

# Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

**SINut**  
Società Italiana di Nutraceutica

## EDITORIALE

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

Berberina: un nutraceutico polifunzionale con  
altissimo profilo di sicurezza d'impiego

**Alessandro Colletti, Andrea Fratter, Arrigo F.G. Cicero** ..... 8

Effetti della supplementazione orale con amminoacidi essenziali  
sulla sintesi proteica negli esseri umani

**Valeria Galfano** ..... 12

I fitoterapici nel trattamento dei sintomi delle basse  
vie urinarie associati ad iperplasia prostatica benigna

**Nicola Mondaini** ..... 16

---

## 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. 2 - Giugno 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

---



# Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

## EDITORIALE

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

Berberina: un nutraceutico polifunzionale con altissimo profilo di sicurezza d'impiego

**Alessandro Colletti, Andrea Fratter, Arrigo F.G. Cicero** ..... 8

Effetti della supplementazione orale con amminoacidi essenziali sulla sintesi proteica negli esseri umani

**Valeria Galfano** ..... 12

I fitoterapici nel trattamento dei sintomi delle basse vie urinarie associati ad iperplasia prostatica benigna

**Nicola Mondaini** ..... 16



## Editoriale

Cari Soci SINut, cari lettori, dobbiamo prepararci ad un autunno caldo e complesso. Da un lato abbiamo tutti la necessità di affrontare un periodo di grande intensità lavorativa, nel quale dovremmo recuperare tutto quanto perso durante il periodo del lockdown. D'altra parte, dovremmo farci trovare pronti ad affrontare in piena forma gli eventuali nuovi danni potenzialmente derivabili da una seconda ondata epidemica e dal conseguente lockdown. La nutraceutica ha diversi mezzi per supportarci, partendo dalle sostanze ergogeniche per arrivare a quelle immunostimolanti. Come orientarsi fra formulazioni, dosaggi, rischi potenziali ed effetti attesi? Una novità editoriale si affaccerà sul mondo nutraceutico con un nuovo ed innovativo prontuario nutraceutico a firma del sottoscritto e del Dr. Alessandro Colletti, referente SINut per Piemonte e Valle d'Aosta. In questo nuovo volume si potranno trovare 200 schede tecniche di altrettanti

nutraceutici, caratterizzati per meccanismo d'azione, biodisponibilità, dosi attive, livello di supporto clinico, rischi di tossicità diretta e/o correlata ad interazioni farmacologiche e bibliografia di riferimento. Questo dovrebbe aiutare l'operatore a reperire informazioni fondamentali per capire (fra l'altro) la qualità formulativa degli integratori assemblati presenti sul mercato.

Il numero attuale della rivista riporta dati relativi alla sicurezza d'impiego della berberina, dell'importanza fondamentale degli aminoacidi essenziali nella fisiologia umana, nonché un contributo sull'approccio fitoterapico all'iperplasia prostatica benigna. Temi specialistici ed al tempo spesso di grande interesse generale, per l'ampia applicabilità dei temi trattati. Come responsabile scientifico della rivista vi invito a contribuire al sapere di tutti con vostri contributi tematici.

Buona estate a tutti!

**Arrigo F.G. Cicero**  
*Presidente SINut*



# Berberina: un nutraceutico polifunzionale con altissimo profilo di sicurezza d'impiego

Alessandro Colletti<sup>1</sup>, Andrea Fratter<sup>2</sup>, Arrigo F.G. Cicero<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze e Tecnologie del Farmaco, Università degli Studi di Torino; Società Italiana di Nutraceutica (SINut); Società Italiana di Formulatori in Nutraceutica (SIFNut)

<sup>2</sup> Società Italiana Formulatori in Nutraceutica (SIFNut)

<sup>3</sup> Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Presidente Società Italiana di Nutraceutica

Il mercato dei nutraceutici è caratterizzato da una progressiva crescita ed il settore dei nutraceutici attivi sul metabolismo lipidico è progressivamente in crescita da anni. Fra i nutraceutici col profilo farmacodinamico più interessante vi è la berberina, che si potrebbe definire un nutraceutico polifunzionale (1). Essendo inclusa in sempre più integratori combinati è utile capire cosa sia, che effetti abbia sull'uomo e soprattutto quale profilo tossicologico abbia.

## - Berberina: note di farmacocinetica

La berberina (figura 1) è un alcaloide benzilisoquinolinico quaternario presente nella radice, nel rizoma, nel gambo, nel frutto e nella corteccia di diverse specie di piante come *Coptis* (*Coptis chinensis*, *Coptis japonica*), *Hydrastis* (*Hydrastis canadensis*) e *Berberis* (*Berberis aristata*, *Berberis vulgaris*, *Berberis croatica*).

La berberina è soltanto uno degli alcaloidi presenti in queste piante; è possibile che alcune attività pleiotropiche come quella anti-ossidante, anti-infiammatoria e insulino-sensibilizzante possano essere dovute ad altre sostanze e non solo alla berberina. Solo nella *Berberis vulgaris*, oltre alla berberina, sono stati individuati i seguenti composti: alcaloidi-acantine, bargustanina, berbamina, beberrubina, beriambina, bervuleina, colunbamina, jatrorrizina, lambertina, magnoflorina, palmatina, taliemidina, vitamine-acido ascorbico, vitamina K, beta-carotene così come tannini, flavonoidi e flavanoli, triterpeni e cumarine (2).

La biodisponibilità della berberina è inferiore all'1% in seguito allo scarso assorbimento intestinale, causato dalla tendenza ad indurre un'auto-aggregazione di particelle che ne riduce la solubilità in questo tratto, alla bassa permeabilità della molecola (sistema di classifi-

cazione biofarmaceutico (BCS) di classe III) e al metabolismo di primo passaggio nell'intestino e nel fegato (43,5% e 0,14%, rispettivamente). L'effetto del primo passaggio intestinale non è ancora chiaro, ma probabilmente è di origine enzimatica, legato ai citocromi CYP2D6 e CYP3A4 coinvolti nel metabolismo epatico. In aggiunta, la berberina è anche il substrato della glicoproteina P (P-gP), proteina ATP-dipendente, meglio nota come Multi Drug Resistance Glycoprotein (MDRG), in grado di espellere il substrato dall'enterocita verso il lume enterico (*pumping off*) (Figura 2).

Pertanto, negli ultimi anni sono stati studiati approcci alternativi per aumentare la biodisponibilità di tale

## Struttura molecolare della berberina

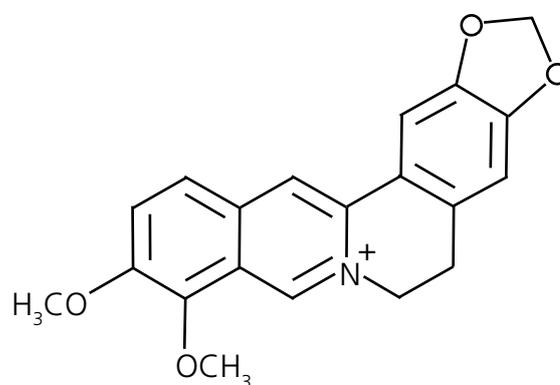


Fig. 1

molecola, utilizzando dei potenziatori della permeabilità (sodio caprato, sodio desossicolato), inibitori della P-gp come la silimarina e particolari sali di chitosano cationizzato con sostanze ad azione mucolitica come l'acetilcisteina (NAC) (3) Fig. 2 o forme di dosaggio a rilascio modificato (nanoemulsioni, micelle, liposomi, nanoparticelle) con risultati abbastanza soddisfacenti, pur restando l'assorbimento intestinale molto basso.

Questo concorre a caratterizzare l'elevato profilo di sicurezza della molecola, difficilmente reperibile nel sangue umano dopo l'assunzione (4).

### - Farmacodinamica ed effetti clinicamente comprovati

Una delle azioni più studiate della berberina è legata all'attività ipolipemizzante: i meccanismi con cui la berberina regola i livelli di colesterolo plasmatico sono essenzialmente due: in primo luogo, inibisce la PCSK9

attraverso l'ubiquitinazione e la degradazione del fattore nucleare degli epatociti 1 alfa (HNF-1 alfa), causando un aumento dei livelli e una ridotta degradazione del recettore LDL epatico (LDL-R); in secondo luogo, la berberina agisce direttamente sull'espressione dei LDL-R tramite due meccanismi identificati, causando una sovra regolazione dei recettori attraverso un meccanismo post-trascrizionale che stabilizza il loro mRNA (5,6). Studi recenti hanno sottolineato inoltre che la berberina riduce l'assorbimento intestinale del colesterolo, aumentandone l'escrezione fecale e promuovendone il ricambio epatico e la formazione di acidi biliari, è un attivatore di AMPK, che determina un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi e una riduzione dell'espressione dei geni lipogenici ed infine è un efficace inibitore della nicotinamide adenina dinucleotide fosfato (NADPH) (7).

L'efficacia ipolipemizzante della berberina è stata confer-

## Rappresentazione del meccanismo di pumping off della Berberina da parte della P-gp e sua inibizione da parte del chitosano cationizzato con NAC

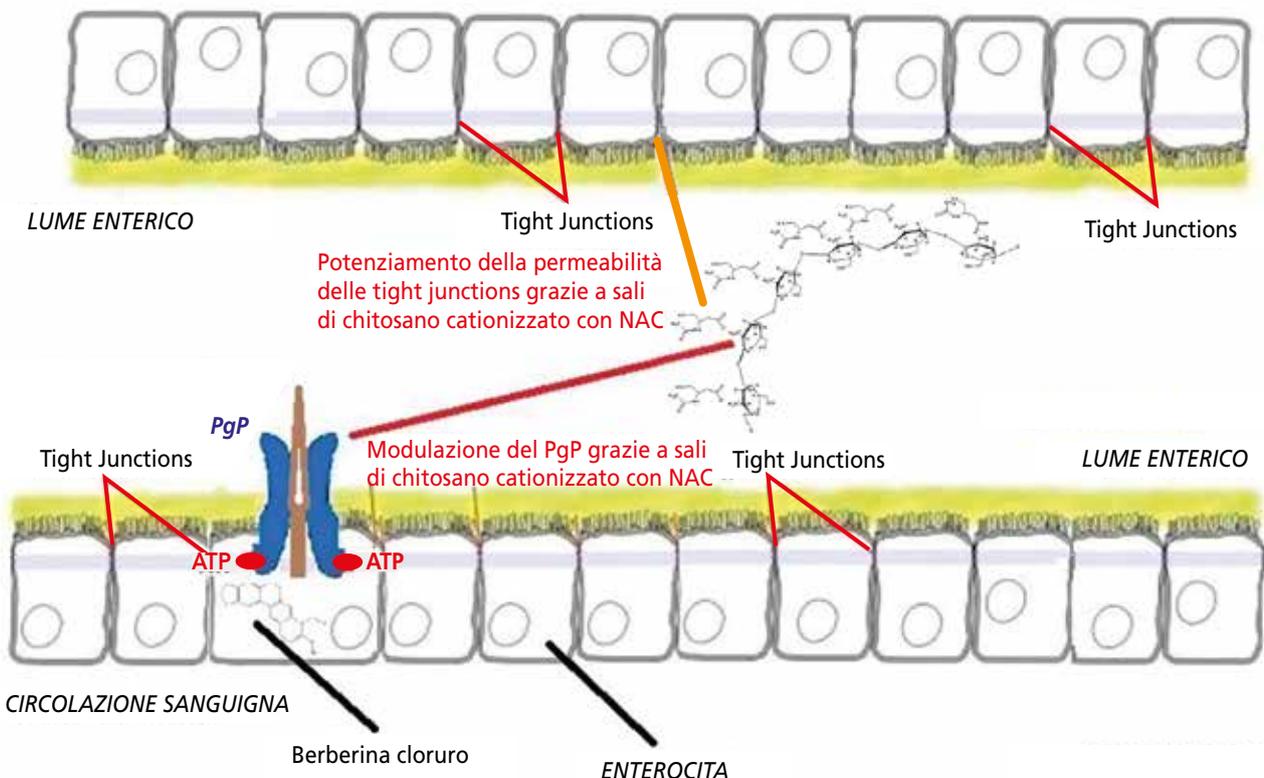


Fig. 2

mata da diverse meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati: una delle più recenti, ha incluso 27 studi clinici per un totale di 2569 soggetti.

L'assunzione della berberina ha determinato la riduzione dei livelli di TC (-25,4 mg/dl,  $p=0,0002$ ), LDL-C (-25,1 mg/dl,  $p<0,00001$ ) e Tg (-34,5 mg/dl,  $p=0,0001$ ) e l'aumento dei valori di HDL-C (+2,7 mg/dl,  $p<0,00001$ ), a fronte di una tollerabilità ottimale (8). Dati di efficacia e sicurezza simili sono stati confermati anche in un'altra metanalisi di 14 trials che hanno incluso più di 3000 soggetti dove berberina è stata associata ad altri nutraceutici ad azione ipolipemizzante (9).

Inoltre, in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, la berberina ha dimostrato di ridurre i livelli di interleuchina 6 (IL-6) ( $p<0,05$ ) e della proteina chemiotattica dei monociti 1 (MCP-1) ( $p<0,05$ ), così come della hs-CRP ( $p<0,001$ ), della molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1) ( $p<0,001$ ), della molecola di adesione delle cellule vascolari-1 (VCAM-1) ( $p<0,001$ ), delle metalloproteasi-9 (MMP-9) ( $p<0,001$ ) rispetto al basale (10).

In uno studio clinico condotto su 144 pazienti con ipercolesterolemia lieve e basso rischio cardiovascolare è stato dimostrato che la supplementazione con 500 mg di berberina due volte al giorno per 3 mesi ha significativamente ridotto i livelli del TC (-23 mg/dl, -10,7%,  $p<0,05$ ), LDL-C (-24 mg/dl, -15,3%,  $p<0,05$ ) e Tg (-18 mg/dl, -21,2%,  $p<0,05$ ) ed ha aumentato la concentrazione di HDL-C (+5 mg/dl, +12,5%,  $p<0,05$ ); dopo un periodo di wash-out di 2 mesi è stato osservato un peggioramento del profilo lipidico che è nuovamente migliorato con la risomministrazione, per ulteriori 3 mesi, del nutraceutico. In sintesi, l'uso di berberina a dosi comprese tra 500 e 1500 mg si è dimostrato efficace nel migliorare il profilo lipidico e relativamente sicuro sia in prevenzione primaria che secondaria. Rispetto ai nutraceutici con meccanismo d'azione simile alla statina, la berberina ha un effetto maggiore nella riduzione della trigliceridemia, in parte correlata al suo effetto positivo sull'insulino-resistenza (11). Il suo uso può, quindi, essere raccomandato specialmente nei pazienti intolleranti alle statine, con ipercolesterolemia lieve e nei pazienti con sindrome metabolica come dimostrato da una recente metanalisi (12). La berberina ha mostrato una prospettiva promettente in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) con insulino-resistenza (IR) nonostante i suoi meccanismi siano ancora poco chiari: una metanalisi di nove studi randomizzati e controllati ha mostrato nessuna differenza significativa tra la berberina e la metformina sull'alleviamento dell'insulino-resistenza, sul miglioramento del

metabolismo glicolipidico o sulla condizione endocrina riproduttiva. La metformina combinata alla berberina non era superiore alla sola metformina, ma anche al ciproterone acetato combinato con berberina era superiore al solo ciproterone acetato nel migliorare alcuni degli indici endocrini riproduttivi (13).

## - Il profilo di tollerabilità

Sulla base degli studi condotti ad oggi, gli effetti collaterali riportati sono stati lievi, per lo più gastrointestinali (diarrea, costipazione, distensione addominale) e paragonabili al gruppo controllo (14). Nessuna differenza significativa è stata rilevata nei livelli di aspartato transaminasi (AST), alanina transaminasi (ALT) e creatinina rispetto al gruppo di controllo (15), che al contrario tendono a diminuire nei pazienti affetti da steatosi epatica non alcolica (16). Le principali controindicazioni riguardano la gravidanza e l'allattamento (la berberina può essere trasmessa al neonato attraverso l'allattamento): alcuni ricercatori ritengono che la berberina possa attraversare la placenta e potrebbe causare danni al feto.

Il kernittero, o encefalopatia da bilirubina è stata riscontrata in alcuni neonati esposti alla berberina: tale molecola sembrerebbe ridurre la clearance epatica di bilirubina (17,18). Per quanto riguarda il rischio di interazioni farmacologiche, questo è veramente molto basso in pratica clinica, specie per la scarsa biodisponibilità sistemica della berberina. La berberina, a dosi maggiori di quelle comunemente utilizzate come integratore, può aumentare la concentrazione plasmatica della ciclosporina (19) e conseguentemente gli effetti tossici oltre ad interagire (in misura minore) con i farmaci metabolizzati dal CYP450 (3A4) (inibizione). Esistono tuttavia studi clinici condotti in pazienti trattati con farmaci con stretto range terapeutico ed alto rischio di interazione, come gli HIV positivi in trattamento antiretrovirale (20).

Inoltre non è stata dimostrata alcuna interazione farmacologica con simvastatina e fenofibrato (21).

L'International Lipid Expert Panel (ILEP) raccomanda l'impiego di berberina per la gestione nutraceutica dei pazienti dislipidemiche station-intollerante, proprio in funzione del suo elevato profilo di tollerabilità (22).

In conclusione, la supplementazione di berberina, nel breve-medio termine, a dosaggi da integratore (500 mg/die) si è dimostrata sicura e ben tollerata, anche in pazienti fragili. Ulteriori studi clinici randomizzati e controllati sono necessari per confermare il profilo di sicurezza di questa molecola nel lungo termine.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cicero AF, Baggioni A. Berberine and Its Role in Chronic Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2016;928:27-45.
2. Zarei A, Changizi-Ashtiyani S, Taheri S, Ramezani M. A quick overview on some aspects of endocrinological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* L. *Avicenna J Phytomed*. 2015;5(6):485-97.
3. Fratter A, Servi B. New Oral Delivery System to Improve Absorption of Berberine: Likely Interaction of Cationized Chitosan with PG-P Pump. *Int J Drug Deliv Technol*. 2014; 5(1): 33-42
4. Caliceti C, Franco P, Spinozzi S, Roda A, Cicero AF. Berberine: New Insights from Pharmacological Aspects to Clinical Evidences in the Management of Metabolic Disorders. *Curr Med Chem*. 2016;23(14):1460-76.
5. Li H, Dong B, Park SW, Lee HS, Chen W, Liu J. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem*. 2009;284(42):28885-95.
6. Abidi P, Zhou Y, Jiang JD, Liu J. Extracellular signal-regulated kinase-dependent stabilization of hepatic low-density lipoprotein receptor mRNA by herbal medicine berberine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(10):2170-6.
7. Feng X, Sureda A, Jafari S, Memariani Z, Tewari D, Annunziata G, Barrea L, Hassan STS, Šmejkal K, Malanik M, Sychrová A, Barreca D, Ziberna L, Mahomoodally MF, Zengin G, Xu S, Nabavi SM, Shen AZ. Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics. *Theranostics*. 2019;9(7):1923-1951.
8. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol*. 2015;161:69-81.
9. Pirro M, Mannarino MR, Bianconi V, Simental-Mendía LE, Bagaglia F, Mannarino E, Sahebkar A. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2016;110:76-88.
10. Liu CS, Zheng YR, Zhang YF, Long XY. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. *Fitoterapia* 2016;109:274-82.
11. Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(8):1113-24.
12. Cao C, Su M. Effects of berberine on glucose-lipid metabolism, inflammatory factors and insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Exp Ther Med*. 2019;17(4):3009–3014.
13. Li MF, Zhou XM, Li XL. The Effect of Berberine on Polycystic Ovary Syndrome Patients with Insulin Resistance (PCOS-IR): A Meta-Analysis and Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:2532935.
14. Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(8):1113-24.
15. Sosnowska B, Penson P, Banach M. The role of nutraceuticals in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 1):S21-S31.
16. Yan HM, Xia MF, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, Zeng MS, Tu YF, Feng R, Jia WP, Liu J, Deng W, Jiang JD, Gao X. Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134172.
17. Bateman J, Chapman RD, Simpson D. Possible toxicity of herbal remedies. *Scott Med J*. 1998;43(1):7–15.
18. Chan E. Displacement of bilirubin from albumin by berberine. *Biol Neonate*. 1993;63(4):201–208.
19. Xin HW, Wu XC, Li Q, Yu AR, Zhong MY, Liu YY. The Effects of Berberine on the Pharmacokinetics of Cyclosporin A in Healthy Volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28(1):25-9.
20. Pirro M, Francisci D, Bianconi V, Schiaroli E, Mannarino MR, Barsotti F, Spinozzi A, Bagaglia F, Sahebkar A, Baldelli F. NUtraceutical TRreatment for hYpercholesterolemia in HIV-infected patients: The NU-TRY(HIV) randomized cross-over trial. *Atherosclerosis*. 2019;280:51-57.
21. Li G, Zhao M, Qiu F, Sun Y, Zhao L. Pharmacokinetic interactions and tolerability of berberine chloride with simvastatin and fenofibrate: an open-label, randomized, parallel study in healthy Chinese subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2018;13:129-139.
22. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, Bruckert E, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, von Haehling S, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Mancini GBJ, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Moriarty PM, Muntner P, Nikolic D, Panagiotakos DB, Paragh G, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Rosano GMC, Rosenson RS, Rysz J, Sahebkar A, Serban MC, Vinereanu D, Vrablik M, Watts GF, Wong ND, Rizzo M; International Lipid Expert Panel (ILEP). The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(1):96-118.

# Effetti della supplementazione orale con aminoacidi essenziali sulla sintesi proteica negli esseri umani

## Effects of oral essential amino acids supplementation on protein synthesis in human

**Valeria Galfano**

*Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Scienza dell'Alimentazione ed Endocrinologia, Unità di Ricerca di Scienza dell'Alimentazione e Nutrizione Umana, Sapienza Università, Roma, Italia*

### Abstract

*Skeletal muscle fiber hypertrophy comes about as a result of positive muscle protein balance. Positive muscle protein balance is achieved when the rate of new protein synthesis exceeds breakdown rate of muscle fibers.*

*Evidence shows that protein synthesis seems to be stimulated by insulin, growth factors, phosphatidic acid, amino acids, especially leucine, fatty acids, oxidative stress and resistance training.*

*Oral essential amino acid supplementation could be a viable treatment strategy to promote the process of skeletal muscle hypertrophy, to increase physical performance and to improve body composition.*

**Keywords:** *essential amino acids, leucine, protein synthesis.*

### Abstract

L'ipertrofia delle fibre muscolari scheletriche avviene a seguito di un bilancio positivo delle proteine muscolari. L'equilibrio positivo delle proteine muscolari si ottiene quando il tasso di nuova sintesi proteica supera il tasso di rottura delle fibre muscolari.

Recenti evidenze mostrano che sintesi proteica sembra essere stimolata dall'insulina, dai fattori di crescita, dall'acido fosfatidico, dagli aminoacidi, in particolare la

leucina, dagli acidi grassi, dallo stress ossidativo e dall'esercizio contro-resistenza.

La supplementazione orale con aminoacidi essenziali potrebbe essere una strategia di trattamento efficace nel promuovere il processo di ipertrofia delle fibre muscolari scheletriche, incrementare la prestazione fisica e migliorare la composizione corporea.

**Parole chiave:** aminoacidi essenziali, leucina, sintesi proteica.

L'ipertrofia muscolare rappresenta un obiettivo condiviso dagli atleti di numerose discipline sportive. Per ottenere un incremento della massa muscolare scheletrica, il tasso di sintesi proteica deve superare il tasso di rottura delle fibre. La sintesi proteica può essere stimolata dall'esercizio contro-resistenza da solo o in combinazione con gli aminoacidi. Entrambi questi fattori mediano l'effetto ipertrofico attivando il complesso 1 della via di segnalazione del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTORC1) (1).

mTOR (bersaglio della rapamicina nei mammiferi) è una protein-chinasi che regola la crescita, proliferazione, motilità e sopravvivenza cellulare, la sintesi proteica e la trascrizione, attraverso la fosforilazione dei residui aminoacidici di serina e treonina.

mTORC1 (Figura 1) è composto da mTOR, Rheb (proteina G regolatoria), mLST8/GβL (proteina simile alla subunità beta della proteina LST8/G dei mammiferi), PRAS40 e DEPTOR. Il complesso funziona da sensore per energia, nutrienti, livello redox e controlla la sintesi proteica. La sua attività sembra essere stimolata dall'insulina, dai fattori di crescita, dall'acido fosfatidico, dagli amminoacidi (soprattutto la leucina), dagli acidi grassi e dallo stress ossidativo.

I bersagli di mTORC1 più studiati sono S6K1 (protein-chinasi 1 p70-S6) e 4E-BP1 (proteina che lega il fattore eucariotico di iniziazione 4E) (2); e la sua attivazione migliora la capacità di traduzione dell'mRNA (3).

Studi recenti mostrano come la stimolazione della sintesi proteica da parte di una miscela di amminoacidi sia determinata, nello specifico, dagli amminoacidi essenziali (EAA) presenti, principalmente la leucina (4).

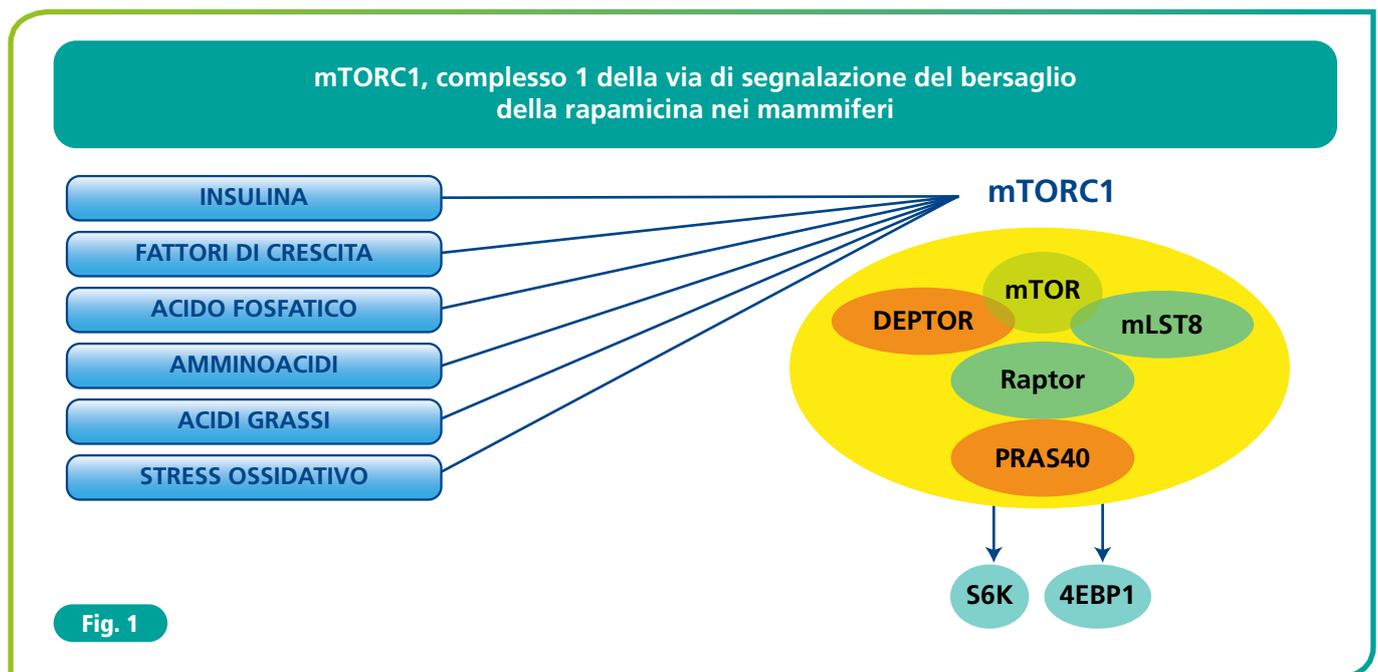
Ad oggi, diverse evidenze indicano che la sola leucina è in grado di stimolare potentemente la via di segnalazione di mTORC1 e, di conseguenza, la sintesi proteica nel muscolo scheletrico, sia negli animali che nell'uomo (5). Tuttavia, sebbene la leucina abbia mostrato spiccate proprietà anaboliche, ulteriori dati suggeriscono che non rappresenta l'unico stimolo proveniente da una miscela di amminoacidi. Infatti, è stato recentemente dimostrato che, in associazione all'esercizio contro-resistenza, l'assunzione di EAA sia in grado di stimolare

l'attività della proteina ribosomiale S6K1 nel muscolo scheletrico umano in misura maggiore rispetto alla sola leucina (6).

Risultati preliminari su cellule isolate indicano che la stimolazione della proteina S6K1 da parte di una miscela completa di amminoacidi sia mediata in gran parte dai tre amminoacidi a catena ramificata (BCAA): leucina, isoleucina e valina (7). Inoltre, è stato visto che, nel muscolo scheletrico umano, la supplementazione orale con BCAA è in grado di stimolare la segnalazione di mTORC1 in seguito all'esercizio contro-resistenza (3).

Uno studio condotto da ricercatori finlandesi nel 2015 (8) ha coinvolto otto volontari maschi allenati, per esaminare, attraverso biopsie muscolari seriate, il tasso di sintesi proteica dopo somministrazione di EAA (290 mg / kg - 17,1% L-leucina), BCAA (110 mg / kg - 45% L-leucina), leucina (50 mg / kg) o placebo, in associazione all'esercizio contro-resistenza alla leg press.

I risultati dello studio hanno mostrato che l'ingestione di una miscela di EAA comporta una maggiore attivazione della chinasi S6K1 rispetto alla miscela di BCAA, e che l'effetto della sola leucina è meno potente di entrambe le miscele. Inoltre, la miscela di EAA ha determinato una fosforilazione più pronunciata di 4E-BP1. Tuttavia, alla fine del periodo di recupero di 180 minuti, non vi era alcuna differenza tra BCAA e EAA per quanto riguarda l'attività di S6K1 e la fosforilazione di 4E-BP1, sebbene



**Fig. 1**

questi livelli fossero ancora superiori rispetto ai test con leucina e placebo. In ogni caso, la diversa stimolazione del complesso mTORC1 non ha determinato differenze significative a livello di prestazione fisica e livelli muscolari di leucina (Tabella 1).

Questa differente stimolazione potrebbe riflettere gli effetti diretti sulla segnalazione mTORC1 da parte degli EAA, indipendentemente dalla leucina, o un effetto sinergico degli EAA in combinazione con la leucina, o, ancora, un effetto indiretto degli elevati livelli di insulina determinati dalla supplementazione. Nel 2017 l'International Society of Sports Nutrition (ISSN) aggiornava la precedente revisione del 2008 riguardo i tempi di assunzione dei macronutrienti in riferimento agli adulti sani e allenati. (9) In questo contesto, veniva riportato che l'ingestione di EAA (circa 10 g) in forma libera o come parte di un bolo proteico di circa 20-40 g stimola al massimo la sintesi proteica muscolare. Tipton e colleghi (10) hanno condotto uno dei primi studi per esaminare direttamente se i tempi di assunzione di carboidrati + EAA potessero modificare i tassi di sintesi proteica muscolare. In questa indagine, i partecipanti hanno effettuato una singola seduta di esercizio contro-resistenza a carico delle regioni inferiori del corpo mentre ingerivano la stessa combinazione di carboidrati (35 g di saccarosio) + 6 g di EAA immediatamente prima o immediatamente dopo il completamento dell'esercizio. L'ingestione dei nutrienti immediatamente prima dell'esercizio fisico ha aumentato significativamente i tassi di sintesi proteica muscolare in misura maggiore rispetto a quando l'associazione di carboidrati + EAA era stata consumata dopo la sessione di allenamento. Alcuni anni dopo, tuttavia, Fujita e colleghi (11) hanno tentato di replicare i risultati dello studio e hanno, invece, stabilito che i tassi di sintesi proteica muscolare erano simili tra l'ingestione pre-esercizio e post-esercizio. Bird e colleghi (12) hanno esaminato l'impatto del consu-

mo di una soluzione al 6% di carboidrati + 6 g di EAA durante due sessioni settimanali di esercizio contro-resistenza per un periodo di 12 settimane.

Le concentrazioni urinarie di 3-metil-istidina erano ridotte del 26% quando è stata ingerita la combinazione di carboidrati + EAA e aumentate del 52% nel gruppo placebo. Inoltre, le aree trasversali delle fibre muscolari di tipo I, IIa e IIb risultavano aumentate con l'intake combinato di carboidrati + EAA rispetto alle soluzioni contenenti solo carboidrati (6%) o solo EAA (6 g).

Sebbene questi risultati siano incoraggianti, gli studi sono limitati dal dosaggio fornito di EAA in quanto altre ricerche hanno indicato che dosi più elevate di EAA (fino a 12 g) possono stimolare al massimo la sintesi proteica muscolare. Per tale motivo, future ricerche in questo settore dovrebbero identificare se dosi diverse di EAA o combinando una soluzione di carboidrati con dosi variabili di EAA, consumati durante gli esercizi contro-resistenza, possono influenzare ulteriormente le prestazioni e gli adattamenti all'allenamento.

In uno studio di Pasiakos e colleghi (13) i ciclisti hanno eseguito due diversi periodi di allenamento (60 minuti al 60% VO<sub>2</sub>) e hanno assunto una soluzione contenente 10 g di EAA con livelli variabili (1,87 o 3,5 g) di leucina. In risposta all'ingestione di EAA e indipendentemente dal contenuto di leucina, i tassi di sintesi proteica muscolare e le diverse proteine di segnalazione correlate all'ipertrofia muscolare (Akt, mTOR, p70s6k,) erano significativamente aumentati. Uno studio di Kato e collaboratori pubblicato nel 2018 (14) ha concluso che gli atleti di endurance che potrebbero essere a rischio di non soddisfare il loro elevato fabbisogno proteico dovrebbero dare priorità all'assunzione di alimenti o integratori arricchiti con EAA per favorire il recupero post-esercizio.

Ispoglou e collaboratori (15) hanno condotto uno studio

## EFFETTI DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON UNA MISCELA DI EAA, BCAA E LEUCINA (8)

	Attivazione S6K1	Fosforilazione 4EBP1	Prestazione fisica	Leucina muscolare
EAA	+++	+++	=	=
BCAA	++	++	=	=
LEUCINA	+	+	=	=

EAA: amminoacidi essenziali. BCAA: amminoacidi a catena ramificata.

Tab. 1

pilota in doppio cieco, controllato con placebo, che valutava l'effetto di miscele di EAA arricchiti con L-leucina sulla composizione corporea e sulle prestazioni fisiche in uomini e donne di età compresa tra 65 e 75 anni.

I dati raccolti supportano un potenziale ruolo profilattico degli EAA, e in particolare di leucina e BCAA, per il trattamento della sarcopenia. Gli autori concludono che, a differenza del trattamento con placebo, l'integrazione, due volte al giorno, con 0,21 g/kg/die di una miscela modifica di EAA (leucina 40%), insieme a una dieta che fornisce proteine ed energia adeguate, ha portato a significativi guadagni in termini di prestazione fisica e massa magra corporea. Lo stesso studio mostra anche come, al con-

trario, la miscela standard di EAA (leucina 20%) sia associata ad incrementi della prestazione fisica in assenza di cambiamenti nella composizione corporea.

Un altro studio (16) dimostra come un programma di allenamento contro-resistenza combinato con l'integrazione di EAA (3 g/die o 6 g/die) sia in grado di migliorare la capacità di camminare in un gruppo di 29 individui anziani in modo più marcato rispetto allo stesso programma di allenamento in assenza di integrazione aminoacidica.

Sono necessari ulteriori studi che esaminano l'impatto di maggiori assunzioni di EAA e leucina sulla sarcopenia, sull'incremento delle prestazioni fisiche e sulla composizione corporea.

## BIBLIOGRAFIA

- Kimball SR. Integration of signals generated by nutrients, hormones, and exercise in skeletal muscle. *Am J Clin Nutr* 99: 237S–242S, 2013
- Foster KG, Fingar DC. Mammalian target of rapamycin (mTOR): conducting the cellular signaling symphony. *J Biol Chem*. 2010 May 7; 285(19):14071-7
- Apro W, Blomstrand E. Influence of supplementation with branched-chain amino acids in combination with resistance exercise on p70S6 kinase phosphorylation in resting and exercising human skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)* 200; 237–248, 2010
- Moberg M, Apro W, Ohlsson I, Ponten M, Villanueva A, Ekblom B, Blomstrand E. Absence of leucine in an essential amino acid supplement reduces activation of mTORC1 signalling following resistance exercise in young females. *Appl Physiol Nutr Metab* 39: 183–194, 2014
- Wilkinson DJ, Hossain T, Hill DS, Phillips BE, Crossland H, Williams J, Loughna P, Churchward-Venne TA, Breen L, Phillips SM, Etheridge T, Rathmacher JA, Smith K, Szewczyk NJ, Atherton PJ. Effects of leucine and its metabolite -hydroxy--methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. *J Physiol* 591: 2911–2923, 2013
- Apro W, Moberg M, Hamilton DL, Ekblom B, Rooyackers O, Holmberg HC, Blomstrand E. Leucine does not affect mechanistic target of rapamycin complex 1 assembly but is required for maximal ribosomal protein s6 kinase 1 activity in human skeletal muscle following resistance exercise. *FASEB J* 29: 4358–4373, 2015
- Patti ME, Brambilla E, Luzi L, Landaker EJ, Kahn CR. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest* 101: 1519–1529, 1998
- Moberg M, Apró W, Ekblom B, van Hall G, Holmberg HC, Blomstrand E. Activation of mTORC1 by leucine is potentiated by branched-chain amino acids and even more so by essential amino acids following resistance exercise. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016 Jun 1;310(11):C874-84. doi: 10.1152/ajpcell.00374.2015. Epub 2016 Apr 6. PubMed PMID: 27053525
- Kerksick CM, Arent S, Schoenfeld BJ, Stout JR, Campbell B, Wilborn CD, Taylor L, Kalman D, Smith-Ryan AE, Kreider RB, Willoughby D, Arciero PJ, VanDusseldorp TA, Ormsbee MJ, Wildman R, Greenwood M, Ziegenfuss TN, Aragon AA, Antonio J. International society of sports nutrition position stand: nutrient timing. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017 Aug 29; 14:33. doi: 10.1186/s12970-017-0189-4
- eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28919842; PubMed Central PMCID: PMC5596471
- Tipton KD, Rasmussen BB, Miller SL, Wolf SE, Owens-Stovall SK, Petrini BE, Wolfe RR. Timing Of Amino Acid-Carbohydrate Ingestion Alters Anabolic Response Of Muscle To Resistance Exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(2):E197–E206
- Fujita S, Dreyer HC, Drummond MJ, Glynn EL, Volpi E, Rasmussen BB. Essential Amino Acid And Carbohydrate Ingestion Before Resistance Exercise Does Not Enhance Postexercise Muscle Protein Synthesis. *J Appl Physiol* (1985) 2009;106(5):1730–1739. doi: 10.1152/jappphysiol.90395.2008
- Bird SP, Tarpenning KM, Marino FE. Independent And Combined Effects Of Liquid Carbohydrate/Essential Amino Acid Ingestion On Hormonal And Muscular Adaptations Following Resistance Training In Untrained Men. *Eur J Appl Physiol*. 2006;97(2):225–238. doi: 10.1007/s00421-005-0127-z
- Pasiakos SM, McClung HL, McClung JP, Margolis LM, Andersen NE, Cloutier GJ, Pikosky MA, Rood JC, Fielding RA, Young AJ. Leucine-Enriched Essential Amino Acid Supplementation During Moderate Steady State Exercise Enhances Postexercise Muscle Protein Synthesis. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(3):809–818. doi: 10.3945/ajcn.111.017061
- Kato, H., Volterman, K. A., West, D. W. D., Suzuki, K., & Moore, D. R. (2018). Nutritionally non-essential amino acids are dispensable for whole-body protein synthesis after exercise in endurance athletes with an adequate essential amino acid intake. *Amino Acids*. doi: 10.1007/s00726-018-2639-y
- Ispoglou T, White H, Preston T, McElhone S, McKenna J, Hind K. Double-blind, placebo-controlled pilot trial of L-Leucine-enriched amino-acid mixtures on body composition and physical performance in men and women aged 65-75 years. *Eur J Clin Nutr*. 2016 Feb;70(2):182-8. doi: 10.1038/ejcn.2015.91. Epub 2015 Jun 17. PubMed PMID: 26081485; PubMed Central PMCID: PMC4744242
- Kawada S, Okamoto Y, Ogasahara K, Yanagisawa S, Ohtani M, Kobayashi K. Resistance exercise combined with essential amino acid supplementation improved walking ability in elderly people. *Acta Physiol Hung*. 2013 Sep;100(3):329-39. doi: 10.1556/APhysiol.100.2013.008. PubMed PMID: 23681049

# I fitoterapici nel trattamento dei sintomi delle basse vie urinarie associati ad iperplasia prostatica benigna

**Nicola Mondaini**

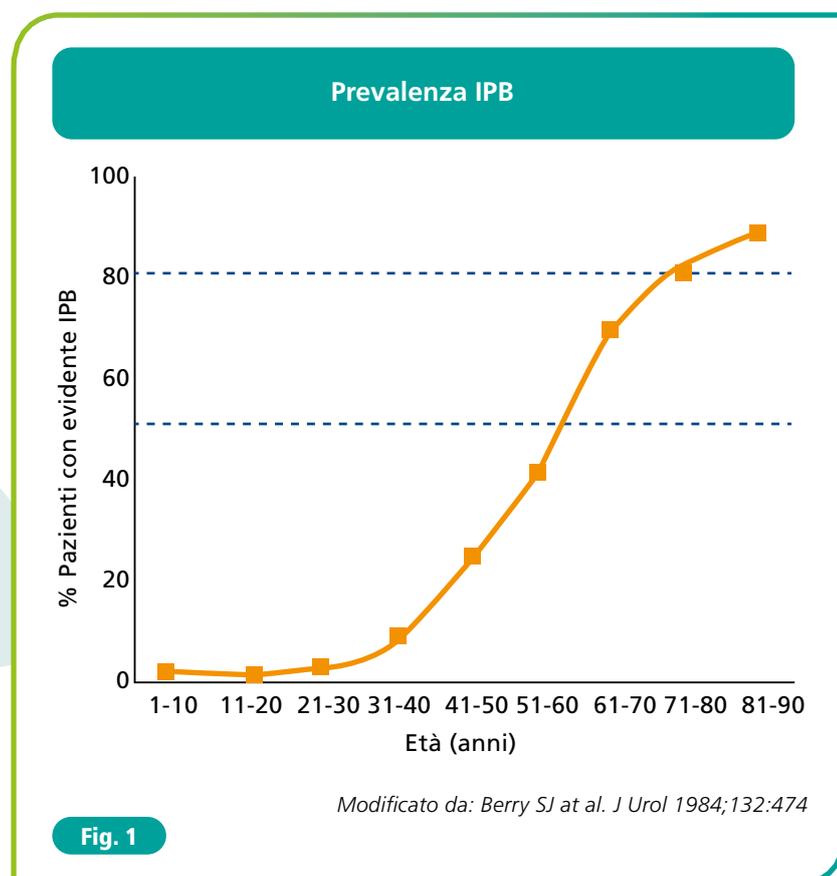
Professore di Urologia, Specialista in Urologia e Andrologia, Firenze

## Abstract

*Benign prostatic hypertrophy is the most frequent pathology in men over 45 years of age, after hypertension. 8 million visits per year are estimated for this disease in Italy. In recent years, phytotherapy emerged as a valid therapeutic alternative with increasingly important scientific data, being also included in the guidelines of the major national and international scientific associations.*

## Riassunto

L'ipertrofia prostatica benigna rappresenta dopo l'ipertensione arteriosa la patologia più frequente nell'uomo dopo i 45 anni. Si stimano circa 8 milioni di visite all'anno in Italia per tale patologia che negli ultimi anni vede nei fitoterapici una valida alternativa terapeutica con dati scientifici sempre più importanti, tanto da essere inseriti anche nelle linee guida delle maggiori società scientifiche nazionali ed internazionali.



## Introduzione

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una patologia che colpisce frequentemente gli uomini a partire dai 45 anni, la cui prevalenza aumenta all'aumentare dell'età (1) (Figura 1).

L'IPB è una malattia cronica caratterizzata da alterazioni della prostata che comportano sintomi delle basse vie urinarie chiamati Low Urinary Tract Symptoms (LUTS), legati alle fasi di riempimento e svuotamento vescicale e al periodo postmizionale (Tabella 1), che interferiscono sulla qualità di vita dei soggetti di sesso maschile (2).

I trattamenti medici alternativi per i LUTS includono prevalentemente preparazioni fitoterapiche e derivati di sostanze polieniche. Tra questi, sono circa 30 quelli con studi in letteratura che ne attestano una certa efficacia (3). L'uso di terapie mediche alternative per i LUTS varia considerevolmente in base alle diverse aree geografiche per la differente evoluzione delle tradizioni terapeutiche e delle strutture del sistema sanitario. In alcuni paesi sono considerati come trattamenti farmaceutici e sono parzialmente o

SINTOMI DELLA FASE DI RIEMPIMENTO E DI SVUOTAMENTO VESCICALE  
E POST-MINZIONALE DELLA IPB

Sintomi della fase di riempimento vescicale	Sintomi della fase di svuotamento vescicale	Sintomi della fase post minzionale
Urgenza	Esitazione iniziale	Sensazione di mancato svuotamento vescicale
Pollachiuria	Intermittenza	Sgocciolamento post minzionale
Nicturia	Mitto debole	
Incontinenza da urgenza	Uso del torchio addominale	
Alterata sensazione vescicale	Mitto bifido o a spruzzo	
	Sgocciolamento terminale	

Tab. 1

totalmente rimborsabili, in altri non sono rimborsati seppur considerati una terapia farmacologica, in altri ancora sono considerati solamente come integratori alimentari. La maggior parte dei fitoterapici è estratta da piante con differenti componenti, ottenuti grazie a differenti procedure di estrazione, che rendono difficile un efficace e valido paragone tra i vari estratti, anche se questi derivano da una stessa pianta. Notevoli progressi sono stati compiuti verso l'isolamento di vari elementi di queste preparazioni e sugli studi circa il loro possibile meccanismo d'azione.

Studi clinici randomizzati, eseguiti confrontando un estratto della pianta *Serenoa Repens* contro placebo suggeriscono una superiorità dell'estratto rispetto al placebo. Altri prodotti (estratti da *Pygeum africanum*, preparazioni che contengono alte concentrazioni di  $\beta$ -sitosterolo e Mepartricina) non sono stati valutati in studi adeguati per poter giungere a conclusioni significative (4).

**Prodotti fitoterapici utilizzati nella pratica clinica**

Di seguito un riassunto dei principali prodotti utilizzati dagli urologi nella loro pratica quotidiana.

La *Serenoa repens* è una pianta della fa-

miglia delle *Arecaceae* (Figura 2) nota anche come *Sabal serrulata* e come Saw palmetto: il nome del genere è un omaggio al botanico statunitense *Sereno Watson*.

I nativi americani utilizzano il frutto come cibo e come cura contro una grande varietà di problemi legati al sistema urinario e all'apparato riproduttivo.

**Serenoa repens**



Fig. 2

Una meta-analisi pubblicata sul Journal of the American Medical Association ha dimostrato l'efficacia della pianta nel trattamento dei sintomi associati all'ipertrofia prostatica benigna. Tali effetti sembrano ancora amplificati quando utilizzata in associazione ad altre piante, come quelle di cui ci apprestiamo a scrivere.

La *Serenoa repens* è oggi largamente utilizzata nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna e dell'alopecia androgenica (caduta dei capelli sostenuta da disordini endocrini). I suoi principi attivi (trigliceridi, fitosteroli, derivati del sitosterolo, flavonoidi) le conferiscono proprietà antiandrogeniche, che espleta principalmente attraverso un'azione diretta sui recettori del diidrotestosterone, ed indiretta, tramite l'inibizione dell'enzima 5-alfa-reduttasi. L'esatto meccanismo d'azione della *Serenoa repens* nell'alleviare i LUTS associati a IPB non è del tutto chiarito, ma si ipotizza che includa effetti anti-androgeni (attraverso l'inibizione dell'enzima 5-alfa-reduttasi), pro-apoptotici (con un aumento dell'indice di apoptosi Bax/Bcl2) e anti-infiammatori (downregulation di citochine proinfiammatorie come la IL-6) (5).

Il *Pygeum africanum* è tra le piante che si possono associare alla *Serenoa repens*. Questa specie è da molto tempo presente nella medicina tradizionale delle popolazioni africane (da cui il nome).

La corteccia viene utilizzata come cicatrizzante, lassativa e stimolante dell'appetito. Non ultimi gli utilizzi anche per trattare malaria, febbri avvelenamenti gonorrea e patologie renali. Proprio la corteccia è la parte della pianta che viene utilizzata negli studi. Sono presenti in letteratura articoli che confrontano *Pygeum africanum* con placebo (18 studi per 1532 pazienti totali), dove l'estratto si è visto migliorare il flusso urinario, ridurre la nicturia e il volume di urine residuale rispettivamente del 19 e 24% (6). I costituenti più significativi presenti nel suo estratto lipofilo comprendono i fitosteroli (il  $\beta$ -sitosterolo è il più rappresentativo), gli acidi grassi (tra cui miristico, palmitico, linoleico, oleico, stearico ed arachidonico), i triterpenoidi (quali acido ursolico, acido oleanolico) e gli alcoli (come il docosanolo). Il *Pygeum africanum* deve la sua azione antiflogistica all'attività inibitrice sulla 5 lipo-ossigenasi, che determina una minor forma-

zione dei mediatori flogistici catalizzati da questo enzima, in particolare del leucotriene B4.

Studi in vitro hanno mostrato che l'estratto di *Pygeum africanum* inibisce la proliferazione dei fibroblasti prostatici indotta dai fattori di crescita come EGF (Epidermal Growth Factor), bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) ed IGF-I (Insulin-like Growth Factor).

Il *Pygeum africanum* è anche un debole inibitore dell'enzima 5-alfa-reduttasi e tale effetto, insieme al precedente, potrebbe conferire a questa "droga vegetale" un ruolo preventivo e terapeutico in presenza di ipertrofia prostatica benigna (7). Pianta più vicina alle nostre latitudini che viene associata alla *Serenoa repens* in molte formule per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna è l'**ortica**, *Urtica dioica/Urtica urens* (Figura 3).

Pianta dioica (presente quindi sia la pianta "maschio" che quella "femmina") viene utilizzata come antiartritica fin dai tempi dell'antico Egitto. Anche i soldati romani ne conoscevano le proprietà salutistiche: ad esempio, la utilizzavano per trattare la stanchezza muscolare e i reumatismi. Dioica non solo nel genere ma anche nell'utilizzo. Infatti, se le foglie sono utilizzate come diuretiche e antiinfiammatorie, anche per via topica sfruttando le proprietà stimolanti ed irritanti dei peli, è l'estratto della radice che viene

## Urtica dioica/Urtica urens



Fig. 3

impiegato per l'IPB. Questo estratto è riuscito in 6 mesi ad aumentare il picco di flusso urinario, il volume residuale di urina senza modifiche al PSA o ai livelli di testosterone. Si osserva anche una modesta riduzione del volume prostatico, senza particolari effetti collaterali.

I meccanismi d'azione proposti per spiegare gli effetti positivi nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna sono diversi. In vitro, l'estratto metanolico di radice di ortica inibisce il legame delle SHBG (proteine che trasportano gli ormoni sessuali) ai recettori solubilizzati di tessuto prostatico. Tale azione, ascritta ai lignani presenti nella droga, sarebbe di particolare beneficio per limitare la crescita del tessuto prostatico indotta dagli androgeni ed in particolare dal diidrotestosterone.

In un altro studio in vitro un estratto etanolico di radice di ortica ha dimostrato di inibire l'attività dell'aromatasi prostatica (8).

Una pianta interessante è anche l'*Epilobio*, le cui proprietà antiossidanti, anti-proliferative, antinfiammatorie ed antibatteriche sono da attribuire ai composti fenolici di cui è ricca, soprattutto flavonoidi e acidi fenolici (9) (Figura 4).

I **semi di zucca** contengono diversi principi nutritivi di rilievo tra cui un amminoacido, la cucurbitina, che sembra essere responsabile dell'effetto antielmintico.

Abbondano anche i carotenoidi e lo zinco (entrambi utili per la salute della prostata), il manganese, il magnesio, il fosforo ed il ferro, anche se il costituente principale rimane comunque acido oleico (24-38%), linoleico (43-56%), tocoferoli e carotenoidi (luteina e  $\beta$ -carotene).

È noto da tempo che i semi di zucca e di zuccina contengono betasteroli strutturalmente simili agli androgeni ed agli estrogeni.

Queste sostanze si sono dimostrate utili per abbassare i livelli di colesterolo e migliorare i sintomi dell'ipertrofia prostatica, effetto che sembra legato in parte alla capacità di inibire la conversione del testosterone in diidrotestosterone, ed in parte all'ostacolo offerto nei confronti del legame tra recettori degli androgeni e diidrotestosterone (10).

## L'urologo e la IPB nella pratica clinica quotidiana

L'urologo affronta l'IPB in maniera lineare con anamnesi ed esame obiettivo che prevede l'esplorazione rettale, dalla quale riceve informazioni per escludere il sospetto oncologico, sul volume della prostata e sulla sua consistenza.

Epilobio



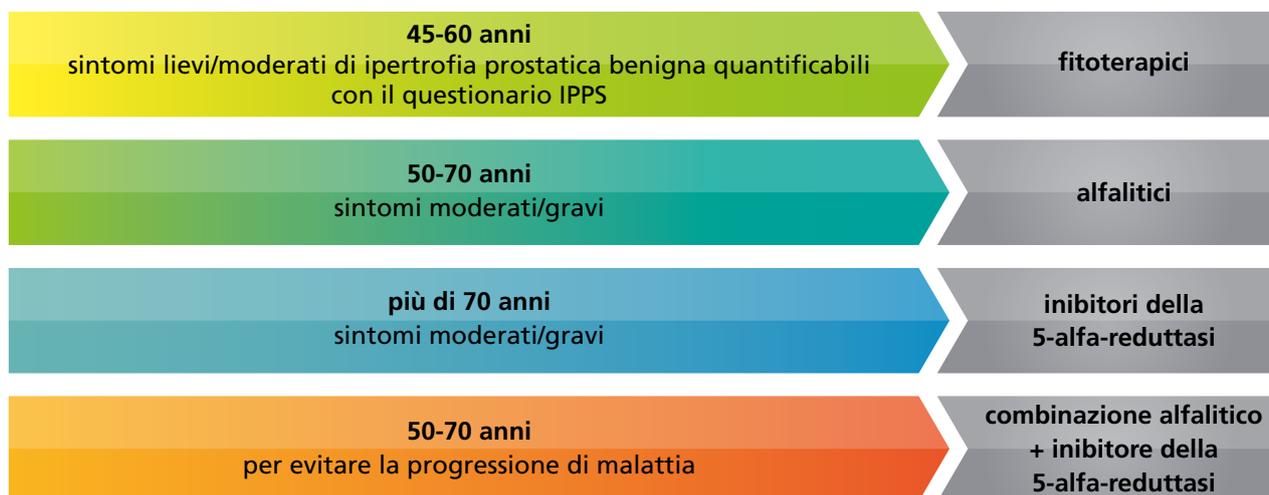
Fig. 4

Posso essere richiesti poi alcuni esami, quali l'esame del PSA che, ricordiamo, è un marker di patologia prostatica che dà indicazioni sul sospetto di IPB, di tumore della prostata o di prostatite, l'ecografia dell'addome inferiore per la valutazione dei diametri prostatici e la flussimetria per la valutazione del getto urinario e del grado di ostruzione.

In base ai dati ottenuti in caso di paziente con sintomi medio-lievi e con buona attività sessuale, la fitoterapia in terapia singola può essere considerata la prima scelta terapeutica per efficacia e assenza di effetti collaterali sulla sfera sessuale. I fitoterapici possono anche essere prescritti in associazione ai farmaci tradizionali nelle forme moderate di IPB.

Oggi, nella pratica clinica un uomo con età di 45-60 anni con sintomi lievi-moderati di ipertrofia prostatica benigna quantificabili con il questionario IPPS è il candidato ideale alla terapia con fitoterapici, un uomo di 50-70 anni con sintomi moderati gravi può giovare di un alfalitico, un uomo con sintomi moderati/gravi e più di 70 anni ha negli inibitori della 5-alfa-reduttasi la soluzione migliore. Se, poi, il 50-70enne vuole evitare la progressione di malattia la combinazione alfalitico + inibitore della 5-alfa-reduttasi risulta il gold standard (Figura 5). La fitoterapia può essere un supporto in associazione a tutte le terapie andando a migliorare la componente infiammatoria di tale patologia.

**Identificazione di paziente e terapia nella pratica clinica**



La fitoterapia può essere un supporto in associazione a tutte le terapie andando a migliorare la componente infiammatoria della IPB

**Fig. 5**

**Conclusioni**

L'urologo oramai da anni utilizza i fitoterapici per la cura dei LUTS, sia in terapia singola, sia in associazione con farmaci convenzionali con riscontri positivi riferiti dai pazienti. Ulteriori studi, soprattutto con tempi di utilizzo estesi 6-12 mesi sono raccomandati per confermare gli effetti bene-

fici e consolidare le evidenze in tal senso. La sicurezza dei prodotti vegetali rimane un aspetto molto importante e in Italia è da anni oggetto di continuo monitoraggio grazie a un servizio di fitovigilanza che aggiorna e raccoglie segnalazioni di eventi avversi derivanti dall'utilizzo di fitoterapici a tutela dei pazienti che sono in continua crescita.

**BIBLIOGRAFIA**

- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol.* 1984;132(3):474-479. doi:10.1016/s0022-5347(17)49698-4
- AURO: Linee Guida su LUTS CORRELATI ALL'IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA.
- Keehn A, Lowe FC. Complementary and alternative medications for benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol.* 2015;22:18-23.
- Carrier G, Vicentini C, Battaglia M, Panebianco V, Tubaro A, Martonara G. Linee Guida Società Italiana di Urologia.
- Kwon Y. Use of saw palmetto (*Serenoa repens*) extract for benign prostatic hyperplasia. *Food Sci Biotechnol.* 2019 Dec; 28(6):1599-1606.
- Breza J, Dzurny O, Borowka A et al. Efficacy and acceptability of tadenan (*Pygeum africanum* extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in Central Europe. *Curr Med Res Opin* 1998;14:127-39.
- Edgar AD, Levin R, Constantinou CE, Denis L. A critical review of the pharmacology of the plant extract of *Pygeum africanum* in the treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn* 2007;26(4):458-63.
- Sökeland J. Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. *BJU Int* 2000; 86(4):439-442.
- Capasso F, Grandolini G, Izzo A. *Fitoterapia: impiego razionale delle droghe vegetali*, Milano 2006).
- Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E et al. Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU study. *Urol Int.* 2015;94(3):286-95.







