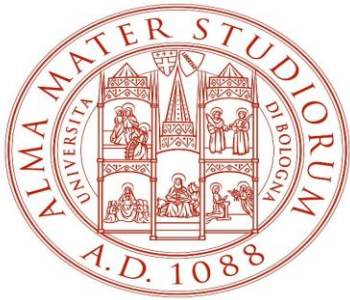




Scompenso cardiaco: possibilità per i nutraceutici?



Dott. Alessandro Colletti

Managing director of HealthyVis srl

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Dott.alessandro.colletti@gmail.com



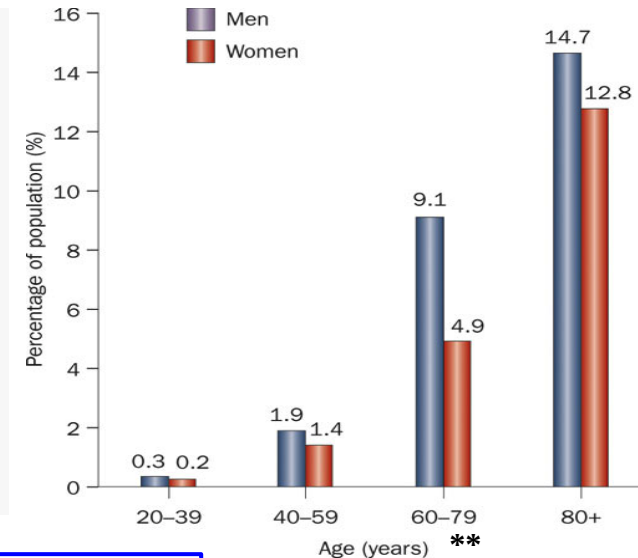
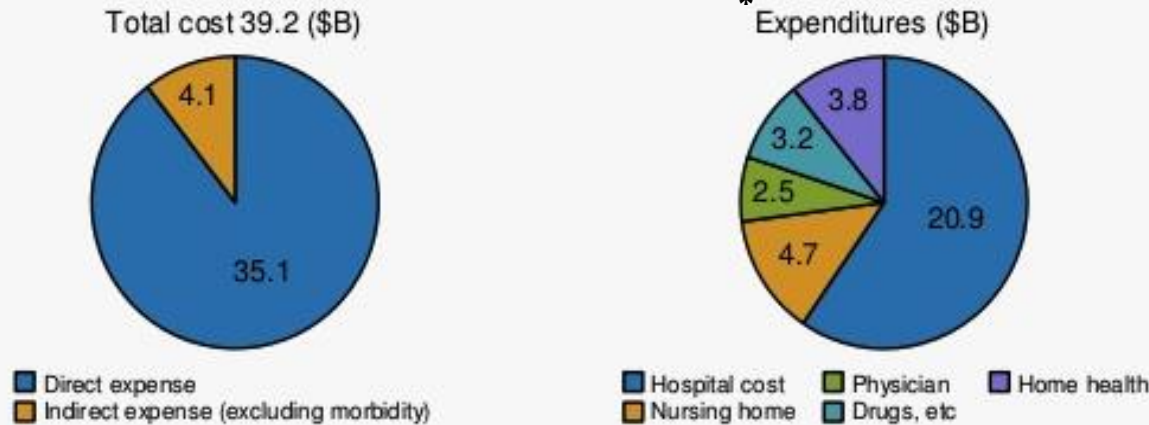
Prevalenza: 6 milioni in USA/24 milioni di casi nel mondo. **15 milioni in Europa (3%)**

Italia: 5% della popolazione (3 milioni) è affetta da HF conclamata o asintomatica

USA: 1 morte su 9 è dovuta ad HF/**39,2 miliardi \$** di spesa sanitaria

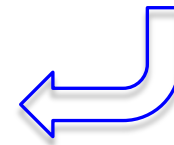
HF: crescita esponenziale dopo il 60 anno di età

Economic Burden



XX secolo: **FARMACOCENTRISMO/MEDICINA DI ATTESA**

XXI secolo: **MEDICINA DI INTERVENTO/ PREVENZIONE**





The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

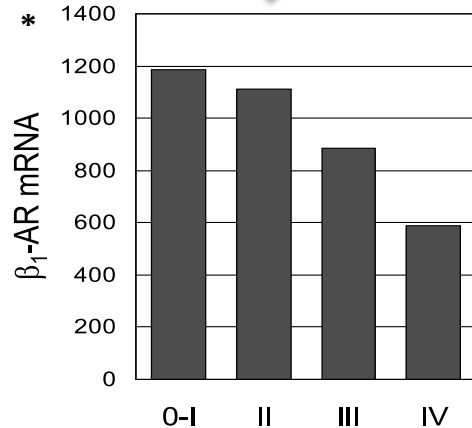
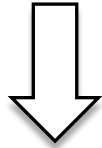
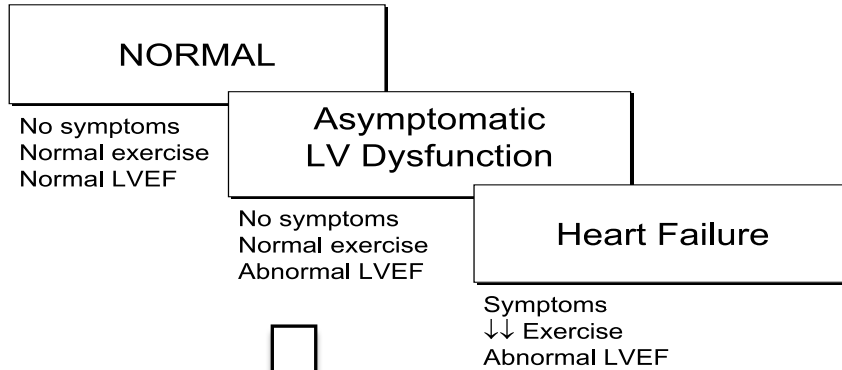
Dr. Neuerbauer (2007)

(Clinical director, University of Oxford)



“The failing heart: an engine out of fuel”

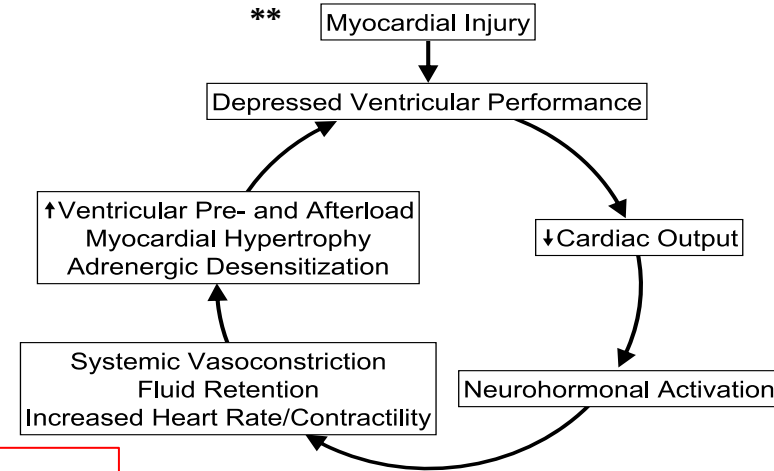
HF: A progressive disease



HF: the NYHA classification

	Definition	Disability	Prognosis
Class I	No limitation of physical exercise	No symptoms on ordinary activity	Poor
Class II	Slight limitation of physical activity	Symptoms on ordinary activity	Bad
Class III	Marked limitation of physical activity	Symptoms on less than ordinary activity	Awful
Class IV	Inability to carry out any physical activity without discomfort	Symptoms at rest	Terminal

HF: a vicious cycle



	Definition	Disability	Prognosis
Class I	No limitation of physical exercise	No symptoms on ordinary activity	Poor
Class II	Slight limitation of physical activity	Symptoms on ordinary activity	Bad
Class III	Marked limitation of physical activity	Symptoms on less than ordinary activity	Awful
Class IV	Inability to carry out any physical activity without discomfort	Symptoms at rest	Terminal

Stile di vita/Nutraceutica

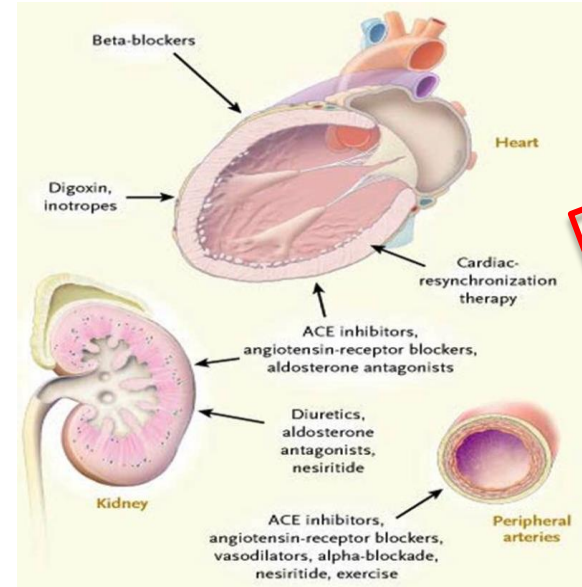
**Stile di
vita/Nutraceutica/Terapi
a farmacologica**

Aims:

- Relief of symptoms
- Improvement in quality of life
- Prevention of admissions to hospital/ischaemic events/deterioration in left ventricular function
- Reduction in mortality

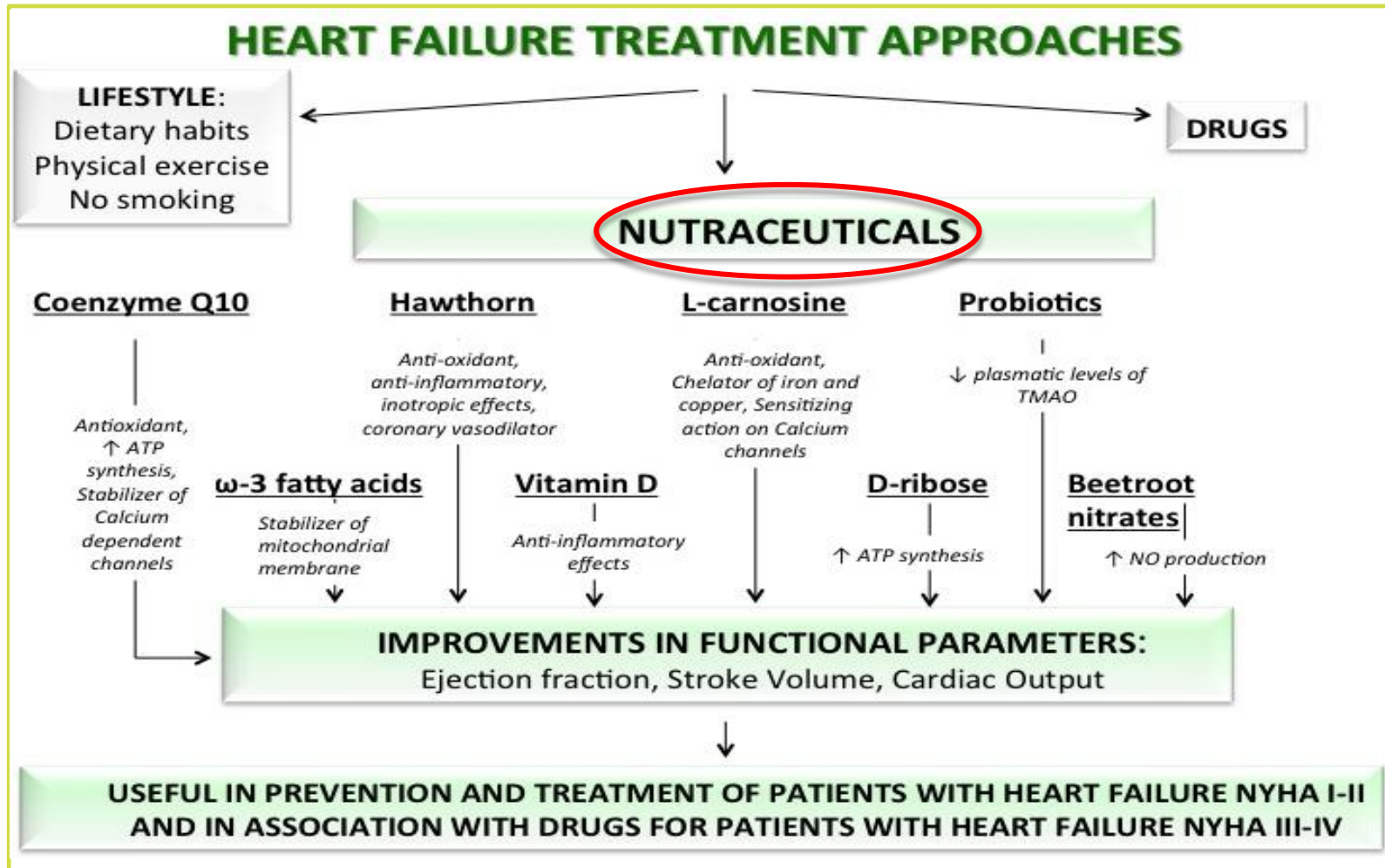
Treatment modalities:

- Lifestyle: dietary interventions, exercise rehabilitation, patient education
- Pharmacological treatments
- **Nutraceutical**
- Surgical and device based interventions



**Primary Targets of
Treatment in HF**

**Quali
NUTRACEUTICI?**



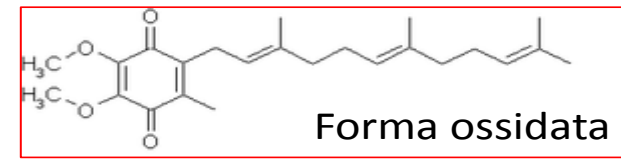
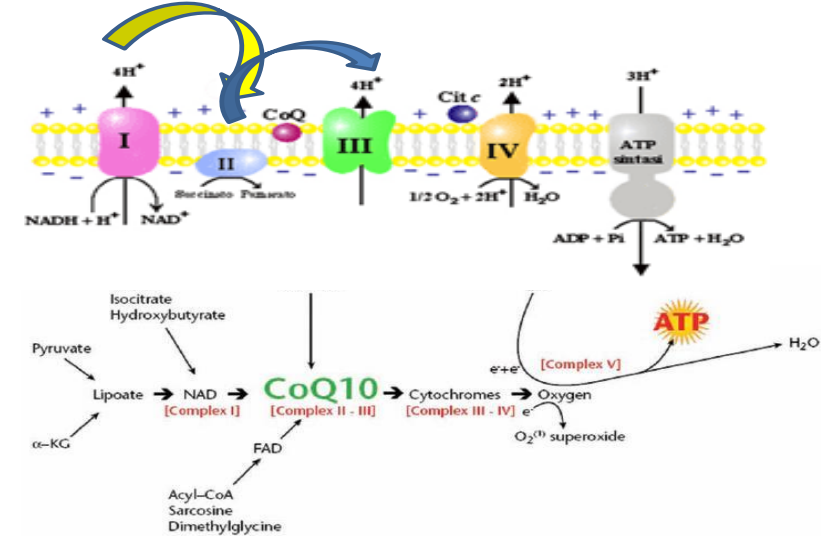


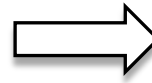
Diagram of a human figure showing the location of the Q10 measurement on the chest.



- **Meccanismi d'azione putativi:** attività antiossidante (CoQ10H2), sensibilizzante dei canali del Ca^{++} , induttore della sintesi di ATP, riduzione stress ossidativo e perossidazione lipidica
- Soggetti con scompenso di classe IV presentano una deplezione di CoQ10 mitocondriale maggiore rispetto a pazienti con scompenso di classe I-II-III.
- Maggiore è la deplezione di CoQ10 maggiore è l'avanzamento della patologia e maggiori sono i livelli di BNP e NT-proBNP

Alimenti più ricchi di Coenzima Q10:

- **Aringa:** 85 g = 3 mg Q10 → 2,8 Kg di aringhe/die x 100 mg
- **Uova:** 1 uovo = 0,1 mg Q10 → 1000 uova/die x 100 mg
- **Manzo:** 85 g = 1,5 mg Q10 → 5,6 Kg di manzo/die x 100 mg
- **Sesamo:** 28 g = 0,7 mg Q10 → 4 Kg di sesano/die x 100 mg
- **Arachidi:** 28 g = 0,8 mg Q10 → 3,5 Kg di arachidi/die x 100 mg
- **Cavolfiori/Broccoli:** 1 "cup" = 0,5 mg Q10 → 200 tazze/die



NUTRACEUTICA

Biodisponibilità CoQ10:

- Molecola
- Particle size *
- Dosaggio *
- Formulazione e strategie di rilascio **
- Modalità di somministrazione ***
- Terapie concomitanti
- Età (velocità metabolismo)

* Equazione Noyes-Whitney:

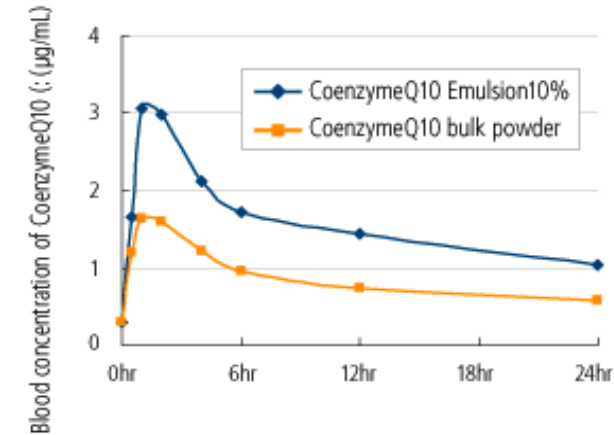
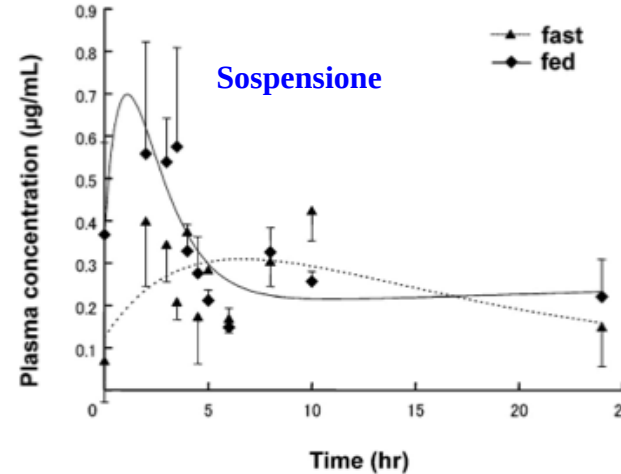
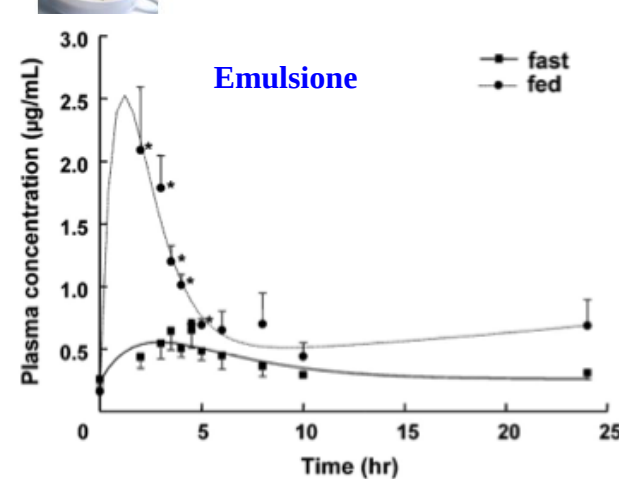
$$dM/dt = D A (C_s - C_b)/h$$

** Formulazione:

Sospensioni, Polveri, Micelle, Nanoemulsioni

*** Modalità di somministrazione:

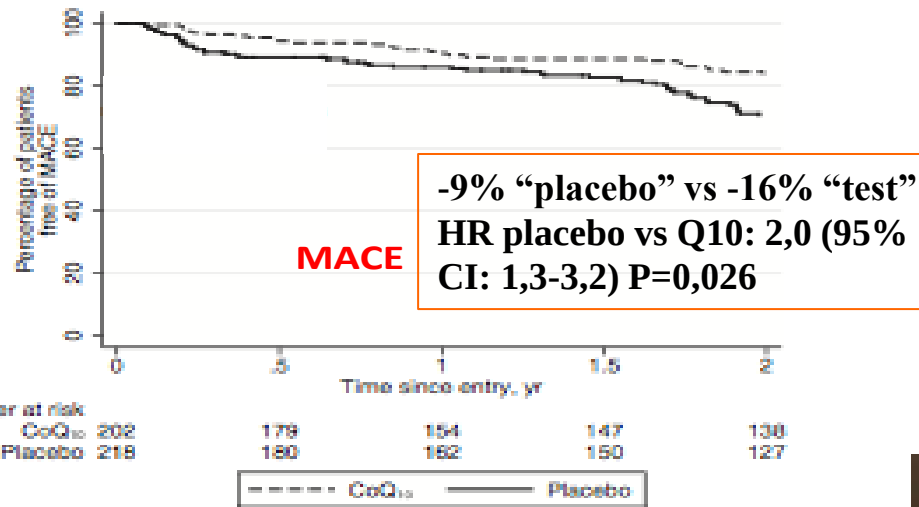
Fed-Fasted state/With-without water



	C_{max} (µg/ml)	T_{max} (h)	AUC (µg h/ml)
Fast	0.55	2.91	8.50
Fed	2.52	1.21	19.3

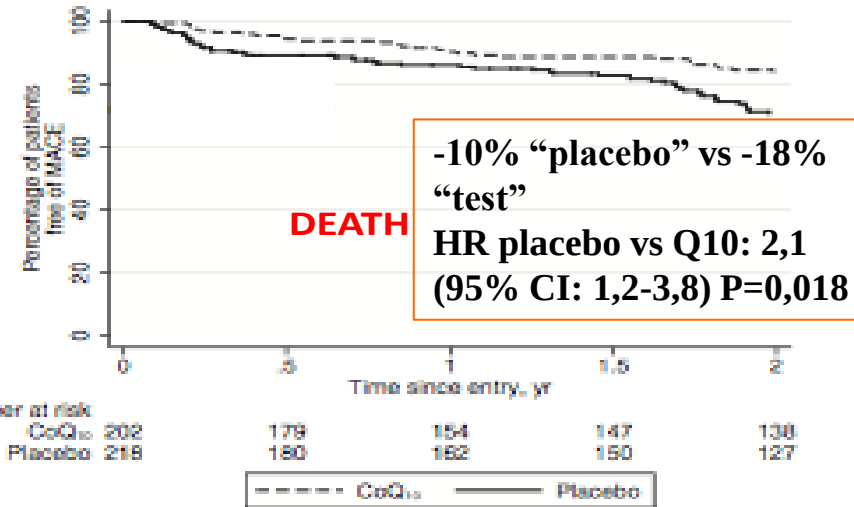
	C_{max} (µg/ml)	T_{max} (h)	AUC (µg h/ml)
Fast	0.31	3.64	3.99
Fed	0.70	1.13	6.86

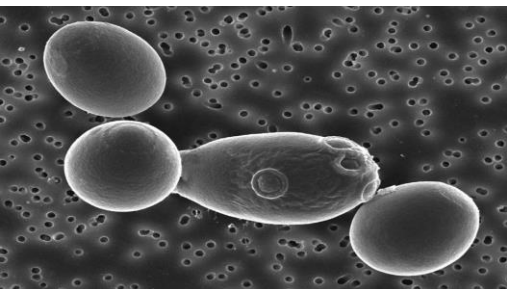
A



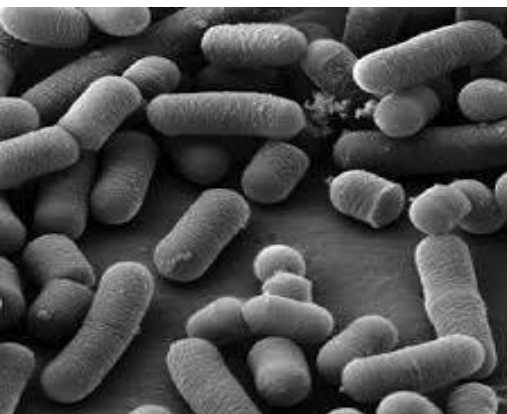
- Studio **multicentrico**, randomizzato in **doppio cieco**
- **420** soggetti con HF NYHA I/II/III
- **Trattamento:** 100 mg Q10 x 3/die o Placebo
- **Durata:** 2 anni
- Non riportati effetti collaterali

A

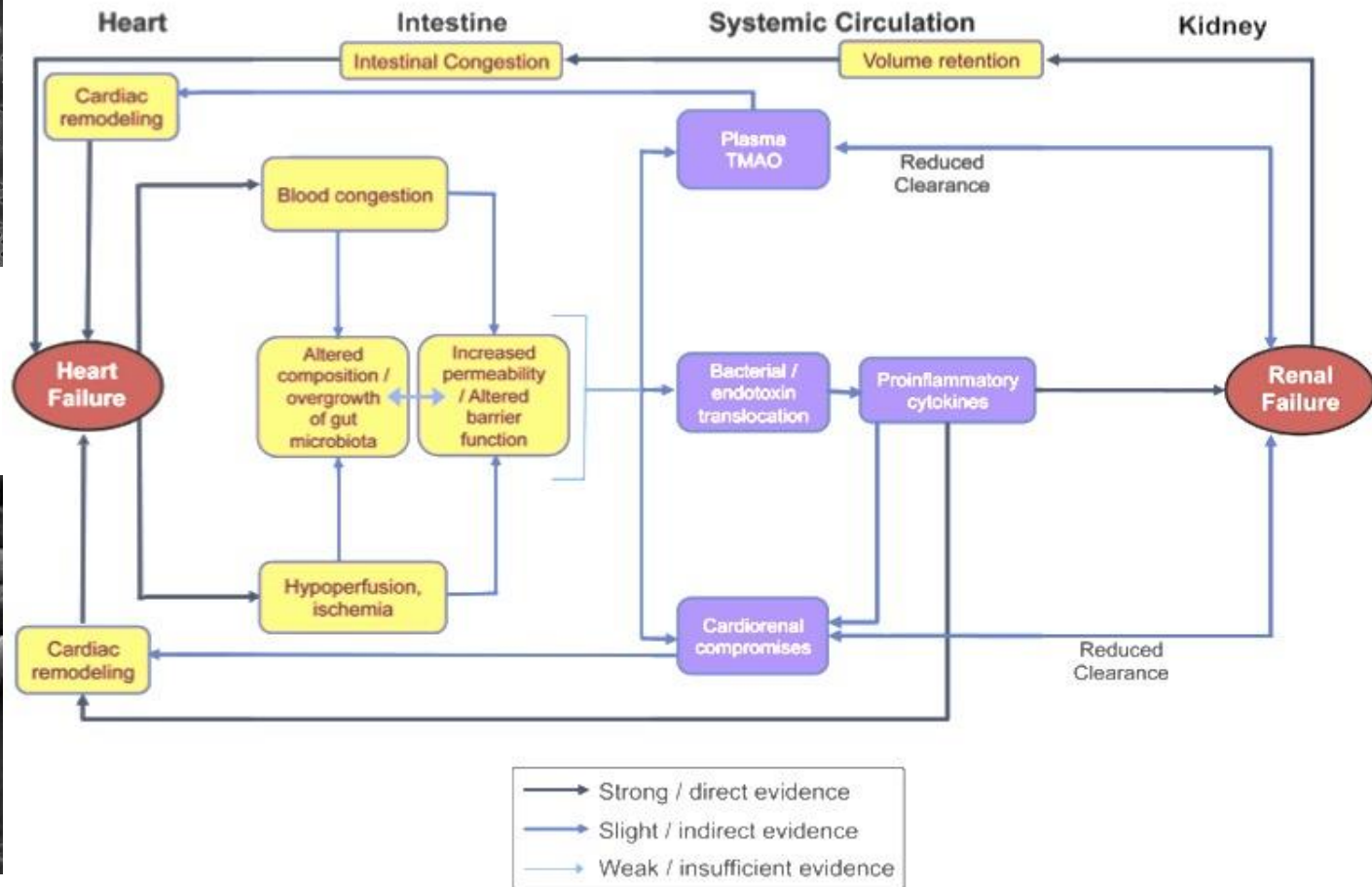


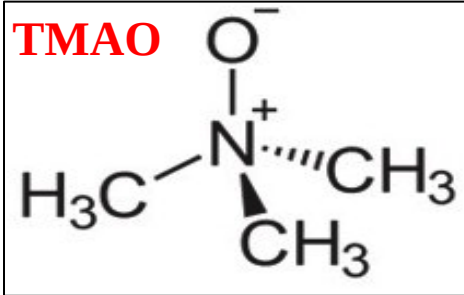


S. Boulardii



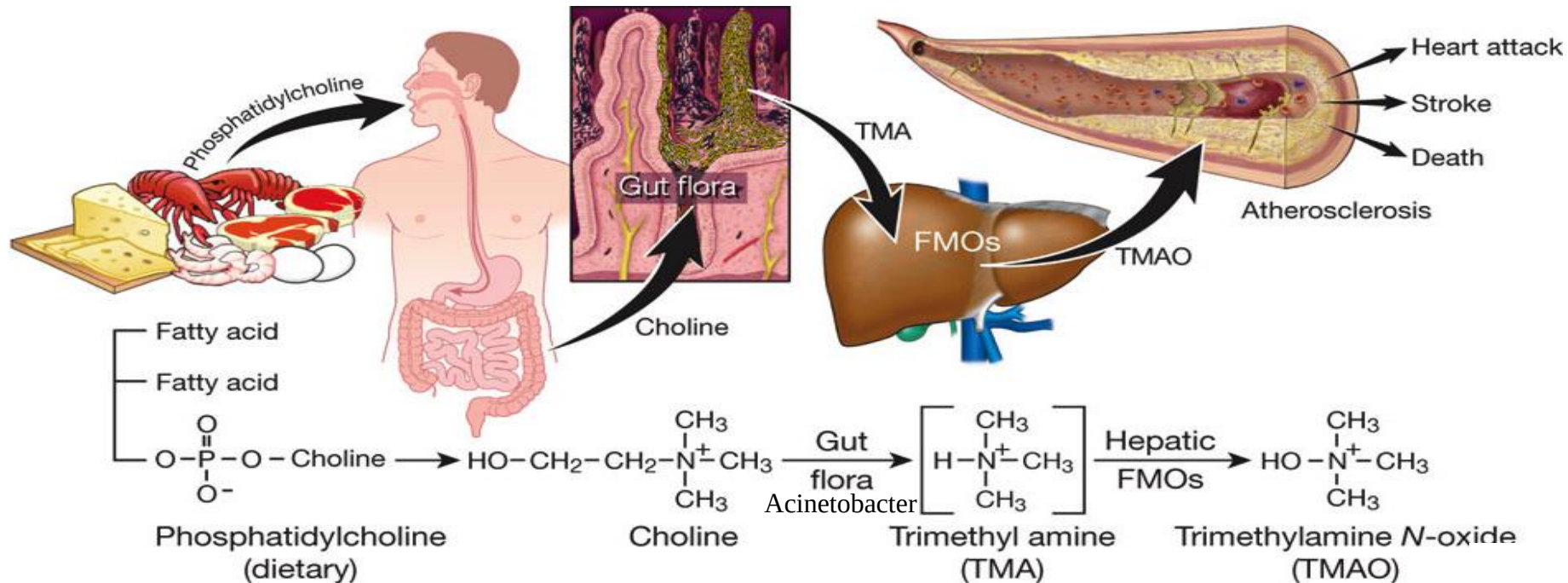
L. rhamnosus



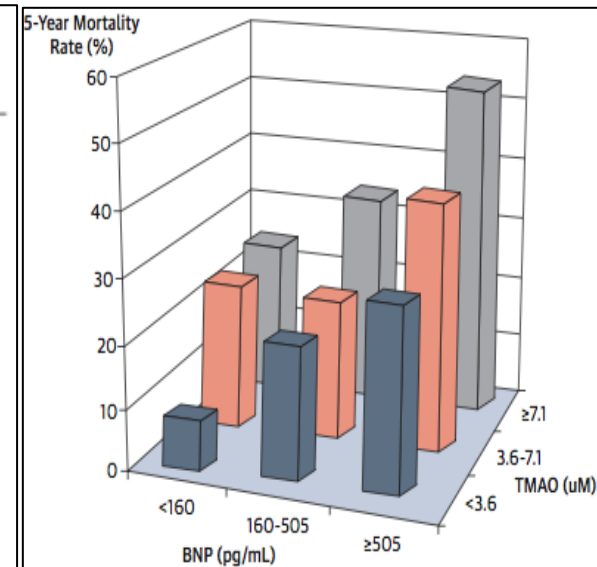
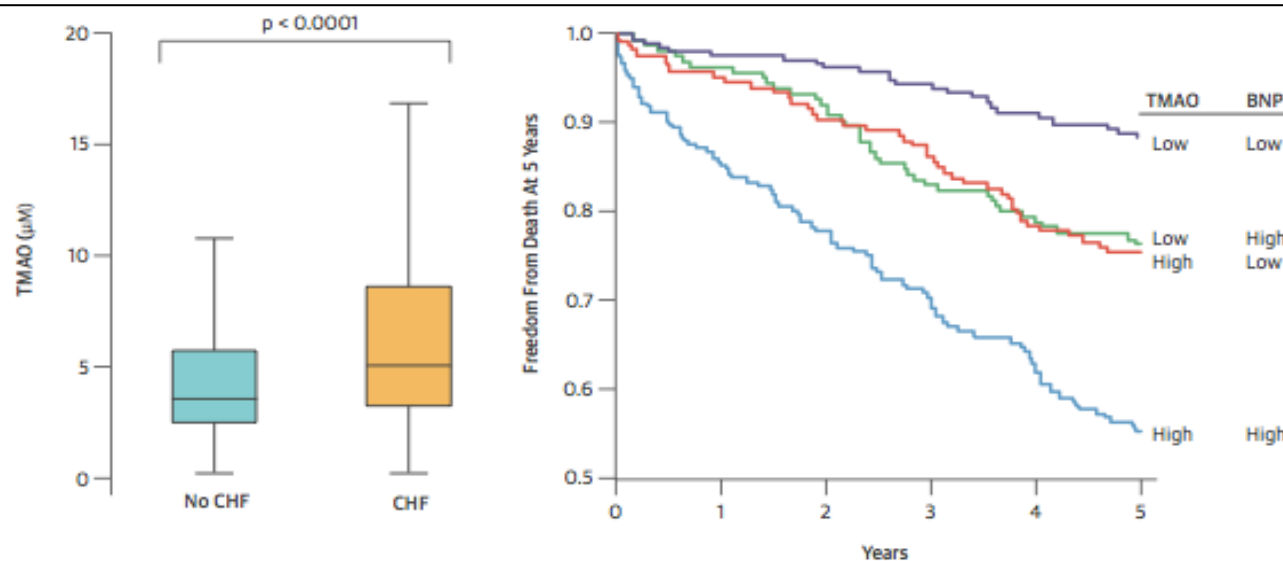
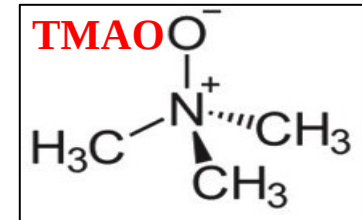


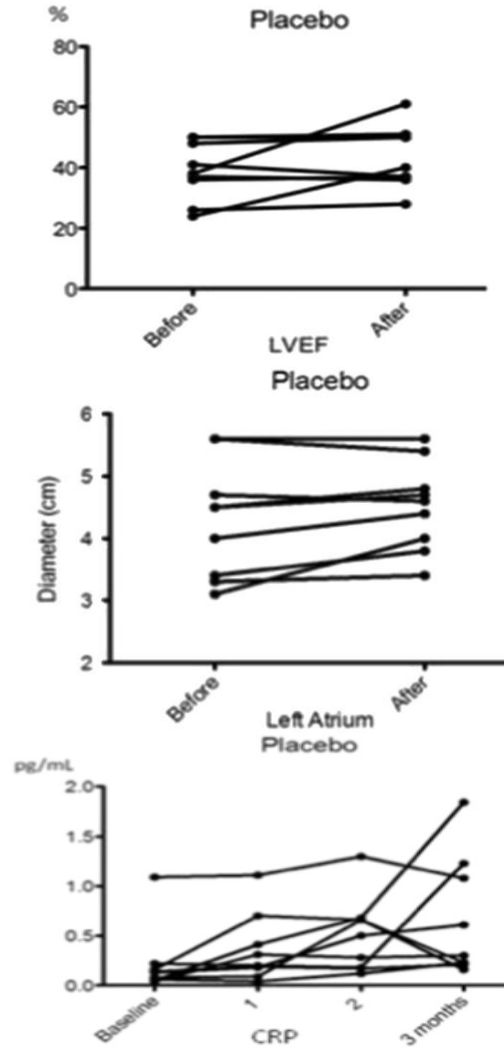
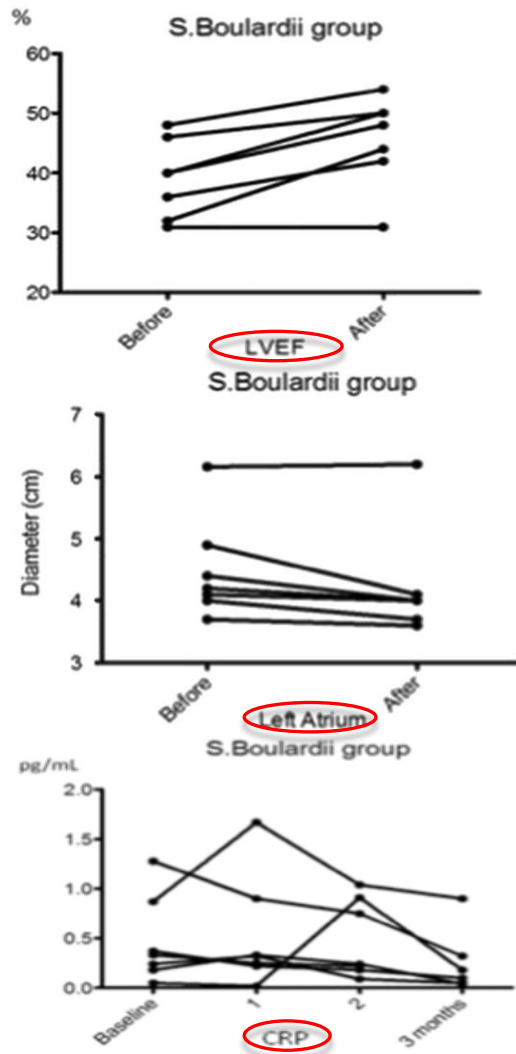
Evidence based medicine:

- Soggetti con CHF presentano spesso condizioni di disbiosi intestinale
- Condizioni di disbiosi intestinale/alimentazione ricca di carni rosse/crostacei (carnitina, colina) determinano un incremento dei livelli di TMA intestinale e TMAO epatico
- Elevati livelli di TMAO sono associati ad un aumentato rischio cardiovascolare



- **720** soggetti con **CHF**
- **Correlazione** livelli di TMAO ed ogni causa di mortalità
- **Durata:** 5 anni
- **Risultati:**
 1. Livelli medi TMAO riscontrati = 5 uM (>>soggetti sani, 3,5 uM)
 2. Correlazione significativa fra livelli di TMAO e BNP ($r=0,23$, $p=0,001$)
 3. Elevati livelli di TMAO = aumento di 3,5 volte il rischio di mortalità





- Studio preliminare, randomizzato in **doppio cieco**
- **20** soggetti con NYHA II/III
- **Trattamento:** 1 g/die *S. Boulardii*
- **Durata:** 3 mesi
- Non riportati effetti collaterali

Group	Baseline		After treatment		P value
	Mean	±SD	Mean	±SD	
<i>S. boulardii</i>					
Glycemia	100.67	± 13.1	94.7	± 3.9	0.803
Total cholesterol	150.83	± 27.3	143.2	± 39.7	0.010
Leukocyte count	5885.0	± 1563	5783.3	± 1616	0.916*
Creatinine	1.12	± 0.4	0.9	± 0.2	0.051*
Uric acid	6.15	± 1.3	5.1	± 1.3	0.014
hsCRP (mg/dL)	0.498	± 0.5	0.27	± 0.3	0.116*
LVEF (%)	39.0	± 6.5	45.6	± 7.6	0.005
Left atrial diameter	4.49	± 0.8	4.2	± 0.9	0.044
Placebo					
Glycemia	96.89	± 17.6	105.1	± 23.2	0.087
Total cholesterol	174.22	± 31.3	172.2	± 36.8	0.603
Leukocyte count	6723.3	± 689.9	7264.4	± 1174	0.214*
Creatinine	0.97	± 0.1	0.96	± 0.1	0.905*
Uric acid	5.6	± 1.2	5.59	± 0.9	0.930
hsCRP (mg/dL)	0.22	± 0.3	0.65	± 0.6	0.011*
LVEF (%)	38.9	± 9.6	43.3	± 10.2	0.173
Left atrial diameter	4.3	± 0.9	4.5	± 0.7	0.079

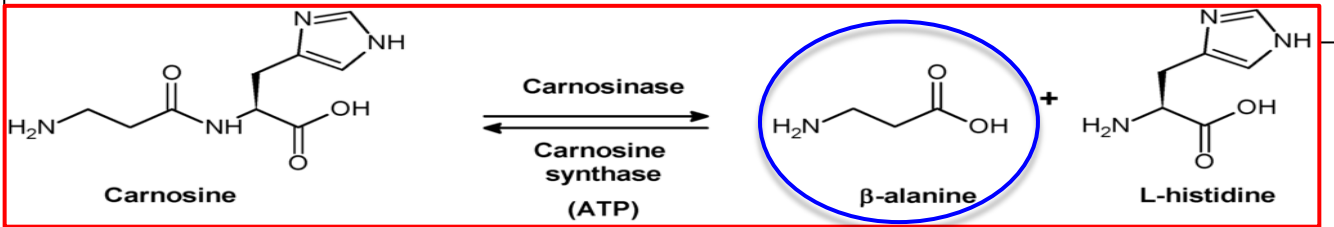
hsCRP = high-sensitivity C reactive protein; LVEF = left ventricular ejection fraction. Bold-emphasis means that the variable has reached statistical significance, as defined by p value <0.05.

* Obtained with Wilcoxon signed-rank test.



Vladimir Gulewicht

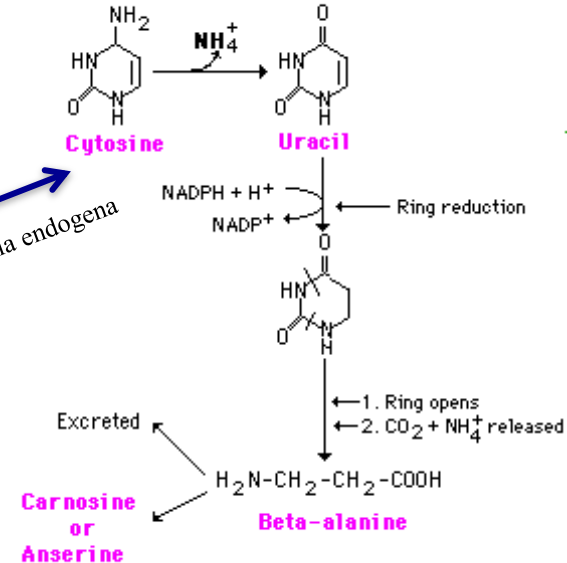
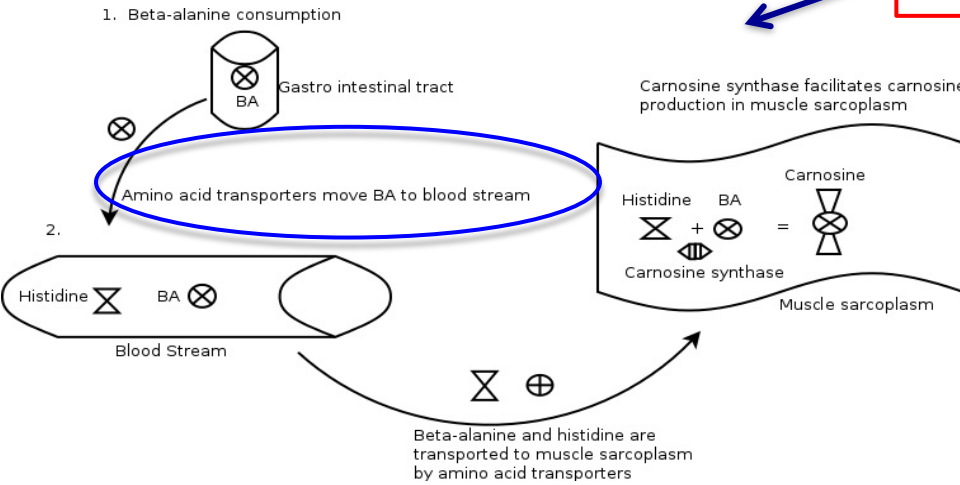
- **Dipeptide** (zwitterione) altamente solubile in acqua (1g in 3,1 ml di H₂O)
- **3 gruppi ionizzabili**: l'anello imidazolico conferisce attività tampone alla molecola
- Alimenti ricchi di L-carnosina: Pollo (50-200 mg/hg), Manzo (100-450 mg/hg)
- Dai 10 ai 70 anni di età la [L-carnosina] nei tessuti può decrescere fino al 63%
- **Meccanismi d'azione putativi**: attività antiossidante (antiROS), chelante ioni bivalenti, inibizione glicosilazione proteine (non enzimatica) e formazione AGEs (glicazione avanzata dei prodotti finali), azione tampone, sensibilizzante i canali del Ca⁺⁺



Via esogena

RLS: [B-Alanina]

Via endogena

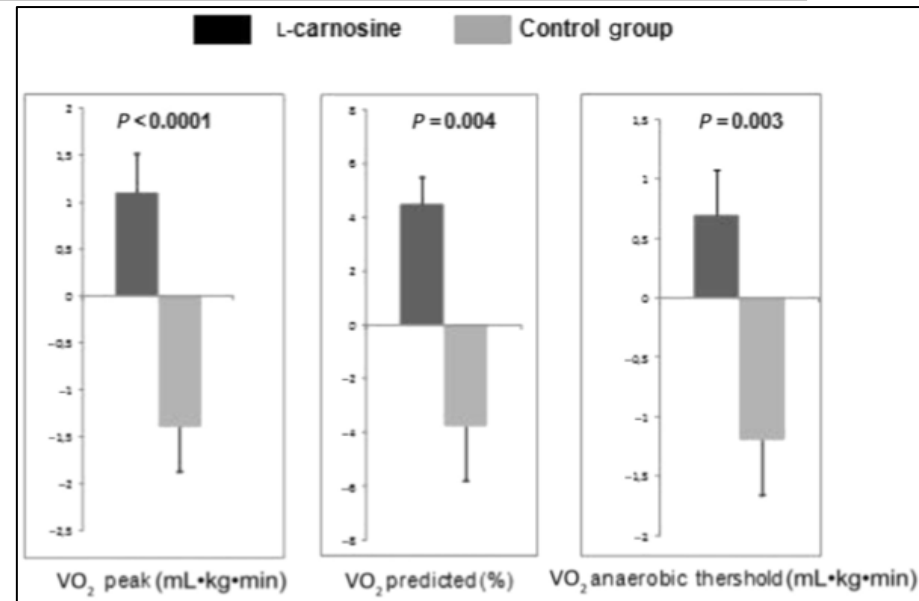
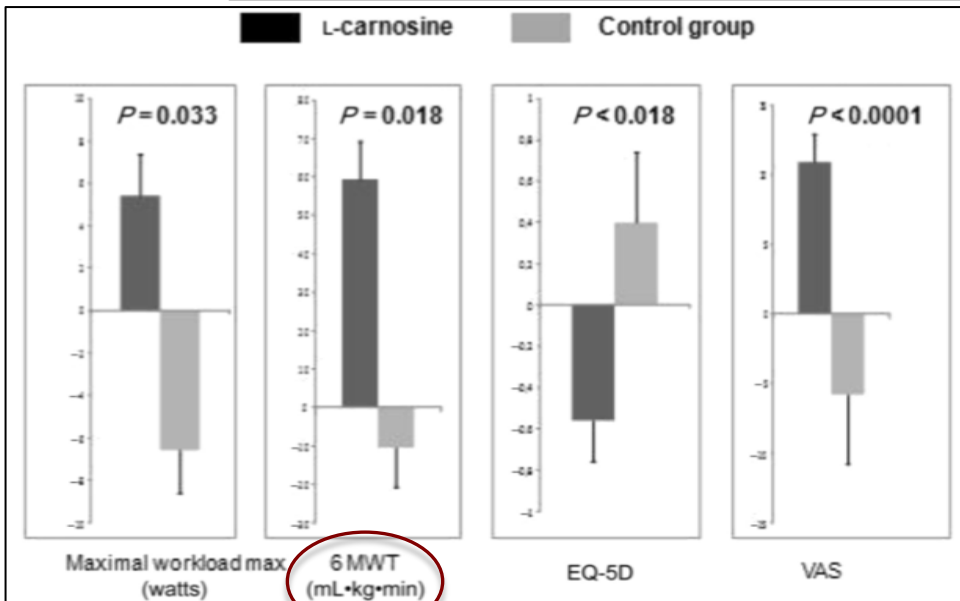


Nutrition. 2015 Jan;31(1):72-8. doi: 10.1016/j.nut.2014.04.021. Epub 2014 May 10.

Effects of oral administration of orodispersible levo-carnosine on quality of life and exercise performance in patients with chronic heart failure.

Lombardi C¹, Carubelli V², Lazzarini V², Vizzardi E², Bordonali T², Ciccarese C², Castrini AI², Dei Cas A², Nodari S², Metra M².

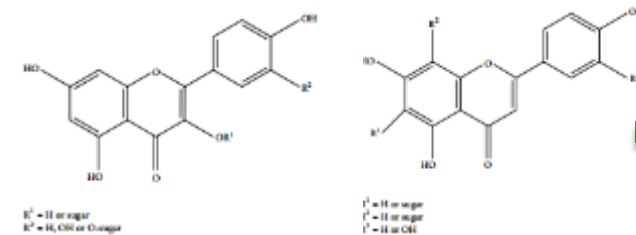
- Studio randomizzato in **doppio cieco** (50 soggetti con CHF)
- **Trattamento:** 500 mg/die di L-carnosina o placebo (in sostegno al trattamento farmacologico)
- **Durata:** 6 mesi





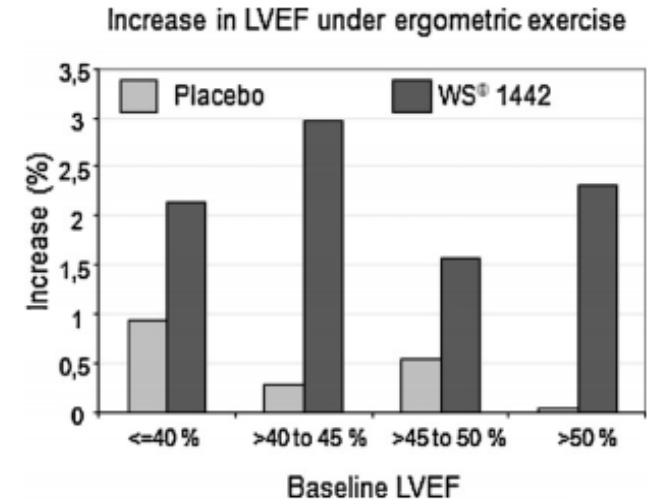
Evidence Based Medicine:

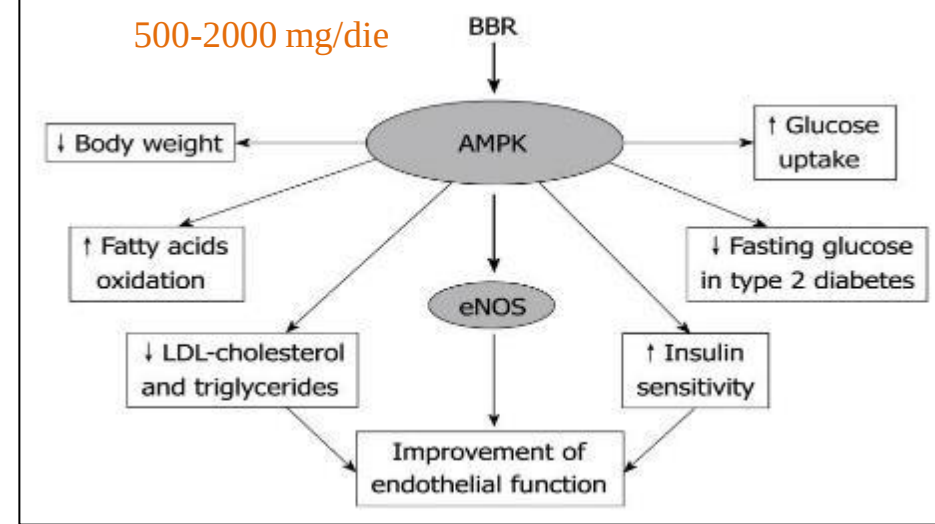
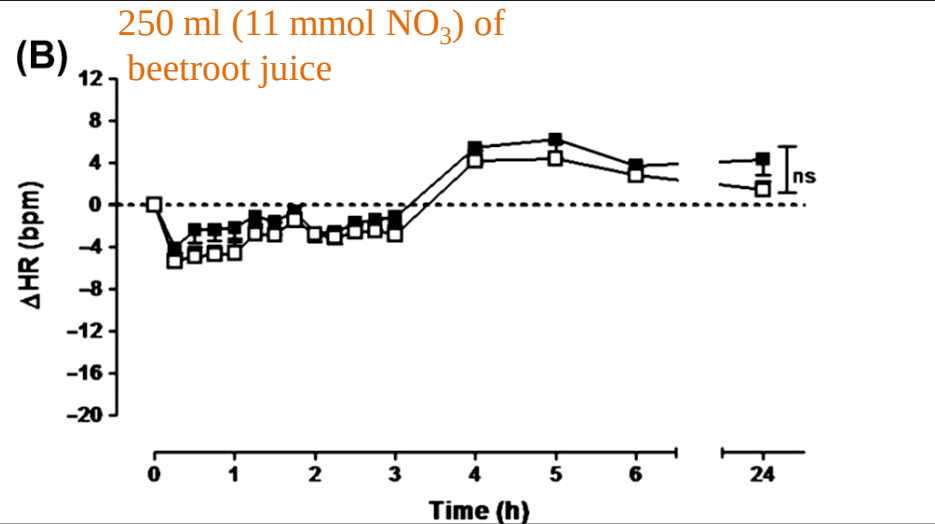
- Biancospino da sempre usato nell'ambito cardiovascolare (antinfiammatorio, inotropo positivo, antiossidante, vasodilatatore coronarico)
- **Trattamento:** 160/900 mg di estratto secco di biancospino (foglie) (30-169 mg epicatechine/3.5-19.8 mg flavanodi)
- **Meccanismi d'azione putativi:** inibizione SERCA (aumento livelli calcio endoteliale), attivazione IP3 pathway, protezione da trombina indotta da disfunzione endoteliale, inibizione fosfodiesterasi



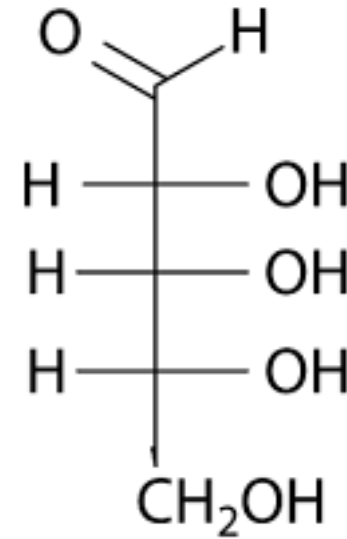
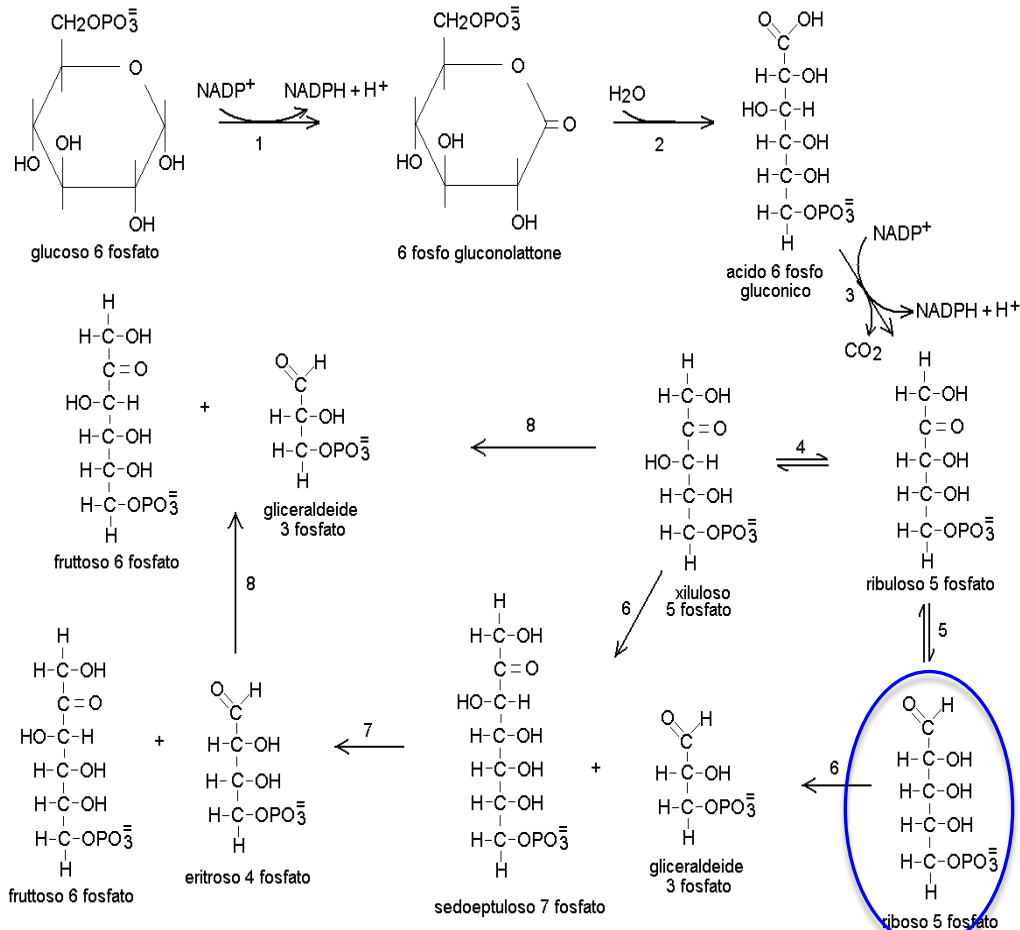
Flavonoidi (vitexina, quercetina, apigenina)

- **687** soggetti con NYHA II
- Estratto di *Crateagus* (WS 1442): **900 mg/die**
- Durata: **3 anni**
- **Risultati:** il massimo carico di lavoro (MWL), la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) migliorati significativamente rispetto al gruppo placebo. Miglioramento della sintomatologia da ridotta tolleranza all'esercizio.





via dei pentoso fosfati



Posologia: 5/6 g/die

Meccanismo d'azione: aumento sintesi ATP: bypass glucochinasi (glicolisi), via pentoso fosfati

No effetti collaterali



1) **Qualità nutraceutica:**

- Dosaggi e prezzi (“the lower is not the better”)
- Associazioni (polypill)
- Evidenze scientifiche

2) Focalizzazione verso una **medicina di intervento**: abbandono del farmacocentrismo/medicina di attesa

3) **Comunicazione** medico-farmacista/paziente: NON si può non comunicare (3,5 milioni di persone ogni giorno nelle farmacie)

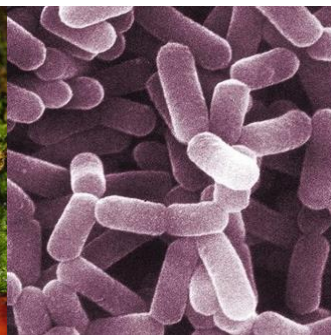
4) Se applicati 1 + 2 + 3: **riduzione** marcata della **spesa sanitaria** e del numero di ospedalizzazioni annue



~~INTEGRATORI ?~~

Dlvo 2004 e successive modifiche:

- “Si intendono per integratori alimentari i prodotti alimentari destinati ad **integrare** la comune dieta (...), aventi un **effetto nutritivo o fisiologico**”.
- **Uso su soggetti sani o NON COMPROMESSI (?)**
- **Non possono dichiarare alcuna attività terapeutica**



NUTRACEUTICI

Grazie per l'attenzione!

21

