

# Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

**SINut**  
Società Italiana di Nutraceutica

## EDITORIALE

**Arrigo F.G. Cicero** ..... 7

Gestione fitoterapica dei sintomi correlati all'iperplasia prostatica benigna: un approccio evidence-based

**Arrigo F.G. Cicero** ..... 8

Efficacia clinica della propoli come rimedio integrativo: una mini-review

**Michele Antonelli, Davide Donelli** ..... 14

Una formulazione a base di diosmina, troxerutina, estratto di ippocastano e vitamina C per il trattamento della malattia venosa cronica: risultato di una survey multicentrica

**Arrigo F.G. Cicero, Giovanni B. Agus** ..... 18

---

## MISSION

Prima rivista scientifica italiana di nutraceutica, Pharmanutrition and Functional Foods, è pubblicata continuamente dall'inizio del 2016.

La rivista vuole contribuire ad aumentare la cultura della nutraceutica, focalizzata sullo studio degli estratti di piante, animali, minerali e microrganismi, impiegati come nutrienti isolati, supplementi o diete specifiche e in grado di determinare effetti benefici per la salute (che devono essere rigorosamente dimostrati con appropriati studi, sperimentali e clinici), in particolare per la prevenzione e il trattamento delle malattie croniche. È l'organo ufficiale della Società Italiana di Nutraceutica (SINut).

Inoltre, essendo la nutraceutica un campo in piena evoluzione ma relativamente giovane, Pharmanutrition and Functional Foods intende creare un contenitore aperto a segnalazioni preliminari derivati anche da trial clinici pilota di piccole dimensioni, da serie di casi e/o da studi osservazionali.

---

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Gli autori sono invitati a:

- \* Inviare il testo in formato .doc, .docx fino a un massimo di 10.000 battute (caratteri spazi inclusi) a [redazionepharmanutrition@edizioniisnergie.com](mailto:redazionepharmanutrition@edizioniisnergie.com)
  - \* Corredare il testo di Titolo, Abstract e Key words in Italiano e Inglese e, quando pertinente, suddividerlo in: Introduzione, Materiali e Metodi, Risultati, Discussione, Conclusione.
  - \* Utilizzare le unità di misura nel Sistema Internazionale di unità.
  - \* Utilizzare la virgola per separare i numeri decimali.
  - \* Enunciare gli acronimi e le abbreviazioni al primo utilizzo.
  - \* Redigere l'elenco delle Voci Bibliografiche, inclusi i siti Internet, numerate - tra parentesi tonde, prima del punto - nell'ordine in cui sono citate nel testo, redatte come nell'esempio: Cicero AFG, Fogacci F, Bove M, et al. Short-Term Effects of Dry Extracts of Artichoke and Berberis in Hypercholesterolemic Patients Without Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol.* 2019;123(4):588-591.
-

# Pharmanutrition and Functional Foods

Anno V, N. 1 - Marzo 2020  
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)

## BOARD SCIENTIFICO

Giovanni B. Agus (Milano)	Federica Fogacci (Bologna)	Massimiliano Ruscica (Milano)
Fabrizio Angelini (Empoli)	Andrea Fratter (Treviso)	Gianni Sagratini (Camerino)
Michela Barichella (Milano)	Luigi Eugenio Iorio (Salerno)	Giovanni Spera (Roma)
Marco Biagi (Siena)	Carlo Maggio (Torino)	Samir Sukkar (Genova)
Claudio Borghi (Bologna)	Alberto Mazza (Rovigo)	Giuliano Tocci (Roma)
Rosa Maria Bruno (Pisa)	Fabrizio Muratori (Como)	Berardino Vaira (Bologna)
Alessandro Colletti (Nizza Monferrato, AT)	Pasquale Perrone Filardi (Napoli)	Gianfranco Vettorello (Udine)
Agostino Consoli (Chieti)	Matteo Pirro (Perugia)	Paolo Vintani (Barlassina, MB)
Sergio Davinelli (Campobasso)	Andrea Poli (Milano)	Roberto Volpe (Roma)
Giovambattista Desideri (L'Aquila)	Manfredi Rizzo (Palermo)	Giovanni Zuliani (Ferrara)

---

Maciej Banach (Lodz, Polonia)  
Amirhossein Sahebkar (Mashhad, Iran)

Laura García-Molina (Granada, ES)

Marco Manca (Maastricht, Paesi Bassi)

## 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

---

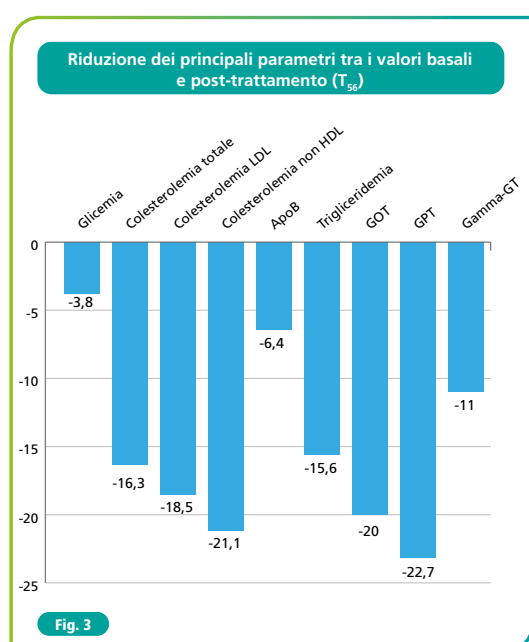
## ERRATA CORRIGE

Errata corrige relativa all'articolo "Valutazione dell'effetto della supplementazione dietetica con un integratore combinato a base di frazione polifenolica del bergamotto ed estratto standardizzato di carciofo sulla modulazione dei livelli di colesterolemia LDL in soggetti affetti da ipercolesterolemia poligenica", *Pharmanutrition and Functional Foods*, Anno IV, N. 4 - 2019

Gli Autori comunicano la seguente modifica nei risultati:

Si sono invece ridotti in modo significativo i seguenti parametri: Glicemia (-3,8%), Colesterolemia totale (-16,3%), Colesterolemia LDL (-18,5%), Colesterolemia non HDL (-21,1%), apoB (-6,4%), Trigliceridemia (-15,6%), GOT (-20%), GPT (-22,7%), e Gamma-GT (-11%) (Figura 3).

E nella Figura 3:



# Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

## EDITORIALE

**Arrigo F.G. Cicero** ..... 7

Gestione fitoterapica dei sintomi correlati all'iperplasia prostatica benigna: un approccio evidence-based

**Arrigo F.G. Cicero** ..... 8

Efficacia clinica della propoli come rimedio integrativo: una mini-review

**Michele Antonelli, Davide Donelli** ..... 14

Una formulazione a base di diosmina, troxerutina, estratto di ippocastano e vitamina C per il trattamento della malattia venosa cronica: risultato di una survey multicentrica

**Arrigo F.G. Cicero, Giovanni B. Agus** ..... 18



## Editoriale

Cari Lettori,

il 2020 è iniziato con una grave emergenza sanitaria per il nostro Paese. Il nostro saluto va in prima battuta a tutti gli operatori in front-line e agli amici interessati direttamente o indirettamente dall'infezione.

In questo contesto stiamo assistendo ad un proliferare gravissimo di un altro tipo di pandemia: quella di esperti di nutrizione e nutraceutica che elargiscono consigli su cosa mangiare e che integratori assumere per evitare l'infezione. Come Società Italiana di Nutraceutica (SINut) ci siamo espressi più volte ed in modo chiaro sul tema. Se è vero che una dieta sana può facilitare il mantenimento di un buono stato di salute e che alcuni studi suggeriscano l'effetto immunostimolante di alcuni nutraceutici (es.: vitamina C ad alto dosaggio, vitamina D, micoterapici, radice di astragalo), è anche vero che né per diete specifiche, né per nutraceutici esistono prove di effetto per quanto riguarda l'infezione da coronavirus.

Da un lato non c'è mai un momento buono per cominciare ad alimentarsi in modo sano: se si comincia ora ha senso

se lo si intende fare per sempre e non solo per scongiurare in modo scaramantico l'infezione da coronavirus. Lo stesso vale per la supplementazione: essere in trattamento da tempo con vitamine, micoterapici, etc. è probabilmente utile e non da interrompere proprio ora, iniziare ora con la finalità di proteggersi ha un che di onirico e fideistico (ma la fede talora aiuta!). E, soprattutto, la nostra stima va a tutte le aziende che in questo momento stanno mantenendo un profilo elegante sulla promozione dei loro prodotti potenzialmente supportivi in questa fase di crisi, mentre un amabile monito va a chi più aggressivamente sta cercando di sfruttare l'onda emotiva di chi cerca un aiuto (o, meglio, una speranza) ove non vi siano al momento altre indicazioni se non il cercare di evitare il contagio.

Confido che alla vostra ricezione di questo editoriale la situazione sia già in fase di risoluzione, ma vi prego di riflettere su quanto sopra per situazioni analoghe che speriamo di non dover riaffrontare presto.

Buona lettura di questo numero di Pharmanutrition & Functional Foods.

**Arrigo F.G. Cicero**

*Presidente SINut*



# Gestione fitoterapica dei sintomi correlati all'iperplasia prostatica benigna: un approccio evidence-based

**Arrigo F.G. Cicero**

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Presidente Società Italiana di Nutraceutica

## Piante medicinali ed azione farmacologica su tessuto prostatico e periprostatico

Esiste un relativo ampio numero di piante medicinali utilizzate nelle medicine tradizionali per attenuare i sintomi tipici dell'IBP. Fra questi, alcuni sono molto ben caratterizzati per quanto riguarda meccanismo d'azione ed efficacia clinica.

Per quanto riguarda i meccanismi d'azione, per poter essere efficaci, i fitoterapici devono svolgere azioni farmacodinamiche simili a quelle svolte dai farmaci convenzionali: la potenza farmacologica è ovviamente inferiore ma il fitocomplesso (= insieme dei principi bioattivi presente negli estratti vegetali) fa sì che più azioni farmacologiche vengano svolte dallo stesso estratto, con un effetto finale spesso clinicamente rilevante (1).

Il fitoterapico più studiato fra quelli attivi sulla patologia prostatica è l'estratto secco standardizzato di *Serenoa repens* (Saw palmetto), una piccola palma della famiglia delle Arecaceae che cresce nelle Indie occidentali e nella zona sud-orientale degli Stati Uniti d'America. La parte utilizzata per la realizzazione degli estratti è il frutto maturo essiccato (2). Il suo estratto ha chiaramente dimostrato in diversi modelli *in vivo* ed *in vitro* di possedere azione antinfiammatoria, antiandrogenica ed antiproliferativa, motivo per cui è da tempo utilizzata per la gestione della IPB lieve-moderata. I meccanismi farmacologici responsabili degli effetti osservati sono riassunti in tabella 1 (3).

L'estratto liposterolico di *Serenoa repens* consiste in una complessa miscela di alcoli a lunga catena, acidi grassi e relativi gliceridi (specie oleico e laurico, ma anche miristico, palmitico e linoleico), e fitosteroli (in particolare beta-sitosteroli) (4). In particolare ai beta-sitosteroli

sono stati attribuiti gli effetti antiormonali, mentre agli acidi grassi quelli alfa-antagonisti, antimuscarinici e calcio-antagonisti. Non è chiaro quali principi attivi svolgano l'azione antinfiammatoria e proapoptotica, chiaramente dimostrati in modelli preclinici (3).

Le foglie dell'*Urtica dioica*, della famiglia delle Urticaceae, sono particolarmente ricche in fitosteroli (specie

### EFFETTI FARMACOLOGICI DIMOSTRATI DEGLI ESTRATTI DI *SERENOA REPENS*

Meccanismo d'azione	Effetto
Inibizione non competitiva con 5-alfa reduttasi	↓ contenuto diidrotosterone nel tessuto prostatico ↓ legame diidrotosterone con recettori per androgeni
Inibizione 3-ketosteroide reduttasi	↓ conversione diidrotosterone in metaboliti attivi
Inibizione recettori alfa-1 adrenergici	Azione miolitica ed antispastica a livello uretrale
Inibizione recettori muscarinici	
Inibizione canali del calcio diidropiridinici	
Inibizione Ciclossigenasi-2/5-Lipossigenasi	Azione antiinfiammatoria/antiedemigena
Inibizione pathway IFG-1 mediato	Effetto antiproliferativo/proapoptotico

Tab. 1



beta-sitosterolo e idrossisitosterolo), flavonoidi (rutina, kempferolo, quercetina), minerali (calcio, potassio), tannini, acido salicilico e malico, lectine (specie isolectine), polisaccaridi (glucogalatturano, arabinogalattano), cumarine (scopoletina) lignani e triterpeni. La frazione flavonoica e cumarinica, e le lectine sembrano responsabili dell'effetto antinfiammatorio, inibendo cicloossigenasi e lipossigenasi, inibendo peraltro l'attività del TNF. L'estratto della radice inibisce il legame della sex hormone-binding globulin (SHBG) col suo recettore presente sulle cellule prostatiche, di ridurre la conversione di testosterone a diidrotestosterone (DHT) e di interagire la conversione da androgeni ad estrogeni. La componente polisaccaridica bloccherebbe inoltre il legame fra l'epidermal growth-factor secreto dal tessuto prostatico ed i suoi recettori, rallentando il metabolismo e la proliferazione delle cellule prostatiche. Infine la frazione cumarinica (in particolare la scopoletina) ed il beta-sitosterolo sarebbero responsabili dell'inibizione dell'attività della 5-alfa reduttasi (5). I meccanismi farmacologici responsabili degli effetti osservati sono riassunti in tabella 2. Globalmente quindi, i meccanismi d'azione di *Serena repens* ed *Urtica dioica* sono molto simili e di conseguenza potenzialmente reciprocamente potenziatisi.

## EFFETTI FARMACOLOGICI DIMOSTRATI DEGLI ESTRATTI DI *URTICA DIOICA*

Meccanismo d'azione	Effetto
Inibizione non competitiva con 5-alfa reduttasi	↓ contenuto diidrotestosterone nel tessuto prostatico ↓ legame diidrotestosterone con recettori per androgeni
Inibizione legame fra sex hormone-binding protein (SHBG) col recettore prostatico	↓ conversione testosterone in diidrotestosterone → ↓ contenuto diidrotestosterone nel tessuto prostatico e ↓ legame diidrotestosterone con recettori per androgeni
Inibizione legame recettoriale del epidermal growth-factor (EGF)	↓ metabolismo e proliferazione cellule prostatiche
Inibizione Ciclossigenasi-2/5-Lipossigenasi	Azione antiinfiammatoria/antiedemigena
Inibizione attività TNF-alfa	

Tab. 2

## Principali effetti farmacodinamici addittivi/sinergici degli estratti standardizzati di *Serena repens* ed *Urtica dioica* su tessuto prostatico e periprostatico

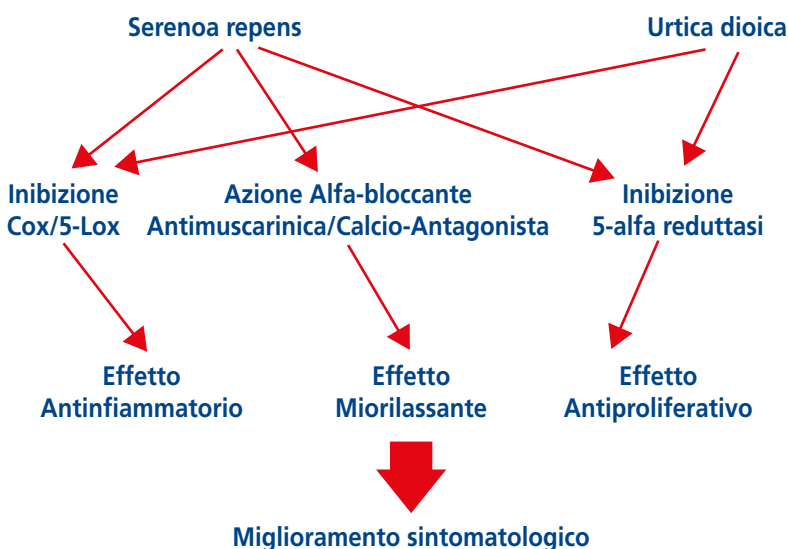


Fig. 1

Fra le altre piante più studiate per effetti positivi su prostata e tessuto periprostatico troviamo il *Pygeum africanum*, pianta native delle zone montane del centro-sud America, di Camerun, Kenya, del Madagascar, delle isole Comore e del golfo di Guinea. Ancora una volta gli effetti positive osservati sembrano correlate all'alta concentrazione in beta-sitosteroli, triterpenoidi e flavonoidi. Una specifica azione antiandrogenica potrebbe essere dovuta alla N-Nbutilbenzenesulfonamide ed all'acido atarico. Gli estratti sembrano inibire i recettori di androgeni e progesterone, ma non quelli di glucocorticoidi ed estrogeni. A questi effetti si sommano azioni antiproliferative ed antinfiammatorie, queste ultime mediate da inibizione della 5-lipossigenasi (6). I meccanismi d'azione proposti sono quindi molto simili a quelli osservati per *Serena repens* ed *Urtica dioica*, ma ad oggi supportati da una minor quantità

di letteratura. Infine, un'altra pianta medicinale correttamente studiata in modelli preclinici di patologia prostatica è la *Cucurbita pepo* (zucca centro-sud americana), delle afamialiga celle cucurbitaceae. Di questa pianta si utilizza fundamentalmente l'olio derivato dalla spremitura dei semi, particolarmente ricco in alfa-tocoferolo e fitosteroli. In particolare i delta-7 steroli hanno una struttura chimica simile al DHT col quale competono a livello recettoriale con conseguente azione antiproliferativa, associata ad un effetto inibitorio svolto anche sulla 5- alfa reduttasi. Alcuni studi preclinici ne suggerirebbero anche un'azione antispastica sulle vie urinare, non chiaramente attribuita ad uno specifico componente dell'olio (7).

### I dati clinici

Negli studi clinici disponibili, gli estratti standardizzati di *Serenoa repens* sono stati testati in monoterapia, oppure in associazione con altri fitoterapici, integratori propriamente detti (vitamine, minerali) o farmaci (alfa-bloccanti adrenergici, inibitori della 5-fosfodiesterasi) (Tabella 3) (8).

### Estratto secco di *Serenoa repens* vs. placebo

Per quanto riguarda gli studi che hanno valutato l'efficacia dell'estratto secco di *Serenoa repens* in monoterapia in soggetti affetti da IPB associata a sintomatologia clinicamente significativa alle vie urinarie inferiori, Lopatkin et al. e Giulianelli et al. hanno dimostrato che la

**BRACCI DI CONFRONTO FRA ESTRATTI STANDARDIZZATI DI SERENOA REPENS ED ALTRI COMPARATORS NEI TRIALS CLINICI RANDOMIZZATI DISPONIBILI**

	SR	SR+	SR & Alfa-B	SR+ & Alfa-B	Placebo	5-ARI	Alfa-B	5PD-I
Alcaraz	X					X	X	
Argirović	X		X				X	
Barry	X				X			
Bent	X				X			
Bertaccini	X		X					
Boeri	X		X				X	
Cai	X	X						
Debruyne	X						X	
Dedhia	X				X			
Gerber	X				X			
Glemain	X		X				X	
Helfand	X				X			
Hizli & Uygur	X		X				X	
Morgia 2010	X	X						
Morgia 2014		X		X			X	
Morgia 2018		X						X
Ryu			X				X	
Ye	X				X			

SR= *Serenoa repens*, SR+= *Serenoa repens* associate ad altri fitoterapici/integratori, 5-ARI = inibitori 5-alfa-reduttasi, Alfa-B= Alfa-bloccanti, 5-PDI= inibitori 5-fosfodiesterasi

Tab. 3

somministrazione per 6 mesi di estratto secco di *Serenoa repens* per via orale è associate a significativi miglioramenti degli scores dell'International Prostate Symptom Score" (IPSS) ed International Index of Erectile Function - 5 (IIEF-5), ed alla uroflussimetria (9,10).

In uno studio di Sinescu et al. (11) si è osservato un significativo miglioramento di sintomi urinari di intensità lieve-moderata, nonché della qualità di vita percepita, il flusso urinario e la disfunzione erettile, dato peraltro confermato in altri studi (12). Più recentemente uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato contro placebo, condotto in 354 soggetti asiatici ha mostrato miglioramenti significativi nel flusso urinario, negli scores dell'IPSS, del Male Sexual Function 4-item (MSF-4) e dell'IIEF nel gruppo trattato con estratto secco standardizzato di *Serenoa repens* (320 mg/die) (13). La dose più efficace sembra essere quella di 320 mg/die, non essendo gli effetti positivi dose-dipendenti (14).

Parte della variabilità di efficacia osservata nei vari studi può essere dovuta all'eterogeneità dei soggetti arruolati, ma soprattutto alla differente dose e standardizzazione dei prodotti impiegati.

In conclusione, sulla base delle evidenze cliniche disponibili (numerose studi clinici randomizzati in doppio cieco e meta-analisi degli stessi), l'utilizzo di estratti secchi standardizzati di *Serenoa repens* è associato a miglioramento dei sintomi urinari in pazienti affetti di IPB, con un ottimo pro-

filo di tollerabilità, ed un'efficacia pari o solo leggermente inferiore alla farmacoterapia standard (Figura 2).

### Agenti fitoterapici clinicamente testati: oltre la *Serenoa repens*

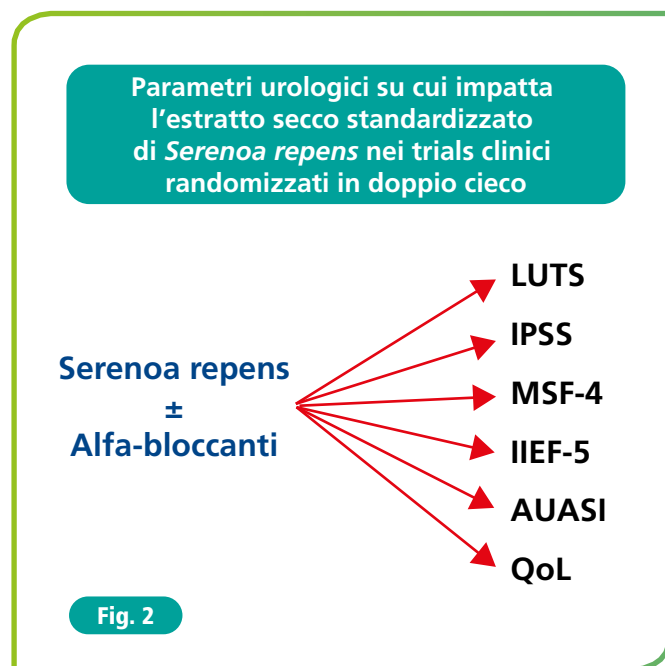
Diversi fitoterapici sono stati studiati per la loro azione sui sintomi associati alla IBP, sia in monoterapia che in associazione al noto estratto secco standardizzato di *Serenoa repens*. Fra questi di sicuro il più interessante è l'estratto secco standardizzato di *Urtica dioica*

Uno degli studi clinici randomizzati in doppio cieco più importanti condotti sull'estratto secco standardizzato di *Urtica dioica* ha coinvolto 620 pazienti affetti da sintomi urinari correlabili ad IBP. Rispetto al placebo, il trattamento con estratto secco standardizzato di *Urtica dioica* aveva dimostrato netta riduzione dei LUTS (81% vs. 16%,  $p < 0,001$ ), del picco di flusso urinario (Peak flow rate + 8,2 ml/s vs. +3,4 ml/s,  $p < 0,05$ ), dello score IPSS (-8 vs. -1,5,  $p = 0,002$ ), del residuo post minzionale (da 73 a 36 ml nel gruppo *Urtica* ( $p < 0,05$ ) vs. non cambiamento nel placebo) e del volume prostatico (da 40,1 a 36,3 cc nel gruppo *Urtica* ( $p < 0,001$ ) vs. non cambiamento nel placebo), a fronte di un non cambiamento dei livelli plasmatici di PSA e testosterone in entrambi i gruppi (15). Una recente meta-analisi di cinque trials clinici randomizzati che hanno coinvolto in totale 1128 con sintomatologia urinaria correlata all'IBP ha mostrato come l'estratto secco standardizzato di *Urtica dioica* sia stato associato ad un netto miglioramento dello score IPSS (-10,47, 95%CI -18,12 a -2,82,  $p = 0,007$ ), picco di flusso urinario (+4.37, 95%CI 1,55 a 7,19,  $p = 0,002$ ), volume prostatico (-3,63, 95%CI -4,67 a -2,57,  $p < 0,00001$ ), ma non dei livelli plasmatici di PSA (-0,08, 95%CI -0,23 a 0,07,  $p = 0,31$ ) (Figura 3) (16). Dagli stessi studi inclusi nella meta-analisi si evince come l'estratto secco standardizzato di *Urtica dioica* sia risultato ottimamente tollerato.

Quindi, sulla base delle evidenze cliniche disponibili (diversi studi clinici randomizzati in doppio cieco e meta-analisi degli stessi), anche l'utilizzo di estratti secchi standardizzati di *Urtica dioica* è associato a miglioramento dei sintomi urinari in pazienti affetti di IPB, con un ottimo profilo di tollerabilità (Figura 4).

In alcuni studi l'efficacia dell'estratto secco standardizzato di *Urtica dioica* è stato studiato in associazione ad altri fitoterapici, specie estratto secco standardizzato di *Serenoa repens*.

Lopatkin et al. hanno testato l'associazione dell'estratto secco standardizzato di *Urtica dioica* 240 mg e dell'estrat-



to secco standardizzato di *Serenoa repens* 320 mg in due studi clinici randomizzati controllati contro placebo. Nel primo studio, della durata di 24 settimane, sono stati arruolati 257 soggetti, nei quali è stato registrato un miglioramento significativo dello score IPSS (-6 punti vs. -4 punti,  $p= 0,003$ ) rispetto al placebo (17).

Nel secondo studio, estensione in aperto del precedente, della durata di 96 settimane, sono stati arruolati 219 soggetti, nei quali è stato registrato un miglioramento significativo dello score IPSS ( $-<53\%$ ,  $p<0,001$ ) del picco di flusso urinario (+19%,  $p<0,001$ ) e del residuo post minzionale (-44%,  $p= 0,03$ ) (18).

In conclusione, gli estratti fitoterapici maggiormente testati per la loro efficacia sui sintomi urinari correlati alla IBP e sui sintomi correlati sono *Serenoa repens* e *Urtica dioica*. Fra le associazioni precostituite, la più studiata ed efficace risulta quella dell'estratto secco standardizzato di *Serenoa repens* e dell'estratto secco standardizzato di *Urtica dioica*, la cui tollerabilità risulta peraltro ottimale per somministrazioni anche di medio-lungo termine.

## Parametri urologici su cui impatta l'estratto secco standardizzato di *Serenoa repens* nei trials clinici randomizzati in doppio cieco

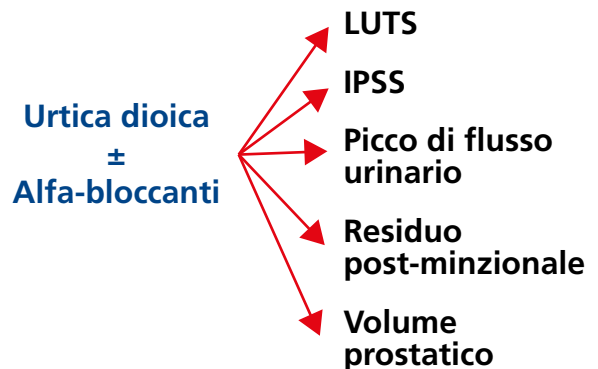


Fig. 4

## Efficacia dell'estratto secco standardizzato di *Urtica dioica* su score IPSS e volume prostatico: risultato di una meta-analisi di trials clinici randomizzati

### Outcome: IPSS

Studio	Urtica dioica			placebo			Peso	Differenza media IV, Ramdom, 95%	Anno	Differenza media IV, Ramdom, 95%
	Media	SD	Totale	Media	SD	Totale				
Schneider T 2004	-5,7	5,34	114	-4,7	5,29	112	20,1%	-1,00 (-2,39, 0,39)	2004	
Safarinejas MR 2005	-8	4,9	286	-1,5	4,6	271	20,2%	-6,50 (-7,29, 5,71)	2005	
Bercovich E 2010	-13,2	6,49	60	-2,5	5,67	60	19,9%	-15,70 (-17,88, 13,52)	2010	
Ghorbanbigani A 2013	-24,393	3,05	50	-0,001	5,42	50	20,0%	-24,39 (-26,12, 22,67)	2013	
Hosseinabadi R 2014	-6,78	8,64	62	-2	5,29	62	19,8%	-4,78 (-7,30, -2,26)	2014	
Totale (95% CI)			573			555	100,0%	-10,47 (-18,12, -2,82)		

Eterogeneità 12=99%,  $p< 0,00001$   
Test per effetto globale  $Z=2,68$   $P=0,007$

### Outcome: Volume prostatico

Studio	Urtica dioica			placebo			Peso	Differenza media IV, Ramdom, 95%	Anno	Differenza media IV, Ramdom, 95%
	Media	SD	Totale	Media	SD	Totale				
Safarinejad MR 2005	-3,8	6,8	287	-0,2	6,2	271	97,4%	-3,60 (-4,68, -2,52)	2005	
Bercovich E 2010	-3,53	14,28	60	1,22	21,54	60	2,6%	-4,75 (-11,29, 1,79)	2010	
Totale 95%			347			331	100,0%	-3,63 (-4,69, -2,57)		

Eterogeneità 12=0%,  $p=0,73$   
Test per effetto globale  $Z=6,68$   $P<0,00001$

Fig. 3

## BIBLIOGRAFIA

1. Cicero AFG, Allkanjari O, Busetto GM, Cai T, Larganà G, Magri V, Perletti G, Robustelli Della Cuna FS, Russo GI, Stamatou K, Trinchieri A, Vitalone A. Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl.* 2019;91(3). doi: 10.4081/aiua.2019.3.139.
2. Blumenthal M. *The A B C Clinical Guide to Herbs*, (Eds.), The American Botanical Council, Thieme Press, New York, 2003, pp. 309-319.
3. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N. Engl J Med.* 2006;354(6):557-566
4. Suzuki M, Ito Y, Fujino T, Abe M, Umegaki K, Onoue S, Noguchi H, Yamada S. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract. *Acta Pharmacol Sin.* 2009;30(3):227-81.
5. Dhouibi R, Affes H, Ben Salem M, Hammami S, Sahnoun Z, Zeghal KM, Ksouda K. Screening of pharmacological uses of *Urtica dioica* and others benefits. *Prog Biophys Mol Biol.* 2019 Jun 1. pii: S0079-6107(19)30098-7. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.05.008. [Epub ahead of print]
6. Komakech R, Kang Y, Lee JH, Omujal F. A Review of the Potential of Phytochemicals from *Prunus africana* (Hook f.) Kalkman Stem Bark for Chemoprevention and Chemotherapy of Prostate Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:3014019.
7. Damiano R, Cai T, Fornara P, Franzese CA, Leonardi R, Mirone V. The role of *Cucurbita pepo* in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A narrative review. *Arch Ital Urol Androl.* 2016;88(2):136-43.
8. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* 2008;179(6):2119-2125
9. Lopatkin NA, Apolikhin OI, Sivkov AV, Aliaev luG, et al. Results of a multicenter trial of *Serenoa repens* extract in patients with chronic abacterial prostatitis. *Urologiia* 2007;(5):3-7.
10. Giulianelli R, Pecoraro S, Sepe G, Leonardi R, et al. Multicentre study on the efficacy and tolerability of an extract of *Serenoa repens* in patients with chronic benign prostate conditions associated with inflammation. *Arch Ital Urol Androl.* 2012;84(2):94-8.
11. Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, et al. Long - term efficacy of *Serenoa repens* treatment in patients with mild and moderate symp-tomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int.* 2011;86(3):284 -9
12. Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, Burstein JD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology.* 2001;58(6):960-4; discussion 964-5.
13. Ye Z, Huang J, Zhou L, Chen S, Wang Z, Ma L, et al. Efficacy and Safety of *Serenoa repens* Extract among Patients with Benign Prostatic Hyperplasia in China: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Urology.* 2019 129:172-179
14. Giannakopoulos X, Baltogiannis D, Giannakis D, Tasos A, Sofikitis N, Charalabopoulos K, Evangelou A. The lipidosterolic extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparison of two dosage regimens. *Adv Ther.* 2002;19(6):285-96.
15. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother.* 2005;5:1-11.
16. Changping M, Meng W, Maimaiti A, et al. The efficacy and safety of *urtica dioica* in treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2016;13:143-50.
17. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, et al. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and *urtica* extract for lower urinary tract symptoms--a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol.* 2005;23:139-46.
18. Lopatkin N, Sivkov A, Schla S, et al. Efficacy and safety of a combination of Sabal and *Urtica* extract in lower urinary tract symptoms - long-term followup of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int Urol Nephrol.* 2007;39:1137-46.

## Efficacia clinica della propoli come rimedio integrativo: una mini-review

### *Clinical efficacy of propolis as an integrative remedy: a mini-review*

Michele Antonelli <sup>1</sup>, Davide Donelli <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma (Parma), Terme di Monticelli (Parma), Servizio di Consulenza in Medicina Integrativa e Complementare (Reggio Emilia);

<sup>2</sup> Terme di Monticelli (Parma), Servizio di Consulenza in Medicina Integrativa e Complementare (Reggio Emilia), AUSL-IRCCS Reggio Emilia (Reggio Emilia).

#### Abstract

**Background.** Propolis is a resinous substance produced by bees from plant sources.

**Objective.** To study the therapeutic efficacy of propolis as an integrative remedy for any health condition.

**Results.** Six systematic reviews of clinical studies were included in the present work. Overall, available evidence suggests that propolis can be a useful complementary remedy for the treatment of various oral diseases, mostly of inflammatory or infectious origin. Additionally, other evidence indicates that propolis oral administration can be effective to improve the glycemic control of diabetic adults.

**Discussion.** Propolis can have beneficial effects on health, but, due to limitations and heterogeneity of available studies, further research on the topic is advised in order to strengthen current indications.

**Keywords:** Propolis; therapeutic efficacy; integrative medicine; mini-review.

#### Abstract

**Background.** La propoli è una resina prodotta dalle api a partire da fonti vegetali.

**Obiettivo.** Studiare l'efficacia terapeutica della propoli come rimedio integrativo per qualunque condizione di salute.

**Risultati.** Sei revisioni sistematiche di studi clinici sono state incluse nel presente lavoro. Complessivamente, le evidenze disponibili suggeriscono che la propoli può essere un utile rimedio complementare per il trattamento di varie affezioni del cavo orale, per lo più di natura flogistica o infettiva. Altre evidenze indicano inoltre che la somministrazione orale di propoli è efficace nel migliorare il controllo glicemico in pazienti diabetici.

**Discussione.** La propoli può avere effetti benefici sulla salute, ma, in virtù dei limiti e dell'eterogeneità degli studi disponibili, ulteriori ricerche sull'argomento sono auspicabili al fine di confermare le attuali indicazioni.

**Parole chiave:** Propoli; efficacia terapeutica; medicina integrativa; mini-review.

#### Introduzione

La propoli è una sostanza resinosa prodotta dalle api a partire da fonti vegetali, la cui etimologia deriva dalla combinazione dei termini greci "pro" (letteralmente "in difesa di") e "polis" ("città", con particolare riferimento all'alveare) (1). La propoli, infatti, riveste internamente le celle dell'alveare e, in virtù della sua consistenza, è utile per la riparazione delle stesse, nonché per ostacolare l'aggressione da parte di possibili predatori (Figura 1) (1). Il prodotto crudo, la cui composizione dipende anche dall'origine geografica, è tipicamente costituito

da resine vegetali (50%), cere (30%), oli essenziali ed aromatici (10%), pollini (5%) ed altre sostanze organiche (5%) (Tabella 1) (2). Alla propoli vengono tradizionalmente ascritte proprietà antimicrobiche, antiflogistiche e rigenerative (2), ed essa è pertanto largamente impiegata come integratore in varie condizioni patologiche, soprattutto del cavo orale.

L'obiettivo della presente revisione è quello di studiare l'efficacia terapeutica della propoli come rimedio integrativo per qualunque condizione clinica.

## Materiali e metodi

È stata condotta una ricerca su PubMed e Google Scholar utilizzando la parola chiave "propolis" per individuare revisioni sistematiche e meta-analisi sull'efficacia terapeutica della somministrazione di propoli per qualunque condizione patologica. Sono stati inclusi solo gli articoli scritti in lingua inglese pubblicati su riviste *peer-reviewed*. I risultati della ricerca sono stati analizzati in maniera critica e brevemente discussi prendendo in considerazione i dati esistenti sulla sicurezza e sul meccanismo d'azione dei prodotti a base di propoli.

### COMPOSIZIONE BIOCHIMICA DELLA PROPOLI

Sostanze contenute nella propoli	Quantità relativa
Resine vegetali	50%
Cere	30%
Oli essenziali ed aromatici	10%
Pollini	5%
Altre sostanze organiche	5%
Inibizione Ciclossigenasi-2/5-Lipossigenasi	Azione antiinfiammatoria/antiedemigena
Inibizione pathway IFG-1 mediato	Effetto antiproliferativo/proapoptotico

Tratto da Huang et al. 2014 (2).

Tab. 1

### Il favo delle api, a cui la propoli contribuisce strutturalmente



Si ringrazia Matthew T. Rader per la possibilità di utilizzo della fotografia, disponibile su [unsplash.com](https://unsplash.com)

Fig. 1

## Risultati

A seguito della ricerca bibliografica, sei revisioni sistematiche sono state incluse nel presente lavoro (3–8). I principali risultati di tali studi sono stati riassunti nella Tabella 2.

In una recente revisione di 6 studi clinici randomizzati (373 partecipanti), è stata evidenziata l'utilità della somministrazione orale di propoli in pazienti con diabete mellito di tipo 2 per il controllo glicemico, con un miglioramento significativo della glicemia a digiuno (-13.51 mg/dl; 95% C.I. [-24,98, -2,04]) e della concentrazione di emoglobina glicata (-0,52%; 95% C.I. [-0,94, -0,10]) (5). In un'altra revisione sistematica (6 trials clinici), è stato suggerito che la propoli somministrata come unguento allo 0.5-3.0% può trovare utilizzo nel trattamento infezioni erpetiche, soprattutto per quelle sostenute da Herpes Simplex Virus di tipo 1 (6). Gli autori di un lavoro meta-analitico (5 studi clinici randomizzati, 209 partecipanti) indicano che collutori a base di propoli possono essere utili per ridurre l'incidenza di forme

**SOMMARIO DELLE PROPRIETÀ TERAPEUTICHE DELLA PROPOLI**

Indicazione clinica	Formulazione	N° studi	Conclusioni	Citazione
Infezioni erpetiche	Unguento	6	Beneficio riscontrato soprattutto per le infezioni sostenute da HSV-1.	(6)
Mucosite orale iatrogena	Collutorio	5	Riduzione dell'incidenza di forme gravi di mucosite orale iatrogena in pazienti neoplastici.	(8)
Varie patologie orali	Collutorio	8	Evidenze suggestive di un effetto benefico ma non dirimenti.	(4)
Varie patologie infettive o flogistiche orali, cutanee o genitali	Varie	12	Evidenze suggestive di un effetto benefico ma non dirimenti.	(3)
Diabete mellito di tipo 2	Estratto incapsulato	6	Miglioramento significativo della glicemia a digiuno e dell'emoglobina glicata.	(5)
Varie patologie orali	Varie	23*	Suggerimento di un beneficio per varie alterazioni di tipo flogistico o infettivo.	(7)

*Legenda: \*Sia studi clinici che laboratoristici*

**Tab. 2**

gravi di mucosite orale iatrogena in pazienti sottoposti a radioterapia o chemioterapia antitumorale (OR=0,35, p=0,003) (8). In un'altra revisione di 23 studi sia clinici che laboratoristici, sono stati evidenziati potenziali benefici dei collutori a base di propoli per varie affezioni benigne del cavo orale, tra cui lesioni ed afte, infezioni di varia natura, ipersensibilità dentale, parodontite e prevenzione della carie (7). Infine, gli autori di due revisioni sistematiche (comprendenti rispettivamente 12 e 8 studi di tipo clinico) suggeriscono che, sebbene vi siano dati preliminari suggestivi di un effetto terapeutico utile, la forza delle evidenze disponibili sull'efficacia della propoli per varie patologie orali, cutanee e genitali non è ad oggi sufficiente per poter trarre conclusioni definitive sull'argomento (3,4).

## Discussione

### Sintesi delle evidenze

Complessivamente, le evidenze disponibili suggeriscono che la propoli può essere un utile rimedio complementare per il trattamento di varie affezioni del cavo orale, per lo più di natura flogistica o infettiva. Per tali patologie, le formulazioni più studiate sono state l'unguento, la crema, il gel o la soluzione acquosa, applicati per via topica tramite tocature, lavaggio o risciacqui (3,6). Altre

evidenze suggeriscono inoltre che la somministrazione orale di propoli risulta efficace nel migliorare il controllo glicemico di pazienti diabetici. In tali studi, la propoli è stata somministrata ai pazienti come estratto incapsulato ad un dosaggio variabile tra i 225 ed i 1500 mg/die per un periodo minimo di circa due mesi (5).

### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione della propoli non è ancora del tutto chiarito e, ad oggi, le spiegazioni proposte si basano prevalentemente sui risultati di studi in vitro o su modelli murini. In generale, le proprietà antimicrobiche della propoli sono prevalentemente attribuite alla sua componente fenolica (9), e la sua attività antiflogistica viene ascritta a sostanze come l'artepillina C e l'acido caffeico (10-12). Gli effetti sul controllo della glicemia sembrano dipendere da una combinazione di effetti centrali, con inibizione della gluconeogenesi epatica, e periferici, di promozione dell'uptake di glucosio da parte della muscolatura scheletrica attraverso il trasportatore GLUT-4 (5).

### Sicurezza clinica

Nonostante la propoli sia tradizionalmente descritta come un prodotto relativamente sicuro, sono state se-



gnalate nella letteratura scientifica reazioni allergiche e di ipersensibilità ai suoi componenti (13). Sulla base di considerazioni tratte da studi laboratoristici, quando assorbita a livello sistemico, la propoli potrebbe inibire alcune isoforme di citocromo P450 (14), modificando la biodisponibilità di alcuni farmaci, e potrebbe anche influenzare la conta piastrinica in maniera dose-dipendente (15). A causa della scarsità di dati, il suo uso è sconsigliato in gravidanza. Cautela e supervisione medica sono quindi richieste, soprattutto se il soggetto assume farmaci o altri integratori.

### Limiti dello studio

Gli autori delle revisioni incluse nel presente lavoro sottolineano l'elevata eterogeneità tra gli studi analizzati, e la presenza di possibili bias e fattori di confondimento. Inoltre, evidenziano che il numero di pazienti reclutati in ciascuno studio è piuttosto limitato. Sarebbe auspicabile considerare uno spettro di indicazioni cliniche ben preciso per cui già esistono evidenze suggestive di effi-

cazia (ad esempio: l'aftosi orale, la stomatite erpetica o la mucosite orale iatrogena) e pianificare studi clinici randomizzati impiegando un estratto standardizzato ed un numero adeguato di pazienti. Ciò consentirebbe di rafforzare le attuali raccomandazioni nell'uso clinico della propoli.

### Conclusioni

La propoli costituisce un rimedio integrativo utile per il trattamento di varie condizioni di salute, soprattutto patologie di natura flogistica, infettiva o dismetabolica. In virtù dei limiti delle evidenze disponibili, ulteriori studi sull'argomento sono auspicabili per confermare il profilo di efficacia della propoli e meglio investigare il suo meccanismo d'azione.

### Riconoscimenti

Nessuna fonte di finanziamento è stata usata per la realizzazione del presente lavoro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ghisalberti EL. Propolis: A Review. *Bee World*. 1979; 60: 59–84. DOI: 10.1080/0005772X.1979.11097738
2. Huang S, Zhang C-P, Wang K, Li GQ, Hu F-L. Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*. 2014; 19: 19610–19632. DOI: 10.3390/molecules191219610
3. Sung S-H, Choi G-H, Lee N-W, Shin B-C. External Use of Propolis for Oral, Skin, and Genital Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2017; 2017: 8025752. DOI: 10.1155/2017/8025752
4. Hwu Y-J, Lin F-Y. Effectiveness of propolis on oral health: a meta-analysis. *The journal of nursing research*. 2014; 22: 221–229. DOI: 10.1097/jnr.0000000000000054
5. Karimian J, Hadi A, Pourmasoumi M, Najafgholizadeh A, Ghavami A. The efficacy of propolis on markers of glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy research*. 2019; 33: 1616–1626. DOI: 10.1002/ptr.6356
6. Münstedt K. Bee products and the treatment of blister-like lesions around the mouth, skin and genitalia caused by herpes viruses-A systematic review. *Complementary therapies in medicine*. 2019; 43: 81–84. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.01.014
7. Abbasi AJ, Mohammadi F, Bayat M et al. Applications of Propolis in Dentistry: A Review. *Ethiopian journal of health sciences*. 2018; 28: 505–512. DOI: 10.4314/ejhs.v28i4.16
8. Kuo C-C, Wang R-H, Wang H-H, Li C-H. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018; 26: 4001–4009. DOI: 10.1007/s00520-018-4344-5
9. Mavri A, Abramovič H, Polak T et al. Chemical properties and antioxidant and antimicrobial activities of Slovenian propolis. *Chemistry & biodiversity*. 2012; 9: 1545–1558. DOI: 10.1002/cbdv.201100337
10. Chirumbolo S. Flavonoids in propolis acting on mast cell-mediated wound healing. *Inflammopharmacology*. 2012; 20: 99–101. DOI: 10.1007/s10787-012-0125-9
11. Szliszka E, Mertas A, Czuba ZP, Król W. Inhibition of Inflammatory Response by Artepillin C in Activated RAW264.7 Macrophages. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2013; 2013: 735176. DOI: 10.1155/2013/735176
12. Chao P-C, Hsu C-C, Yin M-C. Anti-inflammatory and anticoagulatory activities of caffeic acid and ellagic acid in cardiac tissue of diabetic mice. *Nutrition & metabolism*. 2009; 6: 33. DOI: 10.1186/1743-7075-6-33
13. Hausen BM, Wollenweber E, Senff H, Post B. Propolis allergy. (I). Origin, properties, usage and literature review. *Contact dermatitis*. 1987; 17: 163–170. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1987.tb02699.x
14. Ryu CS, Oh SJ, Oh JM et al. Inhibition of Cytochrome P450 by Propolis in Human Liver Microsomes. *Toxicology research*. 2016; 32: 207–213. DOI: 10.5487/TR.2016.32.3.207
15. Lawal B, Department of Biochemistry, Tropical Disease Research Unit et al. Haematopoietic effect of methanol extract of Nigerian honey bee (*Apis mellifera*) propolis in mice. *Journal of Coastal Life Medicine*. 2015; 3: 648–651. DOI: 10.12980/jclm.3.2015j5-89

# Una formulazione a base di diosmina, troxerutina, estratto di ippocastano e vitamina C per il trattamento della malattia venosa cronica: risultato di una survey multicentrica

## AUTORI

**Arrigo F.G. Cicero<sup>1</sup>, Giovanni B. Agus<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Presidente Società Italiana di Nutraceutica

<sup>2</sup> Ordinario F. R. di Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Milano e Presidente d'onore del Collegio Italiano di Flebologia

## GRUPPO DI STUDIO

**Domenico Baccellieri** (Milano), **Luca Apruzzi** (Milano), **Pier Giovanni Bianchi** (Pordenone), **Enrico Maria Centritto** (Campobasso), **Giuseppe Cozzolino** (Lecce), **Gabriele Giordano** (Caserta), **Hélène Impérial** (Aosta), **Rosaria Massaroni** (Arezzo), **Francesco Niutta** (Crotone), **Antonio Sferrazza** (Agrigento), **Andrea Velati** (Oristano)

## Introduzione

La stasi veno-linfatica cronica, condizione caratterizzante la malattia venosa cronica (MVC), rappresenta uno stato fisiopatologico e clinico altamente frequente nella popolazione generale, interessando con gravità molto variabile circa il 50% dei soggetti adulti, con preminenza femminile<sup>1</sup>.

I principali fattori di rischio sono noti: predisposizione familiare, gravidanza, obesità, stazione eretta prolungata e statica, attività fisica ad alto impatto, età avanzata, co-morbilità (trombosi venosa profonda e superficiale, patologie posturali e ortopediche).

La sintomatologia si caratterizza tipicamente per la presenza di uno o più dei seguenti segni e sintomi: edema (aggravato nelle forme con coinvolgimento linfatico), dolore, crampi, sensazione di prurito e bruciore, discromia della cute, comparsa di reticoli venosi o rilievo delle vene, sino alla comparsa di vene varicose, tutti sintomi e segni oggi inquadrati nella classificazione internazionale CEAP<sup>2</sup>.

Da diversi anni vengono periodicamente pubblicati gli aggiornamenti delle Linee Guida italiane per il trattamento della MVC e delle patologie da stasi linfatica<sup>3,4</sup>.

La cura delle forme più lievi e precoci si basa sulla rimozione dei fattori di rischio modificabili, sull'elastocompressione venosa, mantenuta per il maggior tempo possibile indipendentemente dalla stagionalità, e sull'impiego di flavonoidi flebotropi<sup>5</sup>. La classificazione ATC definisce gli

agenti flebotropi come antivaricosi sistemici, prevalentemente a base di bioflavonoidi.

Numerosi studi scientifici mostrano le possibilità offerte dai bioflavonoidi flebotropi nel trattamento della MVC<sup>6</sup>. Le principali indicazioni per i farmaci flebotropi sono il trattamento dei sintomi correlati alla MVC ed il trattamento dell'edema<sup>7</sup>. In una revisione sistematica sui flebotonici per il trattamento dell'insufficienza venosa, condotta dalla Cochrane Collaboration, sono stati analizzati 53 studi clinici randomizzati, controllati in doppio cieco che hanno coinvolto 6013 pazienti. In tali studi sono stati testati gli effetti della somministrazione orale dei rutosidi (28 studi), della diosmina e dell'idrosmina (10 studi), del calcio dobesilato (9 studi), dell'estratto di centella asiatica (2 studi), dell'aminaftone (2 studi), del picnogenolo (2 studi) e dell'estratto di semi di vite (uno studio). Gli autori hanno concluso che i flebotonici possono avere, rispetto al placebo, effetti benefici sull'edema e su alcuni segni e sintomi correlati a MVC come i disturbi trofici, i crampi, le gambe irrequiete, il gonfiore e la parestesia, con un buon profilo di tollerabilità<sup>8</sup>.

In questo contesto è stata progettata la realizzazione della presente survey multicentrica, con l'intento di valutare in aperto l'effetto di una combinazione di sostanze ad azione flebotropa su misure obiettive e dati clinici oggettivi correlati alla stasi veno-linfatica cronica in un campione di 125 pazienti affetti da malattia venosa cronica.

## Metodi

La survey ha coinvolto 10 medici operanti in ambito vascolare e ha indagato la pratica clinica quotidiana della stasi veno-linfatica cronica. Nel corso della survey sono stati registrati i dati di 125 pazienti di entrambi i sessi che hanno effettuato la prima visita (T0) tra l'8 aprile e il 7 giugno 2019 per stasi venosa cronica o stasi linfatica cronica, o mista, sintomatiche. Non sono stati arruolati pazienti affetti da scompenso cardiaco, neoplasie e patologie psichiatriche. Sono stati altresì esclusi i pazienti in trattamento nell'ultimo mese con farmaci potenzialmente attivi sul comparto venoso (flebotropi o altri farmaci cardiovascolari) e le donne in gravidanza o entro i 6 mesi dal parto. A tutti i pazienti è stato raccomandato di assumere una compressa al giorno per almeno 40 giorni di Venolen plus® (Pharma Line S.r.l, Milano), un nutraceutico contenente  $\mu$ SMIN®Plus (diosmina micronizzata), troxerutina, estratto di corteccia di ippocastano, standardizzato e titolato in cumarine totali, e vitamina C (Tabella 1). I pazienti sono stati rivalutati alla visita di controllo, dopo circa 40 giorni dall'inizio della terapia (T1). Lo status del paziente è stato indagato attraverso anamnesi (solo al T0), esame clinico-strumentale e valutazione dei segni e sintomi riferibili alla MVC, stato di salute (T0 e T1).

L'anamnesi era volta ad investigare sesso, eventuali gravidanze o menopausa, età, peso, statura, attività fisica praticata, attività lavorativa o professione a rischio, anomalie della coagulazione, ereditarietà per va-

rici o tromboembolismo venoso, problemi posturali ed episodi di tromboembolismo venoso recenti. All'esame clinico e strumentale è stata misurata la pressione arteriosa ed è stata eseguita un'indagine per mezzo di ecocolordoppler. Inoltre, sono state condotte le valutazioni dei seguenti sintomi: dolore, sensazione di peso e/o di calore, prurito e crampi notturni. Infine è stata condotta la valutazione dei segni quali le varici, l'edema e la circonferenza della caviglia. I sintomi e i segni sono stati categorizzati come: nullo, lieve, moderato e severo. Alla categorizzazione dei sintomi e dei segni rilevati è stata attribuita una quantificazione numerica: nullo = 0, lieve = 1, moderato = 2, severo = 3. Nella prima visita si è provveduto anche alla stadiazione della MVC secondo la classificazione CEAP.

Lo stato di salute è stato indagato chiedendo di quantificare il fastidio causato dalla MVC quale ostacolo nel lavoro svolto abitualmente (per nulla, molto poco, moderatamente, molto) e il livello di qualità della vita (QoL) dal punto di vista della dimensione fisica ("non mi sento di camminare e di salire le scale"), psicologica ("non mi sento di uscire di casa"), sociale ("non posso fare sport o altro"), dolorifica ("non posso stare in piedi a lungo").

L'analisi statistica descrittiva, espressa in termini di valore assoluto e percentuale, è stata seguita da un confronto pre- vs. post- trattamento con test del chi-quadro di Pearson seguito da test di Fisher per i dati dicotomici, e test di Mann-Whitney-U per quelli ordinali. Una soglia di significatività del 5% è stata accettata per tutti i test.

## Risultati

Sono stati raccolti i dati completi al T0 e al T1 di 113 pazienti (18 maschi, 95 femmine) dai 25 agli 84 anni (media e mediana 56 anni). Dodici pazienti sono stati esclusi per non aver effettuato la visita di controllo nei tempi previsti. Tra le 95 pazienti di sesso femminile, 77 avevano avuto almeno una gravidanza e 52 erano in menopausa al T0. I pazienti avevano un indice di massa corporea (BMI) tra 18 e 47 kg/m<sup>2</sup>, con media e mediana pari a 25 kg/m<sup>2</sup>, che rappresenta il limite inferiore del sovrappeso. La maggior parte dei pazienti dichiarava di praticare attività fisica nulla (25%) o minima (39%). Il 33% riportava attività moderata e il 3% intensa. Il 43% riportava di essere impegnato in un'attività lavorativa a rischio, il 52% familiarità per varici e/o tromboembolie, il 39% problemi posturali,

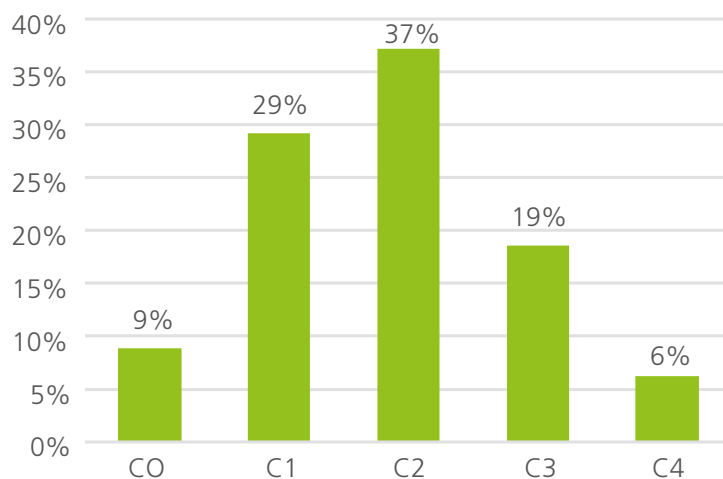
### COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA DI VENOLEN PLUS®

Ingrediente	Contenuto per 1 compressa
$\mu$ SMIN®Plus di cui diosmina	375 mg 300 mg
Troxerutina	300 mg
Ippocastano corteccia e.s. (titolato al 20% in cumarine)	100 mg
Vitamina C	25 mg (31% del valore nutritivo di riferimento)

Tab. 1

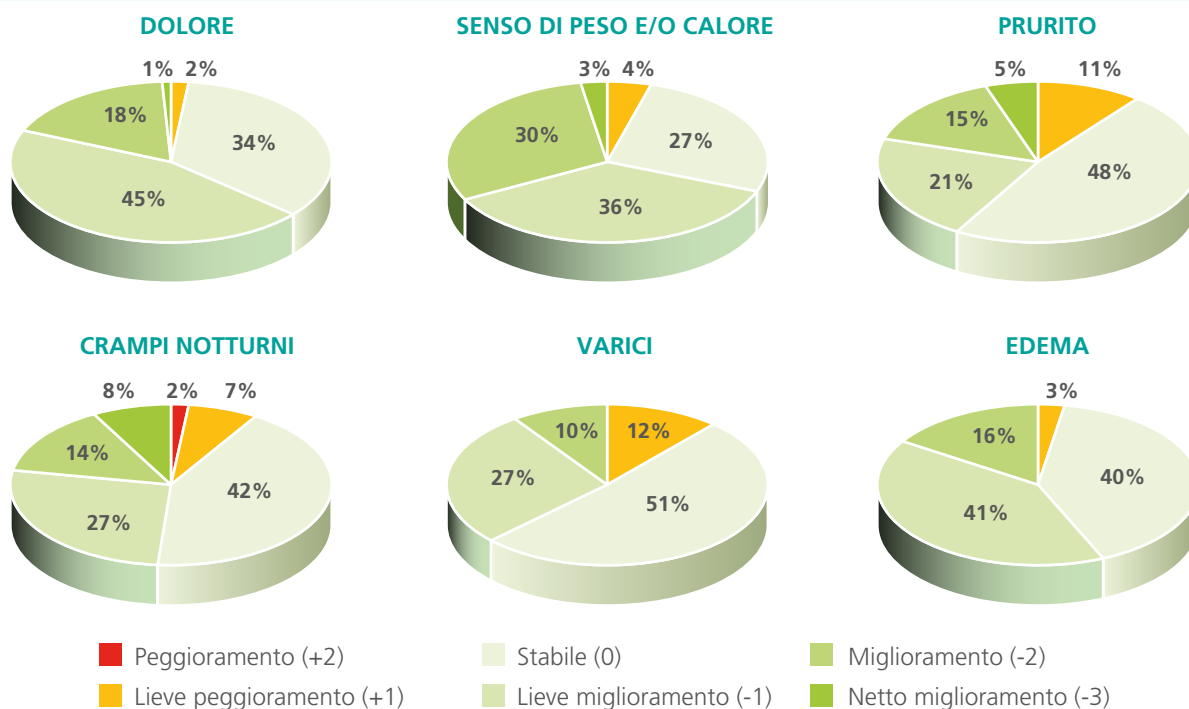
il 4% trombosi venosa recente e il 2% anomalie della coagulazione. In termini di classificazione CEAP, la maggior parte dei pazienti è stata collocata tra le classi C1 e C2 (Figura 1). La variazione dei sintomi (dolore, sensazione di peso e/o di calore, prurito, crampi notturni) e dei segni (varici, edema) è stata calcolata sottraendo il valore numerico quantificato al T0 dal corrispettivo del T1 (Figura 2). Grazie alla terapia, la maggior parte dei pazienti ha riscontrato un miglioramento del dolore (64%), della sensazione di peso e/o di calore (69%), il prurito si è attenuato nel 41% dei pazienti, i crampi notturni nel 49%, le varici sono migliorate nel 47% e l'edema si è ridotto nel 57% dei pazienti ( $p < 0,05$ ).

**Classificazione CEAP dei 113 pazienti coinvolti nella survey**



**Fig. 1**

**Variazione da T0 a T1 del punteggio attribuito ai sintomi e ai segni della MVC analizzati nello studio. Per ciascun sintomo e segno viene indicata la percentuale rispetto al totale dei pazienti**



**Fig. 2**

Considerando tutti pazienti, indipendentemente dalla classe CEAP di appartenenza, i miglioramenti più accentuati si sono riscontrati per quanto ri-

guarda la sensazione di peso e/o di calore e per quanto riguarda il dolore (Tabella 2.1; 2.2; 2.3; 2.4 e Figura 3).

**DIFFERENZA NELLA VALUTAZIONE DEI SEGNI E DEI SINTOMI AL T1 RISPETTO AL T0 PER I PAZIENTI CON CEAP C0 (N=10)**

	Dolore	Senso di peso e/o calore	Prurito	Crampi notturni	Varici	Edema
Peggioramento (+2)	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Lieve peggioramento (+1)	0%	0%	10%	10%	30%	10%
Stabile (0)	40%	50%	80%	50%	70%	30%
Lieve miglioramento (-1)	50%	10%	0%	30%	0%	40%
Miglioramento (-2)	10%	40%	10%	10%	0%	20%
Netto miglioramento (-3)	0%	0%	0%	0%	0%	0%

**Tab. 2.1**

**DIFFERENZA NELLA VALUTAZIONE DEI SEGNI E DEI SINTOMI AL T1 RISPETTO AL T0 PER I PAZIENTI CON CEAP C1 (N=33)**

	Dolore	Senso di peso e/o calore	Prurito	Crampi notturni	Varici	Edema
Peggioramento (+2)	0%	0%	0%	6%	0%	0%
Lieve peggioramento (+1)	0%	9%	18%	9%	15%	0%
Stabile (0)	48%	37%	64%	58%	61%	52%
Lieve miglioramento (-1)	37%	33%	15%	24%	21%	45%
Miglioramento (-2)	15%	18%	0%	3%	3%	3%
Netto miglioramento (-3)	0%	3%	3%	0%	0%	0%

**Tab. 2.2**

**DIFFERENZA NELLA VALUTAZIONE DEI SEGNI E DEI SINTOMI AL T1 RISPETTO AL T0 PER I PAZIENTI CON CEAP C2 (N=42)**

	Dolore	Senso di peso e/o calore	Prurito	Crampi notturni	Varici	Edema
Peggioramento (+2)	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Lieve peggioramento (+1)	5%	5%	10%	2%	7%	5%
Stabile (0)	28%	21%	38%	45%	50%	52%
Lieve miglioramento (-1)	48%	48%	29%	31%	29%	29%
Miglioramento (-2)	19%	24%	21%	12%	14%	14%
Netto miglioramento (-3)	0%	2%	2%	10%	0%	0%

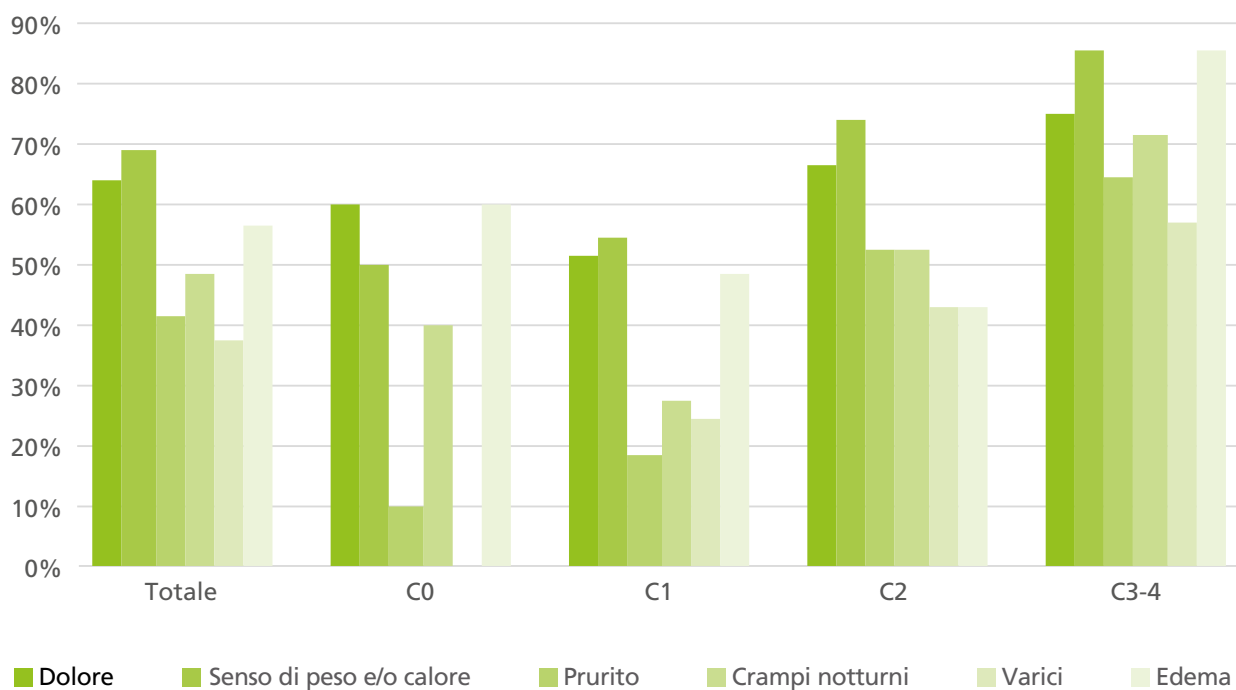
**Tab. 2.3**

**DIFFERENZA NELLA VALUTAZIONE DEI SEGNI E DEI SINTOMI AL T1 RISPETTO AL T0 PER I PAZIENTI CON CEAP C3-4 (N=28)**

	Dolore	Senso di peso e/o calore	Prurito	Crampi notturni	Varici	Edema
Peggioramento (+2)	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Lieve peggioramento (+1)	0%	0%	4%	11%	7%	0%
Stabile (0)	25%	14%	32%	18%	36%	14%
Lieve miglioramento (-1)	50%	32%	25%	21%	43%	54%
Miglioramento (-2)	21%	50%	25%	32%	14%	32%
Netto miglioramento (-3)	4%	4%	14%	18%	0%	0%

**Tab. 2.4**

**Percentuale di pazienti che hanno riscontrato un miglioramento (da lieve a netto) dei segni e dei sintomi**



**Fig. 3**

La circonferenza della caviglia misurata al T1 è mediamente diminuita rispetto al T0 [-1,6 cm (-5%); mediana -1 cm (-4%); riduzione massima -14 cm (-40%)].

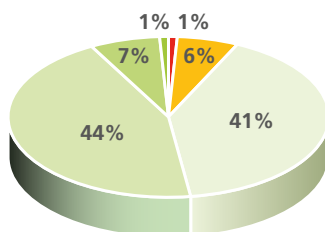
Per quanto riguarda la qualità di vita (QoL) percepita (Figura 4), nel 38% dei pazienti si è evidenziato un miglioramento dal punto di vista della dimensione fisica, relativamente all'affermazione "non mi sento di camminare e di salire le scale"; nel 29% dei pazienti si è evidenziato un miglioramento dal punto di vista della dimensione psicologica, relativamente all'affermazione "non mi sento di uscire di casa"; nel 31% dei pazienti si è evidenziato un miglioramento dal punto di vista della dimensione sociale, relativamente all'affermazione "non posso fare sport o altre attività sociali"; nel 52% dei pazienti si è riscontrato un miglioramento dal punto di vista della dimensione do-

lorifica, relativamente all'affermazione "non posso stare in piedi a lungo". In merito a quest'ultimo parametro il 4% dei pazienti ha riscontrato un miglioramento netto, pari a -3 punti ( $p < 0,05$ ). Anche il miglioramento della qualità della vita è risultato più accentuato nei pazienti appartenenti alle classi C3 e C4 della classificazione CEAP. Considerando tutti pazienti, indipendentemente dalla classe CEAP di appartenenza, i miglioramenti più accentuati si sono riscontrati per quanto riguarda la facilità nello stare in piedi e per quanto riguarda lo svolgimento della propria attività quotidiana (Tabella 3.1; 3.2; 3.3; 3.4 e Figura 5).

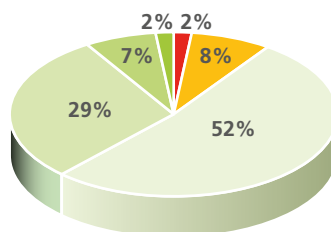
Nel corso della survey non sono stati segnalati spontaneamente eventi avversi correlati all'assunzione del nutraceutico sottoposto a monitoraggio.

**Variatione da T0 a T1 del punteggio attribuito ai parametri della qualità di vita analizzati nello studio. Per ciascun parametro viene indicata la percentuale rispetto al totale dei pazienti**

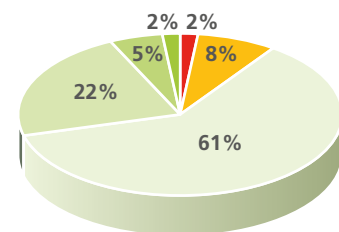
#### IL FASTIDIO OSTACOLA IL LAVORO CHE SVOLGO ABITUALMENTE



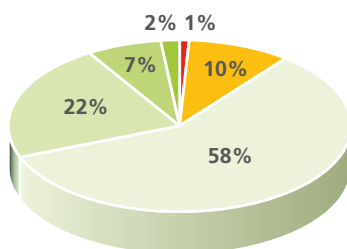
#### NON MI SENTO DI CAMMINARE/SALIRE LE SCALE



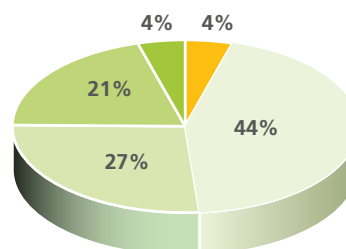
#### NON MI SENTO DI USCIRE DI CASA



#### NON POSSO FARE SPORT O ALTRO



#### NON POSSO STARE IN PIEDI A LUNGO



■ Peggioramento (+2)      ■ Stabile (0)      ■ Miglioramento (-2)  
■ Lieve peggioramento (+1)      ■ Lieve miglioramento (-1)      ■ Netto miglioramento (-3)

**Fig. 4**

**DIFFERENZA NELLA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA AL T1  
RISPETTO AL T0 PER I PAZIENTI CON CEAP C0 (N=10)**

	Fastidio nello svolgimento del lavoro abituale	Dimensione fisica QoL (non mi sento di camminare/salire le scale)	Dimensione psicologica QoL (non mi sento di uscire di casa)	Dimensione sociale QoL (non posso fare sport o altro)	Dimensione dolorifica (non posso stare in piedi a lungo)
Peggioramento (+2)	0%	0%	0%	0%	0%
Lieve peggioramento (+1)	10%	10%	10%	0%	0%
Stabile (0)	30%	70%	80%	70%	70%
Lieve miglioramento (-1)	60%	10%	10%	20%	10%
Miglioramento (-2)	0%	10%	0%	10%	20%
Netto miglioramento (-3)	0%	0%	0%	0%	0%

**Tab. 3.1**

**DIFFERENZA NELLA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA AL T1  
RISPETTO AL T0 PER I PAZIENTI CON CEAP C1 (N=33)**

	Fastidio nello svolgimento del lavoro abituale	Dimensione fisica QoL (non mi sento di camminare/salire le scale)	Dimensione psicologica QoL (non mi sento di uscire di casa)	Dimensione sociale QoL (non posso fare sport o altro)	Dimensione dolorifica (non posso stare in piedi a lungo)
Peggioramento (+2)	3%	6%	6%	3%	0%
Lieve peggioramento (+1)	9%	9%	9%	6%	9%
Stabile (0)	46%	55%	70%	76%	49%
Lieve miglioramento (-1)	39%	21%	12%	9%	33%
Miglioramento (-2)	3%	9%	3%	6%	9%
Netto miglioramento (-3)	0%	0%	0%	0%	0%

**Tab. 3.2**

**DIFFERENZA NELLA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA AL T1  
RISPETTO AL T0 PER I PAZIENTI CON CEAP C2 (N=42)**

	Fastidio nello svolgimento del lavoro abituale	Dimensione fisica QoL (non mi sento di camminare/salire le scale)	Dimensione psicologica QoL (non mi sento di uscire di casa)	Dimensione sociale QoL (non posso fare sport o altro)	Dimensione dolorifica (non posso stare in piedi a lungo)
Peggioramento (+2)	0%	0%	0%	0%	0%
Lieve peggioramento (+1)	7%	7%	5%	14%	2%
Stabile (0)	50%	60%	74%	55%	50%
Lieve miglioramento (-1)	38%	33%	19%	31%	24%
Miglioramento (-2)	5%	0%	2%	0%	24%
Netto miglioramento (-3)	0%	0%	0%	0%	0%

**Tab. 3.3**

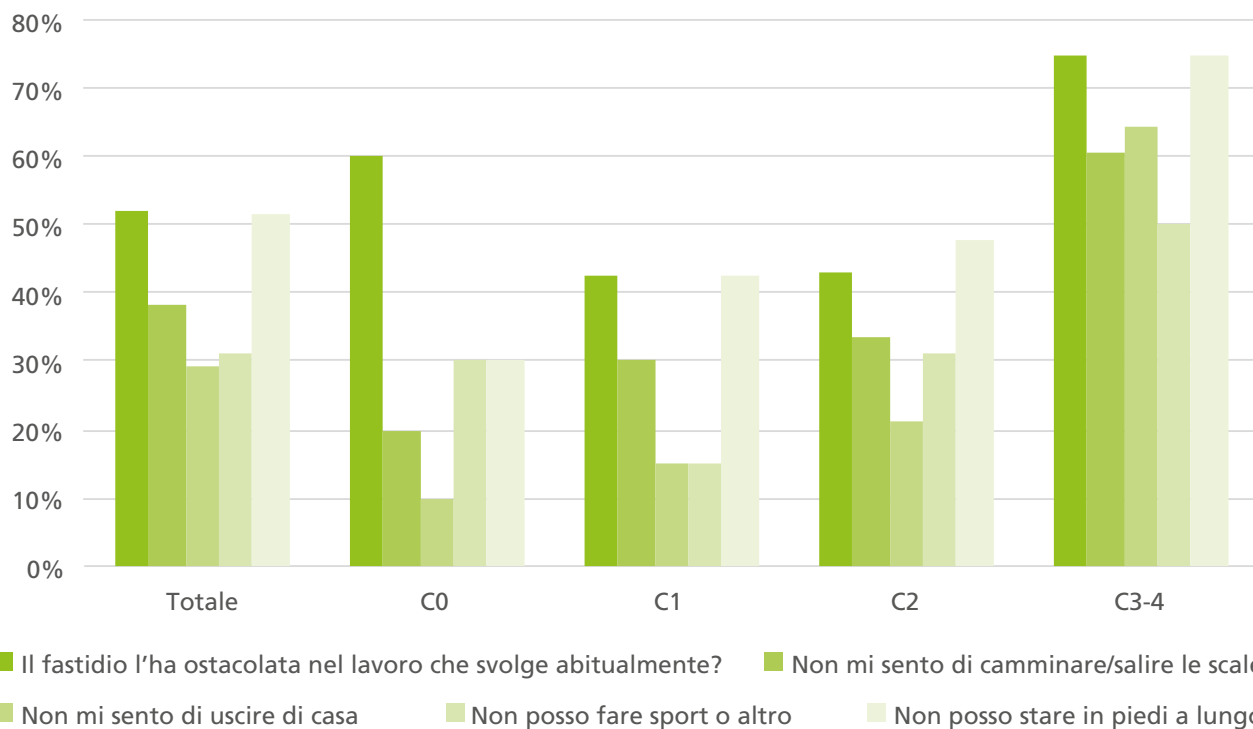


**DIFFERENZA NELLA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA AL T1 RISPETTO AL T0 PER I PAZIENTI CON CEAP C3-4 (N=28)**

	Fastidio nello svolgimento del lavoro abituale	Dimensione fisica QoL (non mi sento di camminare/salire le scale)	Dimensione psicologica QoL (non mi sento di uscire di casa)	Dimensione sociale QoL (non posso fare sport o altro)	Dimensione dolorifica (non posso stare in piedi a lungo)
Peggioramento (+2)	0%	0%	0%	0%	0%
Lieve peggioramento (+1)	0%	7%	11%	11%	4%
Stabile (0)	25%	32%	25%	39%	21%
Lieve miglioramento (-1)	53%	39%	43%	25%	28%
Miglioramento (-2)	18%	15%	14%	18%	29%
Netto miglioramento (-3)	4%	7%	7%	7%	18%

**Tab. 3.4**

**Percentuale di pazienti che hanno riscontrato un miglioramento (da lieve a netto) della qualità di vita**



**Fig. 5**

## Discussione

La conferma dell'efficacia di Venolen plus® era attesa sulla base dei dati clinici già disponibili in letteratura relativi ai componenti attivi in esso contenuti<sup>9</sup>.

La diosmina ( $C_{28}H_{32}O_{15}$ ; 5,7,3'-triidrossi-4'-metossiflavone-7-rutinoside) è un bioflavonoide appartenente alla classe dei gamma-benzopironi. Secondo gli studi pubblicati, i meccanismi d'azione della diosmina comprendono il miglioramento del tono venoso, l'aumento del drenaggio linfatico, mediante l'incremento della frequenza e dell'intensità delle contrazioni linfatiche, la protezione della microcircolazione nel letto capillare, l'inibizione delle reazioni infiammatorie e la riduzione della permeabilità dei capillari<sup>10-13</sup>. La diosmina ha effetto inibitorio della prostaglandina E2 (PGE2) e del trombossano A2 (TxA2), oltre ad essere un inibitore dell'attivazione, della migrazione e dell'adesione dei leucociti<sup>10,12,13</sup>. La diosmina induce una riduzione significativa dei livelli plasmatici delle molecole di adesione endoteliale, quali ICAM1 e VCAM1, e riduce l'attivazione dei neutrofili, fornendo così ulteriore protezione contro i danni microcircolatori<sup>10,12,13</sup>. Nel prodotto testato nel presente lavoro è contenuto l'ingrediente denominato  $\mu$ SMIN®Plus, un complesso di diosmina e flavonoidi micronizzati, titolato in diosmina, con aggiunta di un agente tamponante. I risultati di alcuni studi mostrano che la diosmina contenuta in questo ingrediente è caratterizzata da un maggiore assorbimento intestinale e da una maggiore biodisponibilità rispetto alla sola diosmina micronizzata<sup>14,15</sup>.

Una revisione sistematica con metanalisi riguardante l'impiego della diosmina nelle MVC ne conferma l'efficacia nel trattamento della MVC<sup>16</sup>.

La troxerutina ( $C_{33}H_{42}O_{19}$ ; 3',4',7-tris [O-(2-idrossietil)]rutina) è un bioflavonoide della famiglia dei benzopironi. Negli studi scientifici che sono stati condotti, questa sostanza ha mostrato la capacità di aumentare la resistenza vascolare a livello arteriolare e di migliorare la funzione dei capillari, contrastando l'alterazione della loro permeabilità<sup>17,18</sup>.

Dalla letteratura emergono anche altri meccanismi d'azione, come l'inibizione della sintesi di ialuronidasi e di istamina a livello della parete vascolare e la riduzione della viscosità del sangue grazie all'inibizione dell'aggregazione degli eritrociti<sup>17,18</sup>.

Negli studi clinici, la troxerutina si è dimostrata generalmente efficace per il trattamento della sindrome pre-varicosa e varicosa, come terapia adiuvante nel

trattamento delle ulcere varicose, nel controllo dei sintomi della tromboflebite e delle condizioni post-trombotiche<sup>19,20</sup>.

Una meta-analisi di 15 trials clinici randomizzati contro placebo, che ha incluso 1643 pazienti, ha dimostrato come la supplementazione con idrossietilrutosidi sia associata a riduzione di dolore, crampi e sensazione di pesantezza delle gambe in pazienti affetti da insufficienza venosa cronica<sup>21</sup>.

L'estratto della corteccia di ippocastano (*Aesculus hippocastanum*) presente nella composizione del nutraceutico testato è caratterizzato da un'alta concentrazione di cumarine. Le cumarine (5-6 benzo-alfa pironi) appartengono alla famiglia degli alfa-benzopironi, che comprende varie sostanze presenti non solo nell'ippocastano, ma anche in altre piante. Le cumarine riducono la permeabilità e la fragilità dei capillari, hanno azione antinfiammatoria e inibiscono il rilascio di istamina. Inoltre, le cumarine attivano la funzione macrofagica e, secondo alcuni studi scientifici, le proprietà antiedemigene delle cumarine estratte dalla corteccia di ippocastano sono da attribuire allo stimolo della fagocitosi e della sintesi di enzimi proteolitici<sup>22</sup>.

L'estratto di corteccia di ippocastano contiene anche altri componenti quali tannini, flavonoidi, antociani e tracce di escina e viene tradizionalmente impiegato per il trattamento delle vene varicose, della flebite e della fragilità capillare<sup>23</sup>. La maggior parte degli effetti sopra riportati sono stati osservati con dosi elevate di principi attivi, spesso superiori a quanto concesso dalla normativa italiana perché potenzialmente gravate da effetti collaterali, per quanto lievi. Inoltre, per raggiungere le elevate dosi che sono state impiegate in alcuni studi risulta necessaria la suddivisione di tali dosi in più somministrazioni quotidiane e moltiplicare le somministrazioni tende a ridurre la compliance del paziente.

Il prodotto testato nel presente studio è invece somministrabile una sola volta al giorno, con indubbi vantaggi per la compliance ed il contenimento dei costi, e contiene dosi degli attivi che risultano allineate alle esigenze della normativa italiana e compatibili con una tollerabilità massimale. Si ritiene che questo tipo di approccio possa contribuire a facilitare i pazienti nell'affrontare la MVC tempestivamente e con la giusta perseveranza per impedire il progressivo aggravamento dei segni e sintomi che la caratterizzano<sup>24</sup>. Presumibilmente, l'efficacia dimostrata dal prodotto testato è da correlarsi all'effetto additivo e multi-target dei componenti del prodotto

stesso, il cui effetto finale sembra maggiore di quanto atteso da ogni singolo componente somministrato al dosaggio massimale.

Nelle fasi più avanzate della malattia (C3 e C4) l'approccio nutraceutico non potrà essere finalizzato alla reversione del danno, peraltro non assicurata anche dai farmaci, ma si prospetta utile per l'attenuazione della sintomatologia, come osservato nel presente studio. Inoltre, sulla base dei risultati ottenuti, si ipotizza che il nutraceutico testato possa svolgere un'azione di rallentamento della progressione del danno instaurato. Questa ipotesi richiede ulteriore conferma.

Relativamente al miglioramento di segni e sintomi osservato in questo studio è utile sottolineare che nella maggior parte delle città italiane tra il T0 (aprile-maggio) e il T1 (giugno-luglio) è stato registrato un aumento di circa 7-8°C delle temperature minime e massime. Tale aumento della temperatura nel periodo di osservazione non ha favorito il riscontro di un miglioramento della stasi e potrebbe essere parzialmente responsabile dei casi di mancato miglioramento o di peggioramento. I risultati positivi osservati in questo studio, che è stato concepito come una survey della pratica clinica e non come un trial sperimentale, sono compatibili con le conoscenze scientifiche relative ai componenti del nutraceutico sotto osservazione. Il dato è di particolare interesse per la semplicità della monosomministrazione quotidiana, per la massima tollerabilità dimostrata, e soprattutto per il significativo e rapido impatto favorevole su numerosi segni e sintomi correlati alla stasi

veno-linfatica. Il presente studio, per il suo disegno in aperto, ha qualche limitazione attesa. In primis, manca un gruppo di controllo. Tuttavia, l'eventuale effetto placebo potrebbe essere ascrivibile alla percezione soggettiva di miglioramento, ma difficilmente al miglioramento di parametri oggettivi come l'edema. Inoltre, l'obiettivo principale dello studio era la valutazione dell'effetto del prodotto testato in una condizione di pratica clinica reale.

Un secondo limite è stato il tempo di osservazione, relativamente breve, tuttavia sufficiente per valutare effetti misurabili e rappresentativo della durata media dei cicli di trattamento con sostanze flebotrope nella pratica clinica reale.

Si rimarca inoltre che il periodo di osservazione, compreso tra l'8 aprile e il 7 giugno 2019, è stato caratterizzato dal progressivo incremento delle temperature.

Le temperature elevate rappresentano notoriamente una condizione climatica aggravante la patologia in esame e tendono a ridurre l'efficacia delle misure terapeutiche attuate.

## Conclusioni

In sintesi, nella presente survey, condotta su pazienti affetti da stasi veno-linfatica cronica nello scenario della pratica clinica quotidiana, il prodotto nutraceutico testato (Venolen plus®) è stato associato ad un significativo miglioramento di un ampio numero di parametri oggettivi e soggettivi correlati alla condizione patologica studiata.

## BIBLIOGRAFIA

- Davies AH. The Seriousness of Chronic Venous Disease: A Review of Real-World Evidence. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 1):5-12. doi:10.1007/s12325-019-0881-7
- Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation.* 2014;130(4):333-346. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898
- Agus GB, Allegra C, Arpaia G, Franciscis SD, Gasbarro V. Collegio Italiano di Flebologia Revisione 2013. 14(2):169.
- Ebner H, Stillo F, Lanza G, et al. [Linee guida flebo-linfologiche SIF-SICVE 2016 della Società Italiana di Flebologia e della Società Italiana di Chirurgia Vascolare ed Endovascolare]. *Minerva Cardioangiol.* 2016;64(4 Suppl 2):1-80.
- Carman TL, Al-Omari A. Evaluation and Management of Chronic Venous Disease Using the Foundation of CEAP. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(10):114. doi:10.1007/s11886-019-1201-1
- Lichota A, Gwozdziński L, Gwozdziński K. Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *Eur J Med Chem.* 2019;176:68-91. doi:10.1016/j.ejmech.2019.04.075
- Coleridge Smith PD. Drug treatment of varicose veins, venous oedema, and ulcers. In: Gloviczki P, Editor. *Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum.* 3rd ed. London, UK: Hodder Arnold; 2009:359-365.
- Martinez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Uriona Tuma SM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD003229. doi:10.1002/14651858.CD003229.pub3
- Dipierro F. Nutraceutici in Flebologia. In: Cicero A.F.G.. *Trattato Italiano Di Nutraceutica Clinica.* Edizioni Scripta Manent; 2017:299-312.
- Monograph. Diosmin. *Altern Med Rev.* 2004;9(3):308-311.
- Ramelet AA. Pharmacologic aspects of a phlebotropic drug in CVI-associated edema. *Angiology.* 2000;51(1):19-23. doi:10.1177/000331970005100105
- Smith PD. Neutrophil activation and mediators of inflammation in chronic venous insufficiency. *J Vasc Res.* 1999;36 Suppl 1:24-36. doi:10.1159/000054071
- Manthey JA. Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation. *Microcirculation.* 2000;7(6 Pt 2):S29-34.
- Russo R, Mancinelli A, Ciccone M, Terruzzi F, Pisano C, Severino L. Pharmacokinetic Profile of  $\mu$ SMIN Plus<sup>TM</sup>, a new Micronized Diosmin Formulation, after Oral Administration in Rats. *Nat Prod Commun.* 2015;10(9):1569-1572.
- Russo R, Chandradhara D, De Tommasi N. Comparative Bioavailability of Two Diosmin Formulations after Oral Administration to Healthy Volunteers. *Molecules.* 2018;23(9). doi:10.3390/molecules23092174
- Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon<sup>®</sup>) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2018;37(2):143-154. doi:10.23736/S0392-9590.18.03975-5
- Wadworth AN, Faulds D. Hydroxyethylrutosides. A review of its pharmacology, and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders. *Drugs.* 1992;44(6):1013-1032. doi:10.2165/00003495-199244060-00009
- Stoltz JF, Donner M. [Hemorheology in clinical practice. Applications in an in vitro study of troxerutin]. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1991;86(2 Pt 2):200-205.
- Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, et al. Management of Varicose Veins and Chronic Venous Insufficiency in a Comparative Registry with Nine Venoactive Products in Comparison with Stockings. *Int J Angiol.* 2017;26(3):170-178. doi:10.1055/s-0036-1597756
- Belcaro G, Cesarone MR, Ledda A, et al. 5-Year control and treatment of edema and increased capillary filtration in venous hypertension and diabetic microangiopathy using O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides: a prospective comparative clinical registry. *Angiology.* 2008;59 Suppl 1:14S-20S. doi:10.1177/0003319707312683
- Aziz Z, Tang WL, Chong NJ, Tho LY. A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethylrutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(2):177-185. doi:10.1111/jcpt.12247
- Venugopala KN, Rashmi V, Odhav B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *Biomed Res Int.* 2013;2013:963248. doi:10.1155/2013/963248
- Assessment report on *Aesculus hippocastanum* L., cortex. EMA/HMPC/354157/2011.
- Labropoulos N. How Does Chronic Venous Disease Progress from the First Symptoms to the Advanced Stages? A Review. *Adv Ther.* 2019;36(Suppl 1):13-19. doi:10.1007/s12325-019-0885-3







