



NUTRIENTI e SUPPLEMENTI

INFORMAZIONE QUALIFICATA DA FONTI QUALIFICATE



Il portale rivolto ai professionisti della salute.
Notizie aggiornate e qualificate su nutrizione e integrazione alimentare



INSUFFICIENZA CARDIACA: RISCHI E BENEFICI DELLE SOSTANZE NATURALI



FLAVONOIDI, SCUDO PROTETTIVO DAL TUMORE DEL COLON-RETTO



CARENZA DI VITAMINA D: BENEFICI ANTINFIAMMATORI DA SUPPLEMENTAZIONE IN SOGGETTI SANI

Insufficienza cardiaca: rischi e benefici delle sostanze naturali

■ Ci sono benefici ma anche potenziali rischi nel far ricorso a integratori in presenza di insufficienza cardiaca. È bene, dunque, che i medici indaghino sempre se i pazienti stanno utilizzando, in concomitanza alle terapie abituali, prodotti acquistati autonomamente. A segnalarlo, uno *statement* dell'American heart association pubblicato di recente su *Circulation*. Si calcola che, negli Stati Uniti, circa il 30% dei pazienti con scompenso cardiaco faccia ricorso alla cosiddetta medicina alternativa, definita dagli Autori come quell'insieme di interventi che esulano dalle indicazioni *evidence based* inserite nelle linee guida. Integratori, ma anche, per esempio, Yoga e tai-chi. "I pazienti raramente comunicano al proprio team sanitario l'uso di integratori se non espressamente richiesto e potrebbero non essere a conoscenza delle possibili interazioni con i farmaci o di altri effetti sulla loro salute", sottolinea **Sheryl L. Chow**, farmacologa presso la Western university of health sciences a Pomona, California.

Gli Autori sottolineano come approcci utili possano essere quelli che prevedano l'impiego di acidi grassi polinsaturi Omega-3, sicuri e con evidenza di beneficio clinico, da utilizzare con moderazione e previa consultazione con il proprio medico. Gli Omega-3 si associano a minor rischio di sviluppare insufficienza cardiaca e, tra chi ne è già colpito, a miglioramenti nella funzionalità dell'organo. Sembra esserci, però, un maggior rischio di fibrillazione atriale correlato alla dose, che non dovrebbe mai superare i 4 g/die. Mentre bassi livelli ematici di vitamina D sono associati a peggiori esiti di insufficienza cardiaca, l'integrazione non sembra mostrare benefici e può risultare addirittura dannosa se concomitante all'impiego di farmaci quali digossina, calcio-antagonisti e diuretici. Avvertenze anche sull'impiego di Black Cohosh (Cimicifuga Racemosa - *Actaea racemosa*) per il rischio di tachicardia, ipertensione e iperglicemia, nonché di interazione



con farmaci antipertensivi e antidiabetici.

Lo stesso per Lily of the valley, o Essenza singola del Pacifico, a lungo usata nello scompenso lieve per il contenuto di attivi simili alla digossina ma pericolosa se assunta nei pazienti in trattamento proprio con digossina per il rischio di ipokaliemia. L'integrazione con tiamina non si è dimostrata efficace, a meno di una carenza evidente. La ricerca sull'alcol riporta alcuni dati che mostrano benefici per dosi

moderate (1-2 bicchieri al giorno) e rischi per un consumo elevato. Sulla vitamina E, i dati sono contrastanti. Potrebbe avere qualche beneficio nel ridurre il rischio di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata, laddove il ventricolo sinistro non è in grado di riempirsi adeguatamente di sangue tra un battito e l'altro. Tuttavia, ci sono evidenze che la associano ad aumentato rischio di ospedalizzazione. Piccoli studi dimostrano che il Co-Q10 può aiutare a migliorare la classe di insufficienza cardiaca, i sintomi e la qualità della vita, tuttavia, può interagire con farmaci anticoagulanti e antipertensivi. Gli estratti di biancospino, infine, hanno dimostrato in alcuni studi di aumentare la tolleranza all'esercizio fisico e di migliorare sintomi quali, per esempio, l'affaticamento. D'altronde, però, conservano la capacità di peggiorare il quadro clinico e di interagire con la digossina. "Sono necessari molti più studi di qualità per comprendere meglio i rischi e i benefici di questi interventi", conclude Chow. "Il nostro documento offre un quadro critico ai clinici e può essere utilizzato come strumento informativo per i consumatori in grado di guidarli sui potenziali benefici ed eventuali rischi associati".

Circulation. 2023;147: e4-e30

Flavonoidi, scudo protettivo dal tumore del colon-retto

■ Il consumo di flavonoidi (antocianidine e flavanoni in particolare, di cui, rispettivamente, sono ricche frutta rossa e agrumi), protegge dal rischio di insorgenza di tumore del colon-retto e influenza la composizione del microbiota ematico. Queste le conclusioni di uno studio caso controllo finanziato dalla Fondazione Airc, condotto da un gruppo di ricercatori italiani e pubblicato di recente su *Nutrients*. A parlarne, **Marta Rossi**, ricercatrice presso il dipartimento di Statistica medica, biometria ed epidemiologia "GA Maccacaro", dell'Università degli studi di Milano e coordinatrice della ricerca.

► D.ssa Rossi, da quali premesse nasce l'idea del vostro studio?

La prima è che si è notato che i fattori associati a insorgenza del tumore colon retto, in particolare la dieta, influenzano anche la composizione del microbiota intestinale. In più, vi sono evidenze del fatto che processi infiammatori possano portare a una perdita della funzione di barriera epiteliale con

conseguente maggiore permeabilità dei tessuti e traslocazione batterica dal tratto gastrointestinale al flusso sanguigno. Da qui, l'ipotesi che ci possa essere materiale batterico nel sangue maggiore in chi presenta un adenoma o un tumore del colon retto, correlato anche alle abitudini alimentari.

► Che tipo di analisi avete condotto?

Si tratta di uno studio caso controllo, con una raccolta dati effettuata presso gli ospedali Niguarda e Policlinico di Milano. Abbiamo analizzato 100 casi istologicamente confermati di ca colon retto. Per ogni caso, un doppio controllo: 100 soggetti con adenoma e 100 sani. In totale, dunque, 300 persone coinvolte, alle quali, prima della colonscopia, è stato somministrato un questionario alimentare ed è stato effettuato un prelievo di sangue. Dal sangue abbiamo estratto del Dna con sequenziamento del gene 16 s rRna, tecnica tipica per individuare sia il carico batterico che la tassonomia dei vari ceppi. Il sospetto era che eventuale

materiale batterico potesse derivare dal tratto intestinale, proprio per la perdita di impermeabilità dei tessuti dovuta a infiammazione o presenza tumore. Abbiamo, inoltre, focalizzato l'attenzione sul consumo di flavonoidi, noti per le proprietà antiossidanti e oncoprotettive, facendo ricorso a un questionario di frequenza di consumo alimentare che include circa 85 items di ricette e cibi, correlando le porzioni dichiarate con il contenuto in nutrienti, grazie a banche dati gestite in collaborazione con l'Università di Udine.

► Quali evidenze sono emerse dall'analisi dei dati?

Tra le varie tipologie di flavonoidi, flavanoni e antocianidine si sono dimostrati associati a riduzione di rischio del tumore del colon retto, rispettivamente, dell'82 e del 76% per il terzile di consumo più alto rispetto a quello più basso. Abbiamo, poi, messo in relazione il loro consumo con il microbiota attraverso l'esame del Dna batterico del sangue, riscontrando correlazioni inverse con la presenza di ceppi quali *Flavobacterium* e *Legionella*.

► Quali conclusioni se ne possono trarre?

I nostri risultati supportano evidenze già riscontrate sull'effetto protettivo di antocianidine e flavanoni della dieta sul tumore colon retto. La correlazione con il Dna batterico nel sangue fa, inoltre, pensare che il consumo di questi antiossidanti possa influenzare o la permeabilità intestinale o direttamente la flora intestinale stessa.

► Quali scenari di aprono e quali i filoni di ricerca più promettenti da indagare?

Ora cercheremo, insieme a colleghi dell'Università di Bologna, di analizzare gli stessi campioni di sangue stoccati con una tecnica ancora più potente, detta *shotgun*, in grado di sequenziare tutto il Dna genomico e non solo l'rRna 16 s. L'obiettivo è verificare se si trattava di batteri, piuttosto che funghi o virus, se non, addirittura, di artefatti o chimere il che, comunque, rappresenterebbe un'interessante evidenza: avere o meno presenza di batteri vivi nel sangue cambia completamente lo scenario, sia da un punto di vista diagnostico, per l'identificazione di potenziali marker tumorali, ma anche per lo studio dei meccanismi alla base della cancerogenesi.

Nutrients 2022, 14(21), 4516;



Carenza di vitamina D: benefici antinfiammatori da supplementazione in soggetti sani

■ La supplementazione con coledaliferolo, in soggetti sani, giovani, ma carenti di vitamina D, determina una riduzione significativa della concentrazione ematica di molecole e citochine con azione pro-infiammatoria. Questa la conclusione di uno studio condotto da un gruppo di ricercatori veronesi, pubblicato di recente su *Nutrients*. Ne parliamo con uno degli Autori, **Davide Bertelle**, dell'unità di Reumatologia presso l'Università di Verona.

► Dr. Bertelle, da quali premesse nasce l'idea del vostro studio?

Negli ultimi anni si è sviluppato un crescente interesse nei confronti della vitamina D, che sappiamo bene essere un elemento chiave nell'omeostasi del metabolismo fosfo-cal-

cico e nel mantenimento della salute ossea, ma i cui effetti pleiotropici sconfinano anche in diverse altre funzioni dell'organismo, come ad esempio quella immunomodulatoria.

In questo contesto diventa quindi interessante capire quali possano essere gli effetti della supplementazione con coledaliferolo, non solo in pazienti malati ma anche nei soggetti sani e carenti di vitamina D, per indagarne il possibile ruolo di prevenzione nei confronti di alcune malattie come quelle di natura autoimmune. Proprio da questa premessa è nato il nostro lavoro, che parte dal disegno più ampio di andare a valutare le caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche e gli effetti della terapia con coledaliferolo su alcune citochine coinvolte nella cascata infiammatoria, verificando le possibili differenze tra i diversi regimi di supplementazione di

più largo impiego nell'attuale pratica clinica, vale a dire quello quotidiano, quello settimanale e quello bisettimanale.

► Che tipo di analisi avete condotto?

Abbiamo arruolato 75 soggetti sani, carenti di vitamina D, ovvero con livelli ematici di colecalciferolo inferiori a 20 nm/ml; quindi, li abbiamo divisi in tre gruppi di 25 pazienti ciascuno. Ciascun gruppo ha avviato un regime di supplementazione quotidiano o settimanale o bisettimanale per 12 settimane. All'avvio della terapia e, in seguito, ogni quattro settimane, per un totale di quattro mesi di follow-up, abbiamo effettuato un prelievo a questi soggetti per valutarne i livelli delle citochine infiammatorie sia al basale, sia nel corso della supplementazione, confrontandone valori assoluti e l'andamento nel tempo tra i tre gruppi. Le molecole su cui ci siamo concentrati sono il Tnf-alfa e diverse interleuchine, tra cui Il-6, 8, 10, 17A e 23, tutte coinvolte a diversi livelli nelle cascate immunitarie dell'organismo e in parte nella patogenesi di alcune patologie reumatiche.

► Quali evidenze sono emerse dall'analisi dei dati?

Non abbiamo osservato significative differenze dal punto di vista statistico tra i livelli di citochine tra i tre gruppi con i diversi regimi di supplementazione, né all'inizio del trattamento, né tantomeno nel corso dei quattro mesi di terapia. Considerando l'intera popolazione, invece, abbiamo osservato una significativa riduzione nel corso del tempo dei livelli di Interleuchina 6 e di Interleuchina 17A, specialmente ai prelievi alle settimane 8, 16 per Il-6 e alla settimana 4 per Il-17A.

► Quali conclusioni se ne possono trarre?

La conclusione a cui questi risultati ci hanno condotto sta nell'aver dimostrato il fatto che in soggetti sani, giovani, ma carenti di vitamina D, la supplementazione con colecalciferolo, anche di solo poche settimane e indipendentemente dal regime di somministrazione adottato, produce una riduzione significativa della concentrazione ematica di molecole e citochine per le quali è ampiamente riconosciuto un ruolo pro-infiammatorio. Questo corrobora il ruolo immuno-



modulatorio della vitamina D e il razionale del suo impiego tanto in soggetti malati quanti nei sani carenti. È interessante notare, inoltre come lo schema di somministrazione quotidiana abbia prodotto in questi soggetti un'esposizione assoluta maggiore alla vitamina D, nonostante una normalizzazione dei livelli sierici di colecalciferolo sia stata raggiunta rapidamente in tutti e tre i gruppi, senza grandi differenze.

► Quali scenari si aprono su questo fronte e quali i filoni di ricerca più promettenti da indagare?

I nostri risultati alimentano, da un punto di vista fisiopatologico, le riflessioni nate già con lo studio Vital che ha osservato una riduzione dell'incidenza del 22% delle malattie autoimmuni in soggetti sottoposti a supplementazione con colecalciferolo e da cui la vitamina D è emersa con un possibile ruolo preventivo nei confronti di queste patologie. Anche in pazienti con patologie di interesse reumatologico e di natura infiammatoria bassi livelli di vitamina D sono stati osservati come strettamente associati all'attività e alla severità di malattia, e anche in seno alla pandemia da Sars-Cov2 una vitamina D scarsa è emersa come indice di *outcome* sfavorevoli, tanto che in alcuni lavori il ruolo immunomodulante del colecalciferolo ha portato a proporlo come *add-on therapy* in aggiunta alle terapie di fondo *standard*, talora anche con buoni risultati. Proprio qui si aprono gli scenari di ricerca più interessanti per il futuro: infatti, nonostante in generale sia ampiamente riconosciuta una correlazione tra carenza di vitamina D e la presenza di diverse condizioni patologiche, i possibili benefici di una indiscriminata supplementazione sistemica con vitamina D restano ancora poco chiari. La vitamina D, a oggi, è un caposaldo nel trattamento dell'osteoporosi, trova indicazione nei pazienti istituzionalizzati, nelle donne in gravidanza e in pazienti con alcuni disordini endocrinologici e di malassorbimento, ma la sfida per il futuro si gioca nel valutarne con studi longitudinali gli effetti di prevenzione e il potenziale ruolo terapeutico nelle patologie immunomediate e infiammatorie.

Nutrients 2022, 14(22), 4823

Nutrientisupplementi.it è un progetto editoriale di iFarma Editore Srl, nato con l'obiettivo di favorire, presso gli operatori sanitari, una corretta e documentata informazione scientifica su ciò che riguarda l'ambito della nutrizione e dell'integrazione.

Direttore editoriale: Dario Passoni • **Direttore responsabile:** Nicola Miglino

Per ricevere gratuitamente la newsletter settimanale: www.nutrientisupplementi.it • info@nutrientisupplementi.it