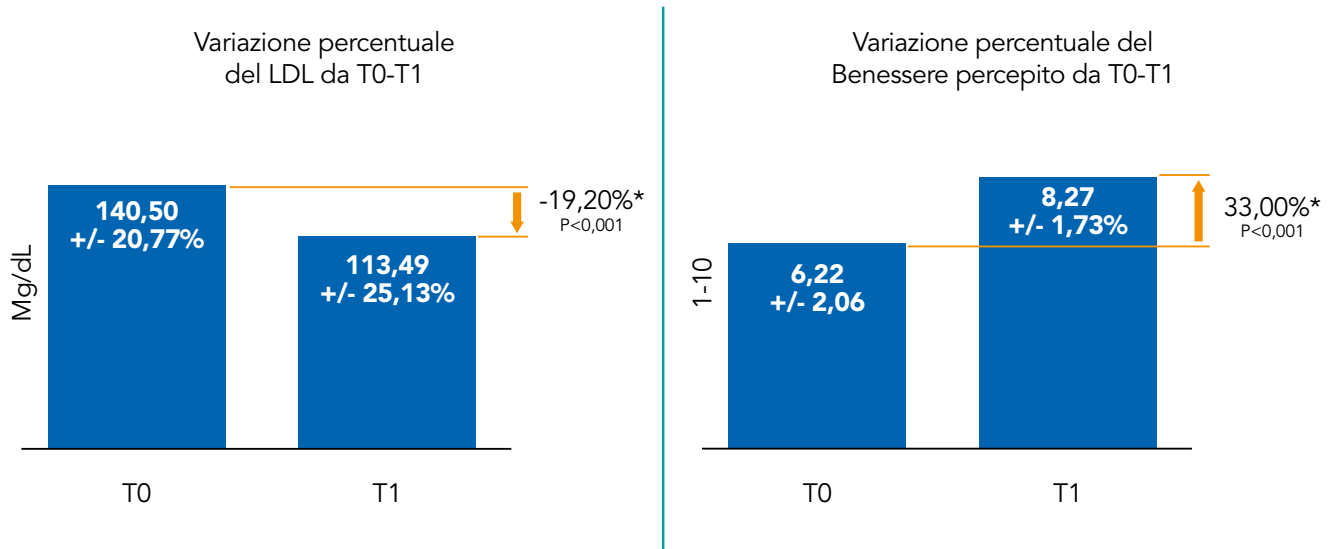


Figura 4

Considerando il campione in toto, l'assunzione del nutraceutico e del probiotico ha portato ad una riduzione del colesterolo LDL da  $142,94 \pm 18,73$  a  $117,19 \pm 23,44$  mg/dl, con una riduzione percentuale del 18 % ( $p < 0,001$ ) e un incremento del benessere percepito da  $6,97 \pm 1,95$  a  $8,27 \pm 1,61$ , con un aumento percentuale del 18,7 % ( $p < 0,001$ ) (Figura 3).

Considerando gli stessi dati suddivisi per i vari profili, si è osservato che:

- nei soggetti con profilo 1 (gruppo intollerante alle statine) l'assunzione del nutraceutico e del probiotico ha portato ad una riduzione del colesterolo LDL da  $140,5 \pm 20,77$  a  $113,49 \pm 25,13$  mg/dl, con una riduzione percentuale del 19,20 % ( $p < 0,001$ ) e un incremento del benessere percepito da  $6,22 \pm 2,06$  a  $8,27 \pm 1,73$ , con un aumento percentuale del 33,0 % ( $p < 0,001$ ) (Figura 4).
- nei soggetti con profilo 2 (gruppo a rischio cardiovascolare lieve-moderato) l'assunzione del nutraceutico e del probiotico ha portato ad una riduzione del colesterolo LDL da  $143,15 \pm 20,69$  a  $120,50 \pm 22,27$

mg/dl, con una riduzione percentuale del 15,8 % ( $p < 0,001$ ) e un incremento del benessere percepito da  $7,22 \pm 1,78$  a  $8,26 \pm 1,60$ , con un aumento percentuale del 14,4 % ( $p < 0,001$ ) (Figura 5).

- nei soggetti con profilo 3 (gruppo sportivo, refrattario all'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti) l'assunzione del nutraceutico e del probiotico ha portato ad una riduzione del colesterolo LDL da  $145,09 \pm 11,22$  a  $115,62 \pm 19,04$  mg/dl, con una riduzione percentuale del 20,3 % ( $p < 0,001$ ) e un incremento del benessere percepito da  $7,73 \pm 1,91$  a  $8,73 \pm 1,74$ , con un aumento percentuale del 12,9 % ( $p < 0,001$ ) (Figura 6).
- nel profilo 4 (gruppo con età < 40 anni e con fattori predisponenti) l'assunzione del nutraceutico e del probiotico ha portato ad una riduzione del colesterolo LDL da  $141,68 \pm 21,02$  a  $110,86 \pm 32,50$  mg/dl, con una riduzione percentuale del 21,80 % ( $p < 0,001$ ) e un incremento del benessere percepito da  $6,45 \pm 2,05$  a  $8,14 \pm 1,62$ , con un aumento percentuale del 26,2 % ( $p < 0,001$ ) (Figura 7).

### Riduzione del colesterolo LDL e benessere percepito nel gruppo con profilo 2

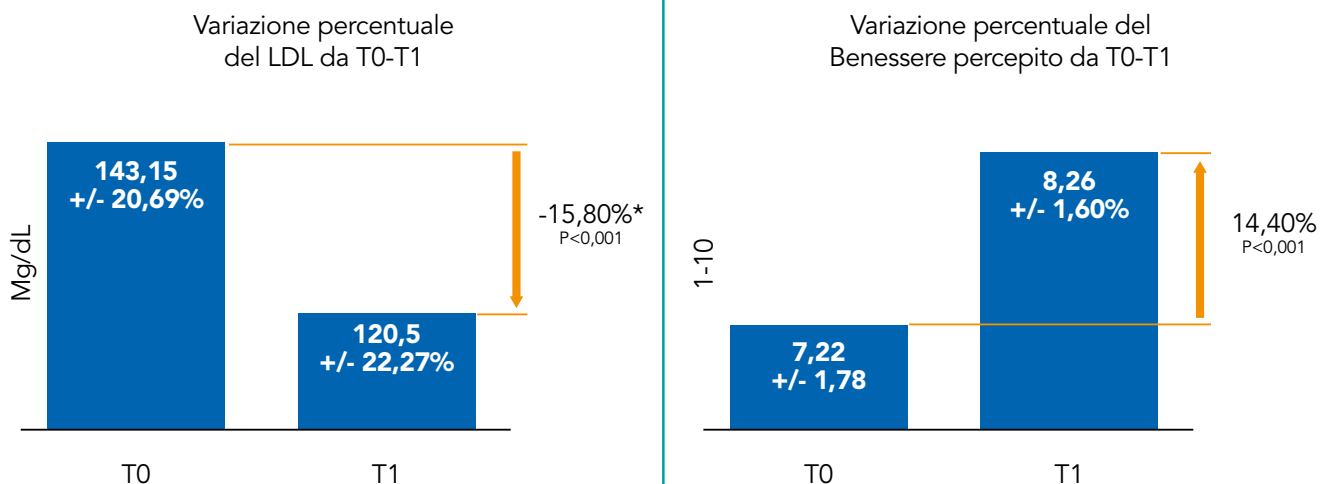


Figura 5

### Riduzione del colesterolo LDL e benessere percepito nel gruppo con profilo 3

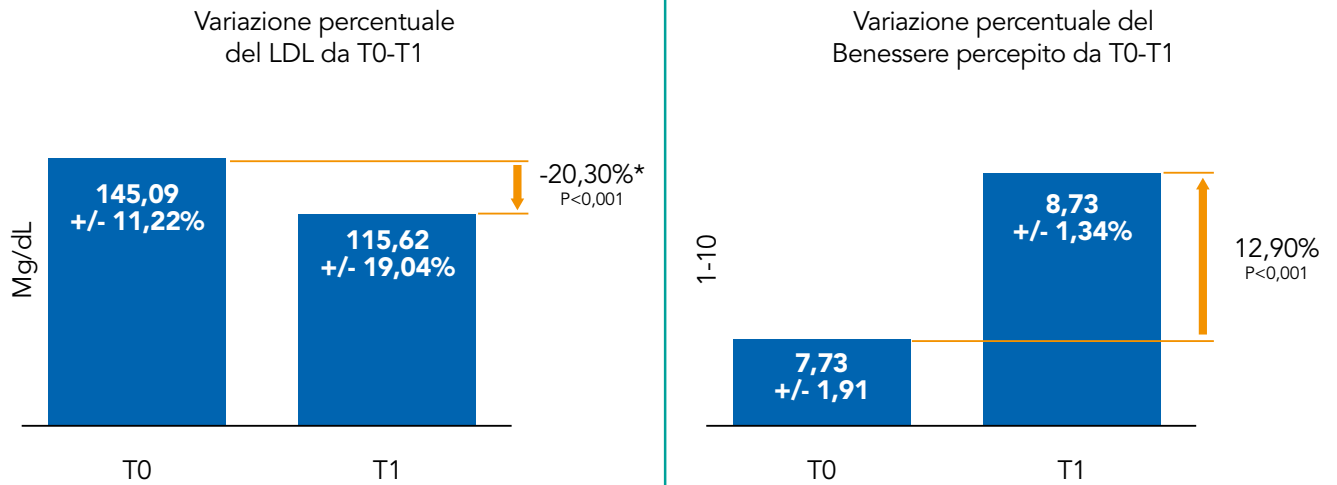


Figura 6

### Riduzione del colesterolo LDL e benessere percepito nel gruppo con profilo 4

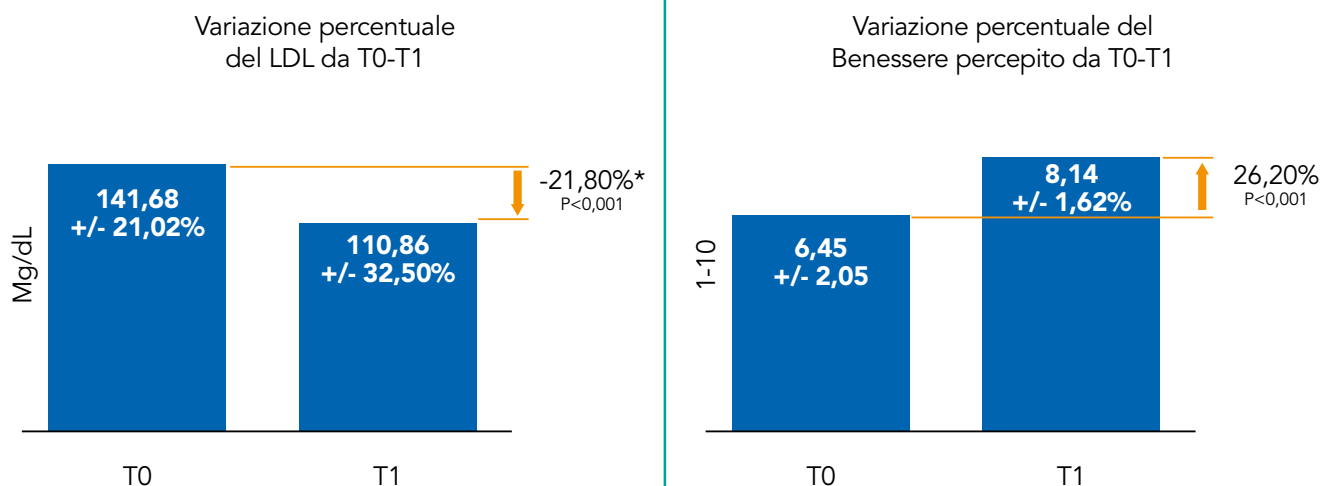


Figura 7

- nel profilo 5 (gruppo in peri-menopausa) l'assunzione del nutraceutico e del probiotico ha portato ad una riduzione del colesterolo LDL da  $143,59 \pm 10,62$  a  $116,44 \pm 20,73$  mg/dl, con una riduzione percentuale del 18,9 % ( $p < 0,001$ ) e un incremento del benessere percepito da  $6,36 \pm 1,92$  a  $7,76 \pm 1,77$ , con un aumento percentuale del 22,0 % ( $p < 0,001$ ) (Figura 8).

### Discussione

I risultati di questo studio evidenziano come l'uso costante di monacolina K e probiotico sia efficace nell'ottenere una riduzione del colesterolo LDL tra il 16 e 22%, sia nel campione totale che nei diversi profili di soggetti inclusi nello studio. Questo dato va ad evidenziare, ancora una volta, l'importanza di iniziare il prima possibile un trattamento per la prevenzione delle patologie cardiovascolari e che anche un trattamento nutraceutico, purché sia assunto costantemente, può essere di aiuto nel ridurre il colesterolo LDL in maniera significativa nei soggetti a basso o moderato rischio cardiovascolare e in prevenzione primaria. Una cosa che balza all'occhio esaminando i vari profili dei soggetti inclusi nello studio è come le donne in meno-

pausa e i soggetti con età inferiore a 40 anni con fattori di rischio predisponenti siano quelli meno rappresentati nel campione in oggetto. Mentre per questi ultimi la cosa potrebbe non stupire in quanto stiamo parlando di soggetti giovani, con età inferiore a 40 anni, dove spesso la necessità di una prevenzione primaria non viene ancora percepita, diverso è il discorso per le donne in menopausa. Che le donne siano meno trattate degli uomini, in particolare per quanto riguarda le malattie cardiovascolari, è ampiamente documentato in letteratura (8). I dati più recenti evidenziano che le malattie cardiovascolari nelle donne superano i tumori come causa di morte e il 40% dei decessi è dovuto a infarto o ictus. Anche se negli ultimi 30 anni la mortalità generale si è ridotta, la tendenza a una diminuzione nelle donne è meno pronunciata e proprio queste patologie rappresentano la prima causa di morte per il genere femminile come documentato dai dati riportati dall'Osservatorio Nazionale sulla Salute della Donna (9). Le malattie sono spesso diagnosticate con più difficoltà o in ritardo nelle donne e i motivi sono vari. Il primo ha a che fare con un retaggio culturale, che porta a pensare che le malattie cardiovascolari colpiscano soprattutto gli uomini. Il secondo motivo è che i sintomi delle stesse patologie possono essere differenti tra uomini

### Riduzione del colesterolo LDL e benessere percepito nel gruppo con profilo 5

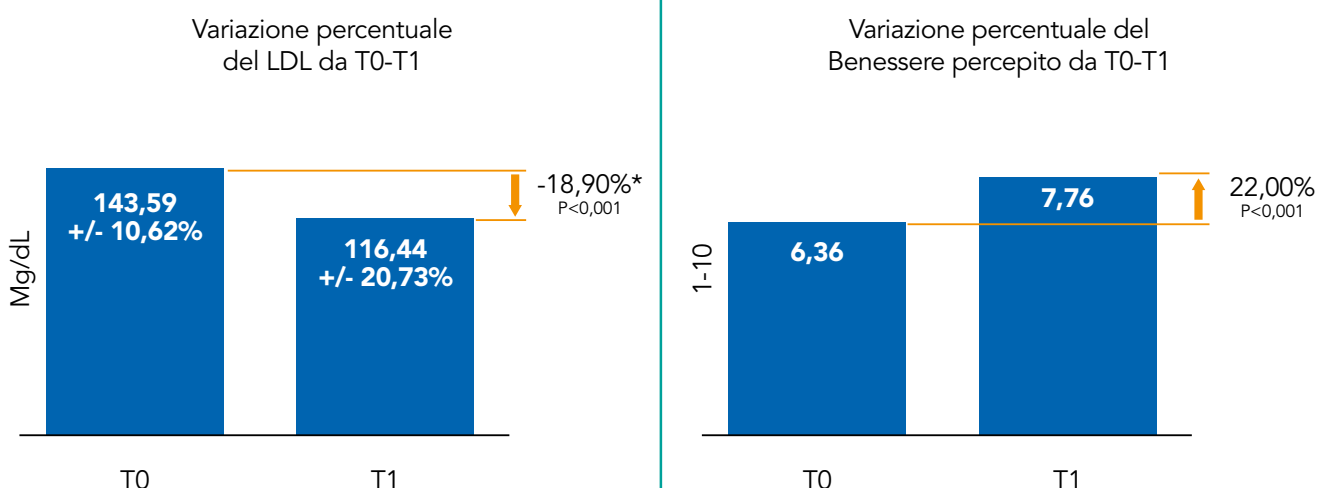


Figura 8



ni e donne. Il terzo ha una base biologica: la donne hanno un equilibrio ormonale differente e sono più difficili da studiare: le donne hanno meno tempo a causa degli impegni sociali, familiari e lavorativi (9).

Per quanto riguarda i giovani, la bassa rappresentazione dei soggetti sotto i 40 anni è in linea con la bassa percezione del rischio cardiovascolare da parte dei soggetti già evidenziato nella survey condotta dal gruppo DiTre (4), dove solo il 14,2 % tra i soggetti più giovani, nella fascia di età compresa tra i 30 e i 48 anni, dichiarava di essere a conoscenza dell'importanza di controllare il colesterolo e di essere già in trattamento. I dati di questo studio retrospettivo dimostrano come l'assunzione di un nutraceutico riduca il colesterolo LDL anche in questi soggetti, per cui andrebbe loro consigliato di iniziare la prevenzione il prima possibile, piuttosto che in età matura, quando le complicanze si sono già verificate (3, 5-7).

Lo studio ha i limiti tipici di una valutazione retrospettiva, ma è comunque rappresentativo di una pratica clinica standard, sia per la tipologia di soggetti valutati che della risposta ad un approccio integrato alla colesterolemia subottimale

## Conclusioni

I risultati di questo studio evidenziano come l'uso costante di un nutraceutico a base di monocolina K e probiotico sia efficace nell'ottenere una riduzione del colesterolo LDL tra il 16 e 22% nei soggetti in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare basso o moderato. Questo dato va ad evidenziare, ancora una volta, l'importanza di iniziare il prima possibile un trattamento per la prevenzione delle patologie cardiovascolari e che anche un trattamento nutraceutico, purché sia assunto costantemente, può essere di aiuto nel ridurre il colesterolo LDL in maniera significativa.

Per quanto emerso, le 2 categorie di soggetti, donne in menopausa e la popolazione con età inferiore a 40 anni, con fattori di rischio predisponenti andrebbero indagate maggiormente vista la minor rappresentatività del campione studiato per la realizzazione di campagne d'infor-

mazione per aumentare la sensibilità sull'importanza della prevenzione della malattie cardiovascolari.

## Bibliografia

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds> ultimo accesso 16/04/2023
2. <https://www.salute.gov.it/> ultimo accesso 16/04/2023
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.
4. Cicero AFG, Pirro M, Gruppo di Studio DiTre. La percezione del rischio cardiovascolare come ostacolo nell'intervento precoce: un'esperienza real life nella pratica clinica. *Pharmanutrition and Functional Foods*; 2021; Anno VI (n. 4): 8-29.
5. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M, Toth PP, Rizzo M. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels? *Curr Atheroscler Rep.* 2021;23(10):57.
6. Derosa G, Colletti A, Maffioli P, D'Angelo A, Lupi A, Zito GB, Mureddu GF, Raddino R, Fedele F, Cicero AFG. Lipid-Lowering Nutraceuticals Update on Scientific Evidence. *J Cardiovasc Med.* 2020;21(11):845-859.
7. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. Lipid-Lowering Nutraceuticals in Clinical Practice: Position Paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017;75(9):731-767.
8. Ferrannini G, Maldonado JM, Raha S, Rao-Melacini P, Khatun R, Atisso C, Shurzinske L, Gerstein HC, Rydén L, Bethel MA. Gender differences in cardiovascular risk, treatment, and outcomes: a post hoc analysis from the REWIND trial. *Scand Cardiovasc J.* 2023;57(1):2166101.
9. <https://fondazioneonda.it/> ultimo accesso 16/04/2023