DISBIOSI INTESTINALE e RISCHIO CARDIO VASCOLARE

Valore clinico ed economico dell'intervento nutraceutico. Documento di consenso inter-societario .

Prof. Alberto Martina / Dipartimento di Scienze del Farmaco / UNIPV

Premessa Generale

- Italia Paese leader in Europa per i Nutraceutici (dati rielaborati da fonti Federsalus)
- 219 milioni di confezioni vendute nei 12 MM marzo 2017-marzo 2018
- 91,5% valore vendite in farmacia
- Nell'anno 2017oltre 32 milioni di Italiani hanno utilizzato almeno un integratore nutraceutico
- Il "consiglio/prescrizione medica" sui nutraceutici è passato da 25 a 37 milioni (+22%) dal 2015 al 2017
- Al primo posto abbiamo MMG (27%), Pediatri (16%), Ginecologi (14%) (°)
- (°*) come % di nutraceutici prescritti/consigliati sul totale*

Aree a maggior rilevanza per l'impiego degli integratori

- L'aumento dell'aspettativa di vita e dell'età media della popolazione, la crescente attenzione posta alla prevenzione e quindi al benessere derivante da stili di vita e alimentari corretti, insieme allo sviluppo delle moderne tecnologie alimentari, hanno promosso l'interesse verso gli integratori alimentari e stimolato la ricerca in quest'area.
- cinque aree principali individuate come fonte di intervento primario con gli integratori: benessere cardio-metabolico, benessere muscolo-scheletrico, benessere mentale ed invecchiamento, benessere uro-ginecologico e benessere gastro-intestinale.
- si registra la necessità di maggiore formazione ed approfondimento da parte degli MMG sul tema dell'integrazione alimentare in modo da poter supportare al meglio i propri pazienti.

Sintesi strutturale sul Documento di Consenso

- E' il primo Documento di Consenso italiano che tratta il tema specifico della nutraeconomia applicata alla disbiosi ed al rischio CV
- Si affronta il tema cruciale dell'interazione bidirezionale fra microbiota intestinale ed efficacia dei farmaci CV
- Si ribadisce un fattore chiave quale quello della "qualità nutraceutica" e della filiera
- Si enfatizza il ruolo del microbiota intestinale come modulatore di effetti locali e sistemici
- Si mette a disposizione dell'informazione scientifica per la classe medica e per la farmacia uno strumento aggiornato, documentato, innovativo

Partecipanti alla stesura del Documento

- **Arrigo F.G. Cicero** , Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi Alma Mater, Bologna
- **Giacomo M. Bruno**, SAVE Studi Analisi Valutazioni Economiche Srl, Health Economics & Outcomes Research, Milano, Italia
- **Alessandro Colletti** , Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi Alma Mater, Bologna
- **Giorgio L. Colombo** , Dipartimento di Scienze del Farmaco, Master in Prodotti Nutraceutici, Università degli Studi di Pavia/ SAVE Studi Analisi Valutazioni Economiche Srl, Health Economics & Outcomes Research, Milano, Italia
- **Edoardo Felisi**, Master in Prodotti Nutraceutici, Università degli Studi di Pavia
- **Paolo Magni**, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
- **Alberto Martina**, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Master in Prodotti Nutraceutici, Università degli Studi di Pavia,
- **Claudio Borghi**, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi Alma Mater, Bologna

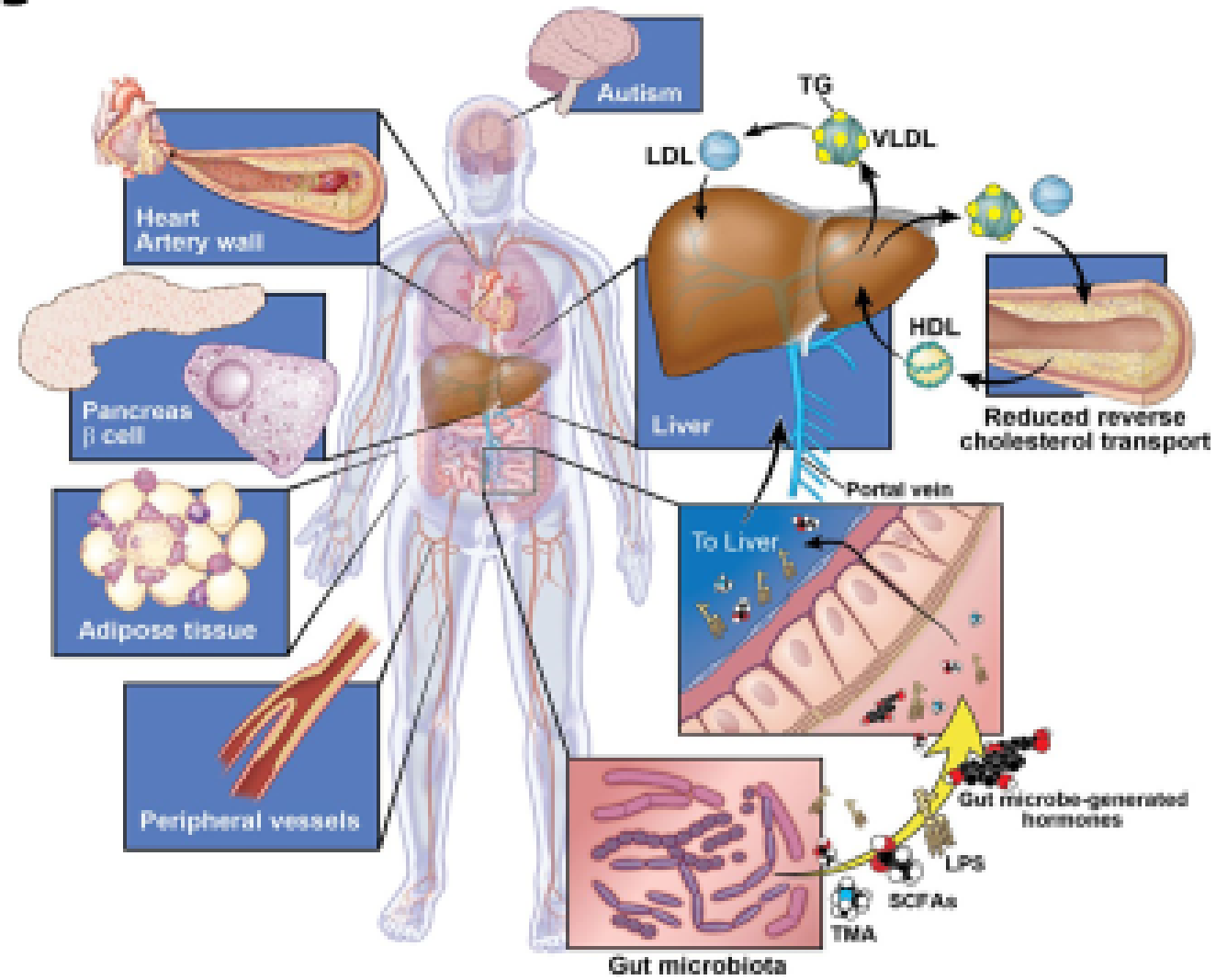
Struttura per Capitoli

- Ruolo dei Documenti di Consenso sulla Nutraceutica
- Metodologia
- Introduzione
- Il Microbiota intestinale
- Il Rischio CV
- Associazione fra probiotici ed altri nutraceutici per la riduzione del rischio CV

Struttura per Capitoli

- Qualità Nutraceutica
- Ruolo nutra-economico dei nutraceutici
- La nutraceutica nella disbiosi intestinale e nella prevenzione delle Patologie CV : posizionamento e benefici economici

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

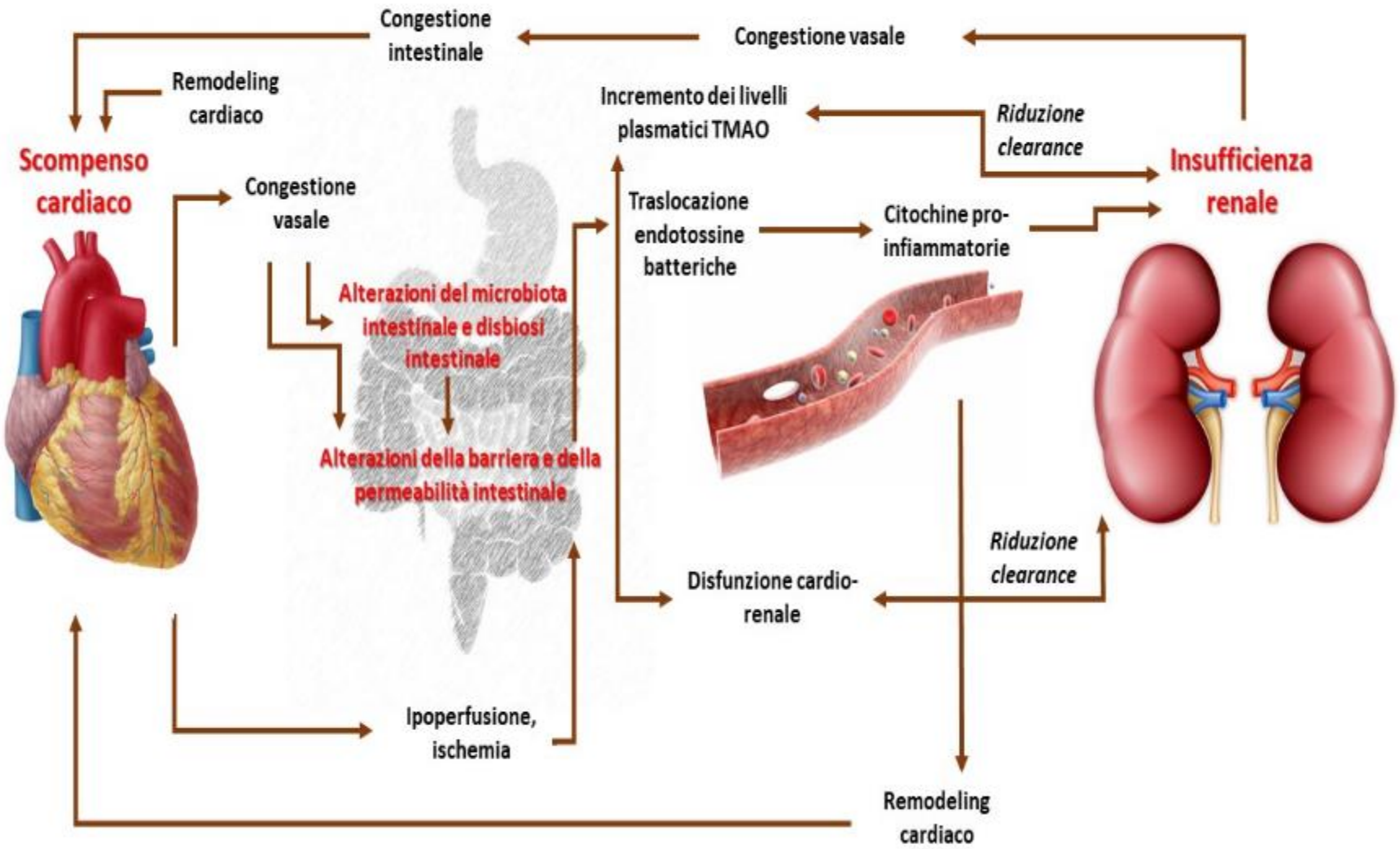


Limiti degli studi clinici

- Gli studi clinici sinora condotti con probiotici per il controllo della colesterolemia confermano la possibilità di controllare almeno in parte livelli moderatamente elevati di colesterolemia, anche se presentano alcune criticità che potranno essere affrontate in studi clinici futuri
- Ci si attende che studi di qualità, condotti con probiotici preparati in forme farmaceutiche, possano permettere di superare i limiti intrinseci dell'uso di matrici alimentari (latte fermentato, yogurt), poco utilizzabili in grande quantità nella vita reale, fornendo solide informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dei probiotici nel controllo della colesterolemia.

Correlazioni fra disbiosi intestinale e cambiamenti emodinamici

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


Congestione intestinale
Congestione vasale
Remodeling cardiaco
Incremento dei livelli plasmatici TMAO
Riduzione clearance
Scompenso cardiaco
Insufficienza renale
Congestione vasale
Traslocazione endotossine batteriche
Citochine pro-infiammatorie
Alterazioni del microbiota intestinale e disbiosi intestinale
Alterazioni della barriera e della permeabilità intestinale
Riduzione clearance
Disfunzione cardio-renale
Ipoperfusione, ischemia
Remodeling cardiaco

Biodisponibilità e Cinetica dei Farmaci

- La maggior parte dei farmaci impiegati in terapia preventiva (e non) cardiovascolare (ma non solo) è stata sviluppata per un utilizzo per via orale ed è assorbita a livello dell'intestino tenue

- Di conseguenza, i test di biodisponibilità disposti al momento dello sviluppo del farmaco (ma anche del relativo farmaco generico) vengono svolti in soggetti privi di patologie dell'apparato gastroenterico e che non assumono farmaci attivi sullo stesso tratto (es.: inibitori di pompa protonica, lassativi)

Biodisponibilità e Cinetica dei Farmaci

- Questo comporta che la cinetica di questi farmaci è nota in soggetti sani (almeno dal punto di vista gastrointestinale), totalmente non rappresentativi della popolazione generale adulto-anziano che con prevalenza estremamente elevata (fino al 40-50%) soffrono di dispepsia, di sindrome del colon irritabile, di stipsi o diarrea cronica, di malattie infiammatorie croniche intestinali, sono colecistectomizzati e/o patiscono deficit enzimatici da pancreatite cronica

- In questi soggetti l'assorbimento dei farmaci (e di eventuali nutraceutici) diviene molto meno prevedibile e costante, specie quando queste condizioni siano compresenti .

Qualità nutraceutica

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

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

Studio clinico recente

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

- Si è trattato di uno studio randomizzato, parallelo, in doppio cieco, controllato con placebo con durata dell'intervento pari a 12 settimane. Lo studio ha incluso 33 soggetti (maschi: femmine = 50/50%, età 18-70 anni) con ipercolesterolemia moderata (LDL-C: 130-200 mg/dL).

Studio clinico recente

- Nel gruppo di trattamento attivo, rispetto al gruppo placebo, dopo 12 settimane, è stata osservata una significativa riduzione di LDL-C (-26% vs 0%), colesterolemia totale (-17% vs 0 %), apolipoproteina B (-22% vs -1%), colesterolemia non-HDL (-24% vs 0%)

- Cambiamenti simili sono già stati raggiunti dopo 6 settimane. Inoltre, l'apolipoproteina AI è aumentata del 6% rispetto al placebo, mentre i livelli di HDL-C e PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) sono rimasti invariati; la trigliceridemia è diminuita nella stessa misura (-12/13%) in entrambi i bracci

- Non sono stati osservati effetti avversi.

- Questo studio ha dimostrato che l'associazione tra un probiotico specifico (*B. longum BB536)* e l'estratto di riso rosso fermentato presenta una buona efficacia nel controllo della ipercolesterolemia borderline, portando a un significativo miglioramento del profilo lipidico proaterogeno

Parametri di Nutraeconomia

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

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

Parametri di Nutraeconomia

- Visto il decremento dei valori ematici del colesterolo a seguito dell'utilizzo dei prodotti nutraceutici e la conseguenza positiva rappresentata dal calo degli eventi avversi cardiovascolari, si è deciso di effettuare un'analisi di nutra-economia per verificare il potenziale risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale (SNN) italiano ottenibile a seguito dell'uso dei prodotti nutraceutici nell'ipercolesterolemia

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

Parametri di Nutraeconomia

- Nello specifico sulla base dei risultati ottenuti dagli studi clinici con nutraceutici/probiotici sui livelli di colesterolemia si può affermare che l'utilizzo di questi prodotti può trovare indicazione in 3 gruppi principali di individui:
- • persone con ipercolesterolemia moderata e basso rischio cardiovascolare;
- • pazienti intolleranti alle statine;
- • pazienti con ipercolesterolemia "difficile" da trattare, in aggiunta al trattamento con farmaci (add-on therapy).

Outlook nutraeconomico

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

Grazie per l'attenzione

"Nell'ambito dell'osservazione scientifica, il caso favorisce soltanto la mente preparata" (LOUIS PASTEUR)