

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

EDITORIALE

Arrigo F.G. Cicero 7

Effetti della papaya e dei suoi derivati sulla salute:
una panoramica della letteratura scientifica

Michele Antonelli, Davide Donelli 8

Il ruolo degli alimenti e della dieta sull'insorgenza e
sulla progressione della retinopatia diabetica

Sheri Shahaj, Sergio Z. Scalinci 15

Sintomi delle basse vie urinarie maschili e
iperplasia prostatica benigna: opzioni fitoterapiche

Massimiliano Presutti 28

Evidenze cliniche di efficacia dei nutraceutici
su patologie del cavo orale

Alessandro Colletti, Arrigo Cicero 33

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@edizionisinerjie.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. 3 - Settembre 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)	Laura García-Molina (Granada, ES)	Marco Manca (Maastricht, Paesi Bassi)
Amirhossein Sahebkar (Mashhad, Iran)		

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

Effetti della papaya e dei suoi derivati sulla salute:
una panoramica della letteratura scientifica

Michele Antonelli, Davide Donelli 8

Il ruolo degli alimenti e della dieta sull'insorgenza e
sulla progressione della retinopatia diabetica

Sheri Shahaj, Sergio Z. Scalinci 15

Sintomi delle basse vie urinarie maschili e
iperplasia prostatica benigna: opzioni fitoterapiche

Massimiliano Presutti 28

Evidenze cliniche di efficacia dei nutraceutici
su patologie del cavo orale

Alessandro Colletti, Arrigo Cicero 33

Editoriale

Cari Soci SINut, cari lettori, eccoci ad affrontare un nuovo periodo epidemicamente complesso, ma sempre con lo stesso desiderio di condividere con voi alcune importanti tematiche in area nutraceutica.

Nonostante i vari lockdown e peri-lockdown il mondo della nutraceutica e con esso SINut è rimasto attivo.

Nell'ultimo periodo SINut è infatti intervenuta attivamente per difendere alcuni attacchi portati all'acido alfa-lipoico, la cui sicurezza è stata messa in dubbio per la segnalazione di rarissimi casi di reazione atipica su predisposizione genetica (sindrome di Hirata), mentre in nessuno studio clinico è stata osservata una maggiore incidenza di eventi avversi di rilievo clinico.

Abbiamo poi visto comparire sul mercato i primi auspicati nutraceutici attivi sulla modulazione dei livelli di pressione arteriosa, di cui tanto abbiamo parlato e scritto negli ultimi anni.

Infine, dato che l'occasione fa l'uomo ladro, siamo dovuti intervenire sullo spinoso tema della promozione di integratori ad azione immunostimolante come agenti preventivi del COVID-19. Ad oggi, ribadiamo, non esiste alcuna prova che un singolo integratore possa svolgere attività di protezione specifica nei confronti del COVID-19, tuttavia siamo convinti che sostenere il sistema immunitario con vitamine, minerali, nutraceutici propriamente detti, micoterapici ed alcuni estratti erballi possa essere molto utile per prevenire le comuni infezioni respiratorie invernali che possono sovrapporsi e (forse) aggravare l'eventuale infezione da Sars-Cov.

Vi aspettiamo on-line al Congresso Nazionale SINut, ricco di contenuti ed aggiornamenti, nella versione più rapida e snella imposta dal formato Web. L'iscrizione sarà gratuita per il primi 250 iscritti, con priorità per i Soci SINut (<http://www.sinut.it/nazionaleduemilaventi>)

Buona lettura di Pharmanutrition!

Arrigo F.G. Cicero
Presidente SINut

Effetti della papaya e dei suoi derivati sulla salute: una panoramica della letteratura scientifica

Effects of papaya and its derivatives on health: an overview of the scientific literature

Michele Antonelli¹, Davide Donelli²

¹ Terme di Monticelli, Parma. Istituto di Sanità Pubblica, Università di Parma

² AUSL-IRCCS Reggio Emilia. CERFIT, Ospedale Careggi, Firenze

Abstract

Introduction

Papaya (*Carica papaya* Linn.) is an exotic fruit produced by a tropical plant. The aim of this review is to describe the effects on health of papaya and its derivatives.

Methods

A narrative review of the scientific literature.

Results

Retrieved evidence indicates that fermented papaya can be useful as a complementary remedy for patients with some metabolic disorders or with health conditions whose pathogenesis is characterized by excessive oxidative stress associated with inflammation. Fermented papaya may also have an integrative role in enhancing the immune system, delaying cellular ageing and preventing some degenerative disorders. Papaya leaf extract has been mainly studied for the treatment of Dengue fever, but its role remains controversial. Some papaya gel formulations can be used in wound debridement and for chronic periodontitis. The fruit preserves its digestive properties, whereas its non-fermented extract with a standardized papain content is traditionally used as an effective anti-dyspeptic remedy.

Discussion

In brief, papaya is a valuable natural product, both as a functional food to promote digestion, and for

making supplements with antioxidant, anti-ageing and preventive properties. Further clinical studies are needed to better explore the real potentials of papaya and its derivatives, especially for metabolic, neoplastic and neurodegenerative conditions, as well as their role in the modulation of gut microbiota and of the immune system functions.

Keywords

Papain; Digestion; Fermented papaya; Antioxidant; Ageing.

Abstract

Introduzione

La papaya (*Carica papaya* Linn.) è un frutto esotico che nasce da una pianta tropicale. L'obiettivo di questa revisione è quello di descrivere gli effetti sulla salute del consumo di papaya e dei suoi derivati.

Metodi

Una revisione narrativa della letteratura scientifica.

Risultati

Le evidenze raccolte indicano che l'estratto ottenuto dalla fermentazione della papaya può essere utile come rimedio complementare nei soggetti con alcune patologie metaboliche ed in quelle condizioni cliniche il cui danno patogenetico è principalmente causato da un eccessivo stress ossidativo con associata flogosi. La papaya

fermentata, inoltre, potrebbe avere un ruolo integrativo nel potenziare il sistema immunitario, nel rallentare certi fenomeni di invecchiamento cellulare e nella prevenzione di alcune malattie degenerative. L'estratto ottenuto dalle foglie della pianta è stato studiato per il trattamento della febbre Dengue, ma il suo ruolo resta controverso. Alcune formulazioni in gel di papaya applicate localmente possono trovare utilizzo per il *debridement* di ulcere e piaghe, o per la parodontite cronica. Il frutto conserva le proprie indicazioni quale digestivo naturale, mentre l'estratto non fermentato titolato in papaina viene tradizionalmente impiegato come efficace rimedio anti-dispeptico.

Discussione

In sintesi, la papaya è una risorsa naturale di grande valore, sia come alimento funzionale per migliorare la digestione, sia per la produzione di integratori con proprietà antiossidanti, *anti-aging* e preventive.

Ulteriori studi clinici sono necessari per poter esplorare meglio le reali potenzialità della papaya e dei suoi derivati, soprattutto sui versanti metabolico, neoplastico e neurodegenerativo, nonché sul loro ruolo nella modulazione della composizione microbica intestinale e delle funzioni del sistema immunitario.

Introduzione

La papaya (*Carica papaya Linn.*) è un frutto esotico che nasce da una pianta tipica delle aree tropicali e subtropicali del continente americano (1). Per le sue caratteristiche biologiche, sebbene possa raggiungere anche i 9 m di altezza, la pianta è di tipo erbaceo. Il frutto (Figura 1), ricco di semi, ha una consistenza polposa e viene tradizionalmente impiegato come alimento funzionale in virtù delle sue proprietà digestive, spesso accompagnato a pasti abbondanti a base di carne. La papaya, infatti, presenta enzimi proteolitici come diverse cisteina-proteasi (papaina, chimo-papaina A e B, glicil-endopeptidasi III e IV, e caricaina), che formano in alcuni casi fin quasi il 90% del contenuto proteico del frutto (2). Oltre alla componente proteico-enzimatica, la papaya contiene varie sostanze come polisaccaridi, vitamine (A, B, C, E), minerali (potassio, calcio, ma-

gnesio), glicosidi, saponine, flavonoidi e fitosteroli (2). La composizione biochimica della papaya varia in base alle caratteristiche della pianta e dell'ambiente in cui essa è coltivata, ma risente anche del grado di maturazione del frutto e delle modalità di preparazione alimentare dello stesso, quali la cottura o l'essiccazione (3).

Negli ultimi anni, oltre all'utilizzo tradizionale come alimento funzionale, la papaya è stata impiegata per la produzione di integratori proposti per rafforzare le difese immunitarie e rallentare gli effetti dell'invecchiamento. In particolare, tra i prodotti più diffusi, esiste una formulazione in polvere brevettata detta FPP® ("*Fermented Papaya Preparation*"), che è ottenuta da una lunga fermentazione della papaya ed è commercializzata col nome di "Immun'Âge®" (4).

Vengono inoltre impiegati con finalità medicinali estratti non solo derivanti dalla trasformazione del frutto e dei semi, ma anche ottenuti dalle foglie della pianta, che contengono composti attivi come alcaloidi, glicosidi, tannini, saponine e flavonoidi (5). L'obiettivo di questa revisione è quello di raccogliere le evidenze scientifiche riguardanti gli effetti sulla salute del consumo di papaya e dei suoi derivati per comprendere quali possano essere i loro utilizzi ragionati in ambito clinico.

Frutto della papaya



Fig. 1

Metodi

Questo lavoro è stato progettato come una revisione narrativa della letteratura scientifica col fine di esplorare le proprietà nutraceutiche della papaya e dei suoi estratti alla luce delle evidenze scientifiche più importanti. La ricerca è stata condotta su Medline (attraverso PubMed) e su Google Scholar. È stata prestata particolare attenzione alle revisioni sistematiche riguardanti gli effetti sulla salute del consumo di papaya e dei prodotti della sua fermentazione. Qualora su di uno specifico argomento non vi fossero lavori sistematici attinenti, sono state cercate revisioni narrative. Si è poi provveduto a sintetizzare i risultati degli studi clinici più importanti. Le evidenze raccolte sono state brevemente descritte e valutate in maniera critica sulla base della formulazione impiegata e del disegno di studio.

Risultati

I risultati delle revisioni incluse nel presente lavoro sono stati sintetizzati in una tabella (Tabella 1).

La maggior parte dei dati raccolti si basa su studi laboratoristici, mentre le evidenze cliniche sono più limitate. Tra di esse, è interessante menzionare i risultati di alcuni *trials*, relativi alla somministrazione di estratti ottenuti dal prodotto fermentato:

- **METABOLISMO:** Azione ipoglicemizzante, riduzione dei bio-marcatore di flogosi, effetto antiossidante e miglioramento del profilo lipidico in soggetti diabetici o pre-diabetici (6–9).
- **INVECCHIAMENTO, SISTEMA NERVOSO E CUTE:** Azione antiossidante in soggetti anziani con polimorfismi genetici associati ad un eccessivo stress ossidativo (10), in pazienti affetti da malattia di Alzheimer (11) e di Parkinson (12). Riequilibrio di fenomeni flogistici tipici dell'invecchiamento che coinvolgono citochine come il TNF-alpha e l'IL-6, soprattutto in soggetti con polimorfismi svantaggiosi (13). Miglioramento degli indici biochimici di invecchiamento della cute (14).
- **SISTEMA IMMUNITARIO:** Potenziamiento delle difese immunitarie, con aumento delle IgA salivari e miglioramento dei bio-marcatore di stress ossidativo delle alte vie respiratorie (15). Ripristino della normale attività dei monociti circolanti in soggetti anziani nutriti tramite sonda gastrica (16). Dati preliminari comunicati da alcuni gruppi di ricerca ma non pubblicati su riviste peer-reviewed indicano un possibile incremento della risposta anticorpale ai vaccini in soggetti sani ed un potenziale aumento del numero di leucociti in pazienti con AIDS (17).
- **TRATTO GASTROENTERICO:** Potenziale azione che-

mio-preventiva sulla degenerazione di alcune forme di atrofia gastrica, da approfondire con ulteriori studi (18). Possibile azione antiossidante ed antinfiammatoria in individui con cirrosi epatica da HCV (19,20). Modulazione positiva della popolazione microbica intestinale in soggetti anziani nutriti tramite sonda gastrica (16).

- **ERITROCITI:** Miglioramento dei bio-marcatore di stress ossidativo in globuli rossi di soggetti affetti da beta-talassemia (21) e diminuzione delle anomalie emoreologiche in soggetti dipendenti dal consumo di alcol (22). Un case report descrive inoltre una riduzione dell'emolisi in un soggetto affetto da emoglobinuria parossistica notturna (23).
- **CAVO ORALE:** Miglioramento clinico e degli indici di flogosi in pazienti con parodontite cronica (gel applicato localmente) (24).
- **ALTRO:** Miglioramento clinico, degli indici di infiammazione e dello stress ossidativo in soggetti con sintomi di elettro-sensibilità (25).

Discussione

Da un punto di vista farmacologico, i meccanismi d'azione che potrebbero spiegare gli effetti della somministrazione degli estratti di papaya fermentata sembrano coinvolgere, in maniera sinergica ed integrata, il delicato equilibrio di fenomeni legati allo stress ossidativo, all'infiammazione e ad alcune attività del sistema immunitario, nonché la modulazione della composizione della popolazione microbica intestinale con un effetto essenzialmente di tipo prebiotico.

Per quanto i dati clinici siano limitati (bassa numerosità campionaria, talora assenza di controllo o di randomizzazione), le evidenze raccolte indicano che l'estratto ottenuto dalla fermentazione della papaya può essere utile come rimedio complementare nei soggetti con alcune patologie metaboliche ed in quelle condizioni di salute il cui danno patogenetico è principalmente causato da un eccessivo stress ossidativo con associata flogosi. La papaya fermentata, inoltre, potrebbe avere un ruolo integrativo nel potenziare il sistema immunitario, nel rallentare certi fenomeni di invecchiamento cellulare e nella prevenzione di alcune malattie degenerative. L'estratto ottenuto dalle foglie della pianta è stato studiato per il miglioramento clinico dei soggetti affetti da febbre Dengue, ma il suo ruolo resta controverso.

Alcune specifiche formulazioni in gel di papaya applicate localmente possono trovare utilizzo in vulnologia, per il de-

EVIDENZE RIGUARDANTI GLI EFFETTI SULLA SALUTE DELLA PAPAYA E DEI SUOI DERIVATI

Formulazione	Risultati	Tipo di studio	Citazione
Prodotto fermentato	Varie proprietà, enumerate sulla base di studi sia laboratoristici che clinici, i più rilevanti dei quali sono stati menzionati nella sezione dei "Risultati" di questo articolo.	Revisione narrativa	(26)
Prodotto fermentato	Proprietà antiossidanti ed immunomodulanti. Utile studiare il ruolo preventivo nel diabete e nelle patologie neoplastiche.	Revisione narrativa	(27)
Prodotto fermentato	Azione antinfiammatoria, immunomodulante ed antiossidante.	Revisione narrativa	(28)
Prodotto fermentato	Potenziamento della funzionalità del sistema immunitario, azione antianemica e potente attività antiossidante.	Revisione narrativa	(17)
Prodotto fermentato	Azione antiossidante con possibile beneficio per pazienti con patologie neurodegenerative.	Revisione narrativa	(29)
Estratto di foglie	Evidenza di possibili proprietà antiproliferative, immunomodulatorie ed antiflogistiche (riduzione della produzione di mediatori dell'infiammazione), attività antimicrobica (febbre Dengue), azione ipoglicemizzante, dimagrante, antianemica e gastroprotettiva.	Revisione narrativa	(5)
Estratto di foglie	Potenziale efficacia nel migliorare il quadro clinico di pazienti con febbre Dengue, ma evidenze ancora insufficienti.	Revisione narrativa	(30)
Estratto di foglie	Possibile efficacia nell'aumentare la conta piastrinica in soggetti affetti da febbre Dengue.	Revisione sistematica	(31)
Estratto di foglie	Efficacia clinica incerta per il trattamento integrativo della febbre Dengue.	Revisione sistematica	(32)
Pasta o gel di papaina	Utilizzo in medicina tradizionale nella gestione di piaghe, ulcere e ferite (debridement per l'azione proteolitica).	Revisione narrativa	(33)
Varie	Proprietà antiossidanti, epatoprotettive, antinfiammatorie, antimicrobiche, antielmintiche, ipoglicemizzanti, diuretiche, immunomodulatorie ed antianemiche. Vengono citati anche gli usi in vulnologia tradizionale.	Revisione narrativa	(34)
Varie	Studi di laboratorio suggeriscono che i costituenti della papaya potrebbero avere proprietà antineoplastiche, soprattutto nei confronti di cellule cancerose di mammella, fegato, sangue, cute, prostata e colon.	Revisione narrativa	(35)
Varie	Evidenze da studi in vitro suggeriscono possibili proprietà antineoplastiche.	Revisione narrativa	(36)
Varie	Azione antinfiammatoria e immunomodulante dimostrata sulla base di studi laboratoristici.	Revisione narrativa	(37)
Varie	Effetto antiossidante, cardioprotettivo, anti-diabetico ed ipolipemizzante con un possibile contributo al trattamento integrativo dell'obesità associata a sindrome metabolica.	Revisione narrativa	(38)

Tab. 1

bridement di ulcere, ferite e lesioni superficiali, o in odontoiatria, per limitare il danno flogistico della parodontite cronica. Il frutto, consumato come alimento funzionale, conserva le proprie indicazioni quale digestivo naturale e viene tuttora impiegato nella medicina tradizionale di alcune zone del mondo come antiparassitario contro le infestazioni elmintiche. L'estratto di papaya non fermentata titolato in papaina (enzima proteolitico) è spesso impiegato con efficacia come rimedio anti-dispeptico in pazienti con difficoltà digestive o insufficienza del pancreas esocrino. Da questa rapida disamina, emerge che l'utilizzo del prodotto fermentato rispetto a quello dell'estratto non fermentato hanno indicazioni cliniche differenti in virtù delle loro diverse proprietà farmacologiche.

Sulla base di quanto riscontrato negli studi discussi in questa revisione, può essere interessante che la ricerca scientifica sui possibili utilizzi clinici degli estratti di papaya guardi in quattro direzioni:

- **Patologie metaboliche:** l'azione sul controllo glico-lipidico e, potenzialmente, sul peso, unitamente agli effetti su stress ossidativo e flogosi, meritano una valutazione dei benefici sul lungo periodo per il vantaggio che possono trarne soggetti affetti da condizioni altamente diffuse nella popolazione generale come il diabete e la sindrome metabolica.
- **Patologie tumorali:** gli effetti antineoplastici dimostrati sulla base di studi per lo più laboratoristici indicano un'attività potenzialmente preventiva nei confronti di tumori solidi, che merita approfondimenti clinici.
- **Patologie neurodegenerative:** le proprietà medicinali della papaya fermentata sembrano teoricamente convergere verso una possibile azione di rallentamento di alcuni meccanismi patogenetici della malattia di Alzheimer e di quella di Parkinson, per cui sarebbero interessanti ulteriori studi clinici *ad hoc* con un *follow-up* medio-lungo, partendo magari da una somministrazione del composto nelle fasi precoci di tali patologie.
- **Microbiota enterico:** la modulazione della popolazione microbica intestinale indotta dal consumo di papaya e dei suoi derivati necessita studi dedicati in quanto potrebbe avere effetti benefici sulla salute generale e sulla prevenzione di alcune malattie.

Dal punto di vista della sicurezza clinica, la papaya e, in particolare, gli estratti ad elevato contenuto di papaina sono da evitare assolutamente in gravidanza per la possibile stimolazione delle contrazioni uterine (34).

Attenzione deve essere inoltre posta ai soggetti allergici, ricordando che sono stati segnalati in letteratura anche casi di cross-reazione con estratti di altra frutta esotica, arachidi o sostanze comunemente allergizzanti (ad es.: bromelina o ananas, lattice e papaya) (39). Comunque, la somministrazione di FPP® alla dose giornaliera di 9 g per 8 settimane ad una coorte di 29 soggetti anziani si è dimostrata sicura e scevra da effetti collaterali gravi, delineando quindi un buon profilo di sicurezza anche nelle fasce d'età più avanzate (40). Tra le interazioni farmacologiche conosciute o sospettate dovute all'assunzione di papaya o dei suoi derivati, sono state segnalate quella con gli antidiabetici (aumento dell'effetto ipoglicemizzante per sinergia d'azione), con il warfarin (aumento dell'effetto anticoagulante), con l'amiodarone (possibile incremento della biodisponibilità del farmaco antiaritmico) e con la levotiroxina (riduzione dell'efficacia con depressione dell'attività tiroidea, ma solo se vengono assunte alte dosi di papaya) (41).

Pertanto, è auspicabile una supervisione medica nella prescrizione di rimedi derivanti dalla papaya, al fine di massimizzare i benefici e minimizzare i rischi, specialmente in soggetti con comorbidità o che assumono abitualmente dei farmaci.

Conclusioni

In sintesi, la papaya è una risorsa naturale di grande valore, sia come alimento funzionale per migliorare la digestione, sia per la produzione di integratori con proprietà antiossidanti, *anti-aging* e preventive. Riassumendo quanto visto, gli utilizzi clinici principali che possiamo immaginare per la papaya sono:

- la somministrazione dell'estratto titolato in papaina per pazienti con alcune turbe gastroenteriche come la dispepsia associata a difficoltà digestive o l'insufficienza del pancreas esocrino;
- l'assunzione di preparazioni a base di papaya fermentata per le sue proprietà antiossidanti in quelle condizioni di salute caratterizzate da un eccessivo stress ossidativo.

In tal senso, risulta importante ricordare che, tra i derivati della papaya, l'estratto fermentato e quello non fermentato hanno caratteristiche biochimiche, attività farmacologica ed indicazioni cliniche diverse.

Ulteriori *trials* sono necessari per poter esplorare meglio le reali potenzialità della papaya e dei suoi derivati, soprattutto sui versanti metabolico, neoplastico e neurodegenerativo, nonché sul loro ruolo nella modulazione della composizione microbica intestinale e delle funzioni del sistema immunitario.

BIBLIOGRAFIA

- Campostrini E, Glenn DM. Ecophysiology of papaya: a review. *Braz J Plant Physiol.* 2007;19: 413–424. doi:10.1590/S1677-04202007000400010
- Saeed F, Arshad MU, Pasha I, Naz R, Batool R, Khan AA, et al. Nutritional and Phyto-Therapeutic Potential of Papaya (*Carica Papaya* Linn.): An Overview. *Int J Food Prop.* 2014;17: 1637–1653. doi:10.1080/10942912.2012.709210
- Annegowda HV, Bhat R. Composition of Papaya Fruit and Papaya Cultivars. *Nutritional Composition of Fruit Cultivars.* Elsevier; 2016. pp. 497–516. doi:10.1016/B978-0-12-408117-8.00021-0
- Somanah J, Putteeraj M, Aruoma O, Bahorun T. Discovering the Health Promoting Potential of Fermented Papaya Preparation—Its Future Perspectives for the Dietary Management of Oxidative Stress During Diabetes. *Fermentation.* 2018;4: 83. doi:10.3390/fermentation4040083
- Singh SP, Kumar S, Mathan SV, Tomar MS, Singh RK, Verma PK, et al. Therapeutic application of *Carica papaya* leaf extract in the management of human diseases. *Daru.* 2020. doi:10.1007/s40199-020-00348-7
- Somanah J, Bourdon E, Rondeau P, Bahorun T, Aruoma OI. Relationship between fermented papaya preparation supplementation, erythrocyte integrity and antioxidant status in pre-diabetics. *Food Chem Toxicol.* 2014;65: 12–17. doi:10.1016/j.fct.2013.11.050
- Somanah J, Aruoma OI, Gunness TK, Kowelssur S, Dambala V, Murad F, et al. Effects of a short term supplementation of a fermented papaya preparation on biomarkers of diabetes mellitus in a randomized Mauritian population. *Prev Med.* 2012;54 Suppl: S90–7. doi:10.1016/j.ypmed.2012.01.014
- Danese C, Esposito D, D’Alfonso V, Cirene M, Ambrosino M, Colotto M. Plasma glucose level decreases as collateral effect of fermented papaya preparation use. *Clin Ter.* 2006;157: 195–198. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900843>
- Dickerson R, Banerjee J, Rauckhorst A, Pfeiffer DR, Gordillo GM, Khanna S, et al. Does oral supplementation of a fermented papaya preparation correct respiratory burst function of innate immune cells in type 2 diabetes mellitus patients? *Antioxid Redox Signal.* 2015;22: 339–345. doi:10.1089/ars.2014.6138
- Marotta F, Weksler M, Naito Y, Yoshida C, Yoshioka M, Marandola P. Nutraceutical supplementation: effect of a fermented papaya preparation on redox status and DNA damage in healthy elderly individuals and relationship with GSTM1 genotype: a randomized, placebo-controlled, cross-over study. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1067: 400–407. doi:10.1196/annals.1354.057
- Barbagallo M, Marotta F, Dominguez LJ. Oxidative stress in patients with Alzheimer’s disease: effect of extracts of fermented papaya powder. *Mediators Inflamm.* 2015;2015: 624801. doi:10.1155/2015/624801
- Bolner A, Micciolo R, Bosello O. Effect of papaya supplementation on oxidative stress markers in Parkinson’s disease. *Oxidants and Antioxidants.* 2016. Available: <http://www.ejmoams.com/index.php?mno=222136>
- Marotta F, Koike K, Lorenzetti A, Naito Y, Fayet F, Shimizu H, et al. Nutraceutical strategy in aging: targeting heat shock protein and inflammatory profile through understanding interleukin-6 polymorphism. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1119: 196–202. doi:10.1196/annals.1404.011
- Bertuccelli G, Zerbinati N, Marcellino M, Nanda Kumar NS, He F, Tsepakolenko V, et al. Effect of a quality-controlled fermented nutraceutical on skin aging markers: An antioxidant-control, double-blind study. *Exp Ther Med.* 2016;11: 909–916. doi:10.3892/etm.2016.3011
- Marotta F, Naito Y, Jain S, Lorenzetti A, Soresi V, Kumari A, et al. Is there a potential application of a fermented nutraceutical in acute respiratory illnesses? An in-vivo placebo-controlled, cross-over clinical study in different age groups of healthy subjects. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26: 285–294. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824755>
- Fujita Y, Tsuno H, Nakayama J. Fermented Papaya Preparation Restores Age-Related Reductions in Peripheral Blood Mononuclear Cell Cytolytic Activity in Tube-Fed Patients. *PLoS One.* 2017;12: e0169240. doi:10.1371/journal.pone.0169240
- Marotta F, Catanzaro R, Yadav H, Jain S, Tomella C, Polimeni A, et al. Functional foods in genomic medicine: a review of fermented papaya preparation research progress. *Acta Biomed.* 2012;83: 21–29. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22978054>
- Marotta F, Barreto R, Tajiri H, Bertuccelli J, Safran P, Yoshida C, et al. The aging/precancerous gastric mucosa: a pilot nutraceutical trial. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1019: 195–199. doi:10.1196/annals.1297.031
- Marotta F, Yoshida C, Barreto R, Naito Y, Packer L. Oxidative-inflammatory damage in cirrhosis: effect of vitamin E and a fermented papaya preparation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22: 697–703. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.04937.x
- Marotta F, Chui DH, Jain S, Polimeni A, Koike K, Zhou L, et al. Effect of a fermented nutraceutical on thioredoxin level and TNF-alpha signalling in cirrhotic patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25: 37–45. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382272>
- Fibach E, Tan E-S, Jamuar S, Ng I, Amer J, Rachmilewitz EA. Amelioration of oxidative stress in red blood cells from patients with beta-thalassemia major and intermedia and E-beta-thalassemia following administration of a fermented papaya preparation. *Phytother Res.* 2010;24: 1334–1338. doi:10.1002/ptr.3116
- Marotta F, Safran P, Tajiri H, Princess G, Anzulovic H, Idéo GM, et al. Improvement of hemorheological abnormalities in alcoholics by an oral antioxidant. *Hepatogastroenterology.* 2001;48: 511–517. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11379344>
- Ghoti H, Rosenbaum H, Fibach E, Rachmilewitz EA. Decreased hemolysis following administration of antioxidant-fermented papaya preparation (FPP) to a patient with PNH. *Ann Hematol.* 2010;89: 429–430. doi:10.1007/s00277-009-0821-8
- Kharaeva ZF, Zhanimova LR, Mustafaev MS, De Luca C, Mayer W, Chung Sheun Thai J, et al. Effects of Standardised Fermented Papaya Gel on Clinical Symptoms, Inflammatory Cytokines, and Nitric Oxide Metabolites in Patients with Chronic Periodontitis: An Open Randomised Clinical Study. *Mediators Inflamm.* 2016;2016: 9379840. doi:10.1155/2016/9379840
- Irigaray P, Catherine G, Carine H, Pierre M, Dominique B. Beneficial effects of a Fermented Papaya Preparation for the treatment of electrohypersensitivity self-reporting patients: results of a phase I-II clinical trial with special reference to

- cerebral pulsation measurement and oxidative stress analysis. *Functional Foods in Health and Disease*. 2018;8: 122–144. doi:10.31989/ffhd.v8i2.406
26. Mantello A, Catanzaro R, He F, Cuffari B, Bissi L, Milazzo M, et al. Novel nutrigenomics avenues in nutraceuticals use: The current status of fermented papaya preparation. At the Crossroads Between Nutrition and Pharmacology. 2017;2: 99–123. Available: <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=918uDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA99&dq=Novel+Nutrigenomics+Avenues+in+Nutraceuticals+Use+The+Current+Status+of+Fermented+Papaya+Preparation&ots=cfiNZO9j4Q&sig=Ks4s3CkGuZ3PDn-aFU9VhgloAPk>
 27. Aruoma OI, Somanah J, Bourdon E, Rondeau P, Bahorun T. Diabetes as a risk factor to cancer: functional role of fermented papaya preparation as phytonutraceutical adjunct in the treatment of diabetes and cancer. *Mutat Res*. 2014;768: 60–68. doi:10.1016/j.mrfmmm.2014.04.007
 28. Aruoma OI, Hayashi Y, Marotta F, Mantello P, Rachmilewitz E, Montagnier L. Applications and bioefficacy of the functional food supplement fermented papaya preparation. *Toxicology*. 2010;278: 6–16. doi:10.1016/j.tox.2010.09.006
 29. Kim B, Hong VM, Yang J, Hyun H, Im JJ, Hwang J, et al. A Review of Fermented Foods with Beneficial Effects on Brain and Cognitive Function. *Prev Nutr Food Sci*. 2016;21: 297–309. doi:10.3746/pnf.2016.21.4.297
 30. Sarala N, Paknikar S. Papaya extract to treat dengue: a novel therapeutic option? *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4: 320–324. doi:10.4103/2141-9248.133452
 31. Charan J, Saxena D, Goyal JP, Yasobant S. Efficacy and safety of *Carica papaya* leaf extract in the dengue: A systematic review and meta-analysis. *Int J Appl Basic Med Res*. 2016;6: 249–254. doi:10.4103/2229-516X.192596
 32. Rajapakse S, de Silva NL, Weeratunga P, Rodrigo C, Sigera C, Fernando SD. *Carica papaya* extract in dengue: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19: 265. doi:10.1186/s12906-019-2678-2
 33. Pieper B, Caliri MHL. Nontraditional wound care: A review of the evidence for the use of sugar, papaya/papain, and fatty acids. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2003;30: 175–183. doi:10.1067/mjw.2003.131
 34. Vij T, Prashar Y. A review on medicinal properties of *Carica papaya* Linn. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2015;5: 1–6. doi:10.1016/S2222-1808(14)60617-4
 35. Saha S, Giri TK. Breaking the Barrier of Cancer through Papaya Extract and their Formulation. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019;19: 1577–1587. doi:10.2174/1871520619666190722160955
 36. Nguyen TTT, Shaw PN, Parat M-O, Hewavitharana AK. Anti-cancer activity of *Carica papaya*: a review. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57: 153–164. doi:10.1002/mnfr.201200388
 37. Pandey S, Cabot PJ, Shaw PN, Hewavitharana AK. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of *Carica papaya*. *J Immunotoxicol*. 2016;13: 590–602. doi:10.3109/1547691X.2016.1149528
 38. Santana LF, Inada AC, Espirito Santo BLS do, Filiú WFO, Pott A, Alves FM, et al. Nutraceutical Potential of *Carica papaya* in Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019;11. doi:10.3390/nu11071608
 39. Quarre JP, Lecomte J, Lauwers D, Gilbert P, Thiriaux J. Allergy to latex and papain. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95: 922. doi:10.1016/s0091-6749(95)70144-3
 40. Mankowski RT, Leeuwenburgh C, Manini TM, Woods AJ, Anton SD. Effects of Fermented Papaya Preparation (FPP) on Safety Outcomes in Older Adults - A Short Report of a Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Frailty Aging*. 2018;7: 142–146. doi:10.14283/jfa.2018.6
 41. Papaya. [cited 20 Aug 2020]. Available: <https://medlineplus.gov/druginfo/natural/488.html>

Il ruolo degli alimenti e della dieta sull'insorgenza e sulla progressione della retinopatia diabetica

Influence of food and dietary intake on the onset and progression of Diabetic Retinopathy

Sheri Shahaj¹, Sergio Z. Scalinci²

¹ NutrySport Division, Via Leandro Alberti 64, Bologna

² ADepartment of Medical and Surgical Sciences, S.Orsola – Malpighi Hospital, University of Bologna

Abstract

Diabetic retinopathy is a common complication in type 1 and type 2 diabetes. The personal and socioeconomic costs of this condition are high. Diabetes is the most common cause of blindness in working adulthood. The risk of a person with diabetes of losing sight is 25 times that of people without diabetes. The key factors known to lead to its development include hyperglycemia, hypertension, and the duration of diabetes. Though the diet is important in the development of diabetes, its role in diabetic retinopathy has not been clearly identified.

In this systematic review, we aimed to identify, summarize and interpret the literature on the association between the diet and dietary intakes of specific foods, nutrients, and food groups, and the risk of diabetic retinopathy. Identified studies investigated intakes of fiber, fatty acids, vitamins, nutraceuticals and the role of the intestinal microbiota in diabetic retinopathy. Studies suggest that adherence to the Mediterranean diet and a high intake of fruits, vegetables, and fish may protect against the development of diabetic retinopathy, although evidence is limited. The role of diet in the development of diabetic retinopathy is still not very clear and therefore deserves more attention.

Keywords

Diabetic Retinopathy, PRAL, Vitamins, Micronutrients, Mediterranean Diet.

Abstract

La retinopatia diabetica è una complicanza comune che insorge nella patologia diabetica. I costi personali e socio-economici di questa condizione sono elevati. Il diabete è una delle cause principali di cecità nell'età adulta. Il rischio di perdere la vista in una persona diabetica è 25 volte superiore rispetto ad una persona senza questa patologia.

I fattori chiave noti che portano al suo sviluppo includono l'iperglicemia, l'ipertensione e la sussistenza della patologia diabetica. Nonostante la dieta giochi un ruolo fondamentale nella progressione del diabete, il suo ruolo nello sviluppo della retinopatia diabetica non è ancora stato indagato con chiarezza.

In questa review ci poniamo lo scopo di identificare, riassumere ed interpretare ciò che la letteratura scientifica ha individuato riguardo l'associazione tra dieta ed assunzione di specifici alimenti, nutrienti e gruppi alimentari, e il rischio di sviluppare retinopatia diabetica. Gli studi esaminati hanno investigato l'assunzione di fibra, acidi grassi, vitamine, nutraceutici ed il ruolo del microbiota intestinale nello sviluppo della retinopatia diabetica. Gli studi suggeriscono che l'aderenza alla Dieta Mediterranea e un'elevata assunzione di frutta, verdura e pesce potrebbero giocare un ruolo protettivo nei confronti dell'insorgenza della retinopatia diabetica, nonostante le suddette evidenze siano limitate. Il ruolo della dieta nello sviluppo della retinopatia diabetica non è ancora stato chiarito definitivamente e pertanto merita di essere ulteriormente indagato.

Parole chiave

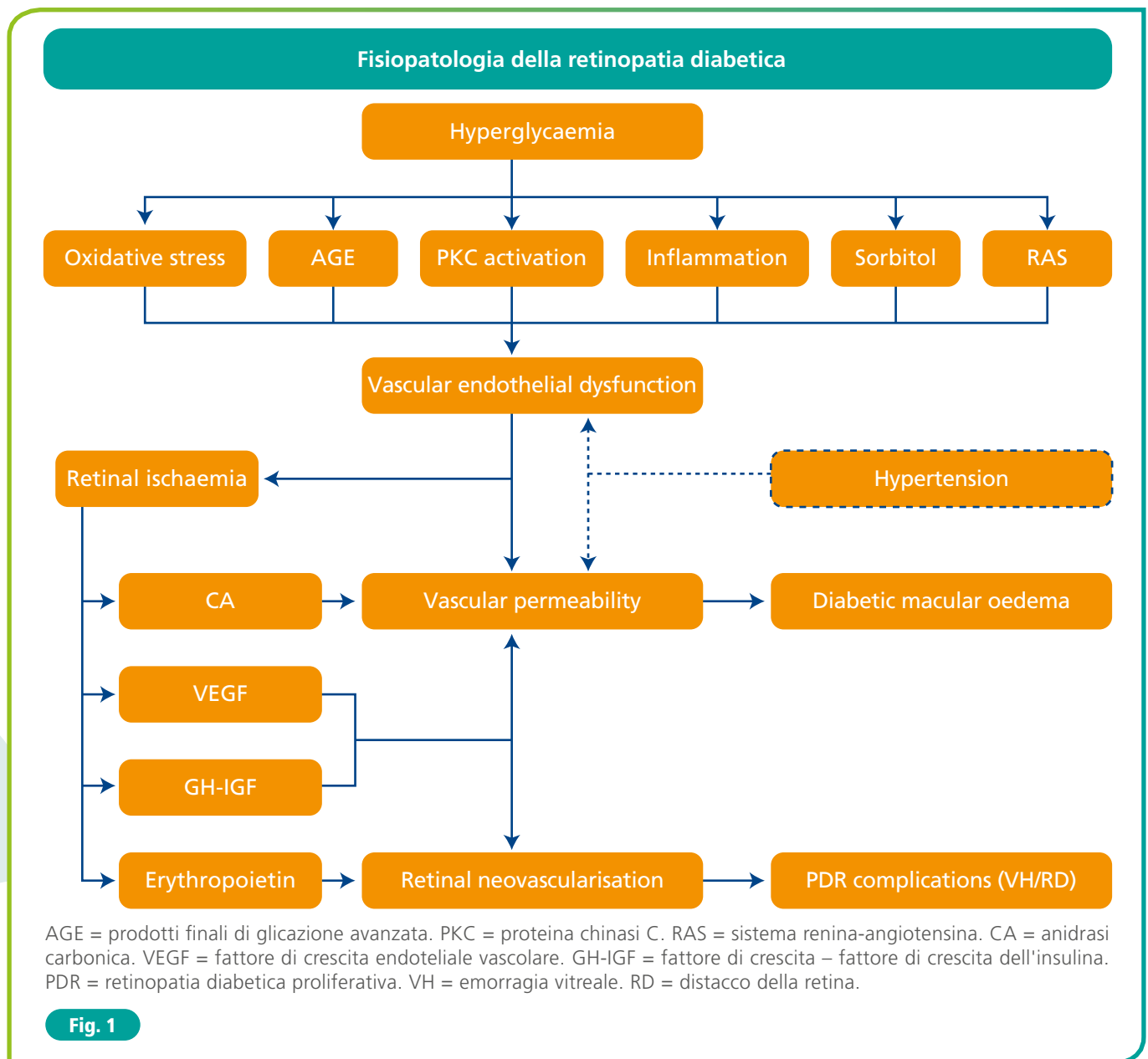
Retinopatia Diabetica, PRAL, Vitamine, Micronutrienti, Dieta Mediterranea.

Fisiopatologia della retinopatia diabetica

Il diabete mellito è una condizione cronica sempre più diffusa, caratterizzata da una carenza nella secrezione o nell'azione dell'insulina, nonché da iperglicemia, dislipidemia e danno neurovascolare. Il danno può interessare vari organi e compromettere la qualità di vita

dei pazienti. La retinopatia diabetica è una complicanza comune nel diabete di tipo 1 e di tipo 2. I costi personali e socioeconomici di questa condizione sono elevati. Il diabete è la causa più comune di cecità nell'età adulta in età lavorativa. Il rischio di una persona con diabete di perdere la vista è 25 volte quello delle persone senza diabete (1).

Fattori clinici, biochimici e molecolari, inclusi fattori genetici ed epigenetici, contribuiscono al rischio di retinopatia diabetica. La ricerca scientifica per la com-



preensione dei meccanismi fisiopatologici alla base dello sviluppo della retinopatia diabetica è in costante evoluzione. L'esposizione cronica all'iperglicemia e altri fattori di rischio causali (ad es. l'ipertensione) si ritiene che inneschino una cascata di cambiamenti biochimici e fisiologici che porta infine a danno microvascolare e disfunzione retinica (Figura 1) (2).

L'iperglicemia provoca una cascata di eventi che portano alla disfunzione endoteliale vascolare retinica. L'ischemia retinica risultante e l'aumento della permeabilità vascolare, aumentate dall'ipertensione, sono due principali vie comuni alla base dello sviluppo della retinopatia diabetica che minaccia la vista (Tabella 1).

Numerosi meccanismi biochimici sono stati proposti per

PERCORSI BIOCHIMICI ALLA BASE DELLA RETINOPATIA DIABETICA

Meccanismo biochimico	
AGE prodotti finali di glicazione avanzata	L'iperglicemia induce la glicazione non enzimatica delle proteine per formare l'AGE, contribuendo possibilmente alla perdita della pericytes retinica, alla formazione di microaneurismi e al danno endoteliale vascolare.
SORBITOLO	L'iperglicemia aumenta il flusso di glucosio attraverso il percorso del poliole, attraverso il quale l'aldose reduttasi converte il glucosio in sorbitolo intracellulare, inducendo eventualmente il danno osmotico alle cellule endoteliali retiniche e ai periciti.
GH - IGF fattore di crescita e fattore di crescita dell'insulina	L'ormone della crescita e l'IGF modulano la funzione delle cellule precursori endoteliali della retina e guidano l'angiogenesi retinica in risposta all'ipossia; IGF-1 può anche interrompere la barriera emato-retinica e aumentare la permeabilità vascolare della retina.
PCK proteine chinasi C	L'iperglicemia aumenta l'attivazione della proteina-chinasi C retinica cellulare, portando ad una maggiore espressione delle proteine della matrice e dei mediatori vasoattivi, con alterazioni strutturali (apoptosi pericitica, ispessimento della membrana basale) e funzionali (aumento della permeabilità vascolare della retina e flusso sanguigno della retina).
ERITROPOIETINA	Espressa in risposta all'ischemia retinica e possibilmente ad altri fattori intraoculari (alti livelli di glucosio, stress ossidativo, infiammazione e alcune citochine), l'eritropoietina può avere effetti neuroprotettivi e promuovere l'attività angiogenica indipendente dal VEGF nelle cellule endoteliali vascolari della retina.
VEGF fattore di crescita endoteliale vascolare	In risposta all'ipossia, le cellule endoteliali della retina, i periciti e le cellule dell'epitelio pigmentato esprimono VEGF, stimolando l'angiogenesi (neovascolarizzazione) e aumentando la permeabilità capillare (edema retinico). Il diabete interrompe l'equilibrio tra neurotrofine pro survive e mediatori infiammatori, portando a una risposta infiammatoria cronica disadattiva nelle cellule endoteliali e neurali retiniche, con conseguente produzione di VEGF e reclutamento di mediatori infiammatori, causando una maggiore permeabilità vascolare, non perfusione capillare (apoptosi delle cellule endoteliali), neurodegenerazione (apoptosi delle cellule neurali) e neovascolarizzazione.

Tab. 1

modulare la patogenesi della retinopatia attraverso effetti sul metabolismo cellulare, sulla segnalazione e sui fattori di crescita. Le vie implicate comprendono l'accumulo di sorbitolo e prodotti finali avanzati di glicazione (AGE), stress ossidativo, attivazione della protein chinasi C, infiammazione, anomalie del sistema renina-angiotensina e fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). Il riconoscimento dei potenziali ruoli per questi processi ha portato allo sviluppo di nuovi agenti terapeutici, molti dei quali sono stati testati in studi clinici (3).

L'idea tradizionale secondo cui la retinopatia diabetica è puramente una manifestazione di danno microvascolare è incompleta. Il compromesso neuroretinico potrebbe svilupparsi precocemente nel corso della retinopatia diabetica, anche prima dell'inizio dei cambiamenti microvascolari. Questo evento è stato collegato alla teoria secondo cui il diabete potrebbe ridurre la segnalazione del recettore dell'insulina nella retina, portando alla neurodegenerazione. I risultati di studi sperimentali suggeriscono che il diabete influisce negativamente sull'intera retina neurosensoriale, con apoptosi neuronale accelerata e attivazione o alterato metabolismo delle cellule di supporto neuroretiniche (4). Questi risultati suggeriscono che la retinopatia diabetica potrebbe essere una neuropatia sensoriale che colpisce il parenchima retinico, simile alla neuropatia diabetica periferica. Sebbene l'interazione tra gli elementi neurali e vascolari della patogenesi della retinopatia resti da chiarire, la comprensione di come il diabete influenzi la retina neurale potrebbe alla fine portare allo sviluppo di agenti neuroprotettivi come nuove potenziali modalità di trattamento.

Clinicamente, la retinopatia diabetica è definita come la presenza di segni microvascolari retinici tipici in un individuo con diabete mellito. La perdita della vista si sviluppa dalle sequele di maculopatia (edema maculare e ischemia) e neovascolarizzazione della retina (emorragia vitreale e distacco della retina) e dell'iride (glaucoma neovascolare). La valutazione clinica dovrebbe pertanto mirare a rilevare queste gravi manifestazioni oculari e, in loro assenza, valutare il rischio di progressione verso questa malattia. Le linee guida attuali per l'ottimale cura degli occhi dei pazienti diabetici sono il rigoroso controllo glicemico e della pressione arteriosa in combinazione con la terapia laser tempestiva, se necessario (5).

Controllo della glicemia

L'iperglicemia provoca la cascata di eventi che portano allo sviluppo della retinopatia diabetica. Due studi di

riferimento, il DCCT e lo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), hanno dimostrato chiaramente che uno stretto controllo della glicemia (emoglobina glicata [HbA1c] 7%) riduce il rischio di sviluppo e progressione della retinopatia diabetica sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2. Sebbene esista un piccolo rischio di peggioramento iniziale della retinopatia all'inizio della terapia, i benefici a lungo termine superano questo rischio. Ogni riduzione percentuale dell'HbA1c (ad es. dal 9% all'8%) riduce il rischio di retinopatia del 30-40% e l'effetto appare duraturo (memoria metabolica) (6). Tuttavia, per evitare che questo effetto benefico diminuisca nel tempo, HbA1c dovrebbe essere mantenuto ai valori target il più a lungo possibile (7).

Controllo della pressione arteriosa

L'ipertensione aggrava la retinopatia diabetica attraverso un aumento del flusso sanguigno e danni meccanici (stiramento) delle cellule endoteliali vascolari, stimolando il rilascio di VEGF. Studi epidemiologici e studi clinici supportano fortemente l'ipertensione come importante fattore di rischio modificabile per la retinopatia diabetica. Ogni 10 mm Hg l'aumento della pressione arteriosa sistolica è associato a circa il 10% di rischio in eccesso di retinopatia diabetica precoce e un rischio in eccesso del 15% di retinopatia proliferativa (8).

Alcuni farmaci antipertensivi, come gli inibitori della renina-angiotensina, potrebbero avere benefici al di là dei loro effetti di abbassare la pressione sanguigna.

Uno studio clinico ha dimostrato che il lisinopril ha ridotto il rischio di progressione della retinopatia del 50% e la retinopatia proliferativa dell'80%. Limitazioni di questo studio, tuttavia, erano che i gruppi di trattamento presentavano glicemie basali diverse e che il follow-up era di soli 2 anni (9).

Controllo delle dislipidemie

La dislipidemia potrebbe avere un ruolo nella patogenesi della retinopatia diabetica. In uno studio di coorte è stato dimostrato che la gravità della retinopatia era associata all'aumento dei trigliceridi e inversamente associata al colesterolo HDL (10).

Nell'intervento di fenofibrato e nell'abbassamento degli eventi nel diabete, 120 ricercatori hanno mostrato che il fenofibrato, un agente che modifica i lipidi, ha ridotto del 31% la necessità di un trattamento laser della retinopatia diabetica con pericolo di vista nei pazienti con diabete di tipo 2. In particolare, questo risultato non sembra esse-

re attribuibile a cambiamenti misurabili nel profilo lipidico, suggerendo che altri meccanismi ancora sconosciuti potrebbero contribuire all'effetto protettivo del fenofibrato (11).

Microbiota intestinale e retinopatia diabetica

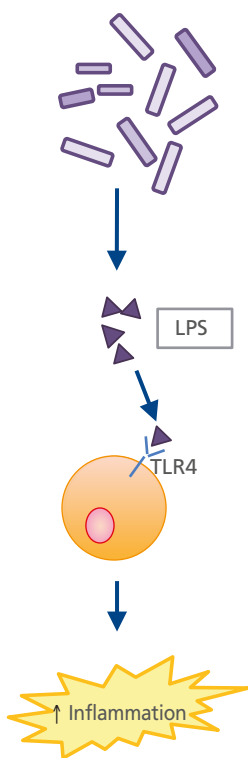
Oltre ai ben consolidati fattori di rischio per il diabete di tipo II, tra cui la predisposizione genetica, la scarsa attività fisica, la programmazione fetale e l'obesità, è emersa come nuovo fattore una configurazione alterata della comunità microbica del nostro organismo, il microbiota. Le cellule della retina sono in grado di comunicare con il microbiota, come comprovato da uno studio sull'uveite autoimmune, che dimostra come l'attivazione di una cellula T della retina (tramite il recettore TRC autoreattivo) dipenda da un antigene che deriva da un commensale intestinale (12).

Con la caratterizzazione del microbioma oculare, sono già stati fatti importanti approfondimenti sui tessuti corneali e congiuntivali. Il ruolo dei microbiomi non oculari nelle complesse malattie retiniche è all'oggi in fase di valutazione. Vi sono già alcuni studi che collegano il microbiota orale alla retinopatia diabetica. Taluni propongono un'asse intestino-retina, correlato ma distinto dall'asse intestino-cervello (13).

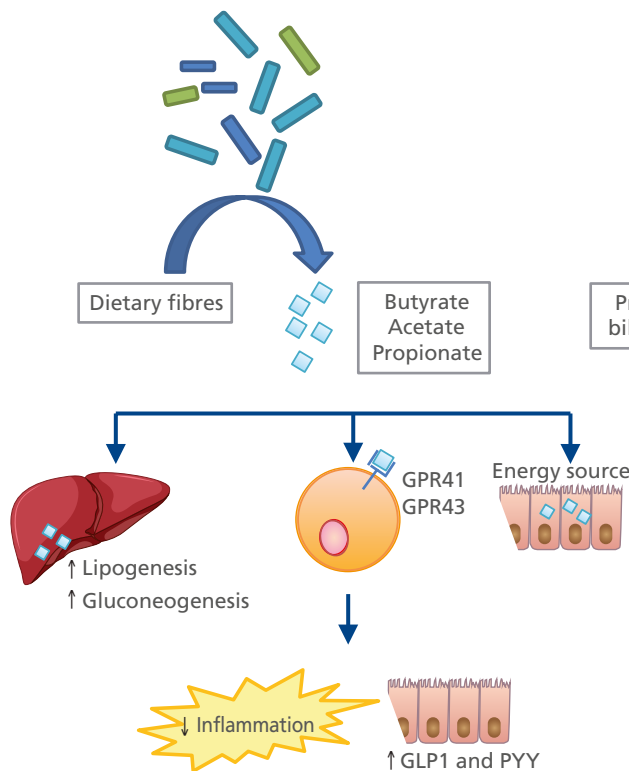
Uno studio clinico ha definito tre principali vie con cui il microbiota intestinale interagisce con il nostro metabolismo portando alla resistenza insulinica e al diabete di tipo II: il lipopolisaccaride (LPS) prodotto dalla membrana esterna di alcuni batteri del microbiota capace di legare il TLR4 (toll-like-receptor 4), è in grado di attivare percorsi di segnalazione pro infiammatori con conseguente infiammazione di basso grado e riduzione della

Tre vie di correlazione tra microbiota/metabolismo e diabete di tipo II

A. Lipopolysaccharide



B. Short-chain fatty acids



C. Bile acids

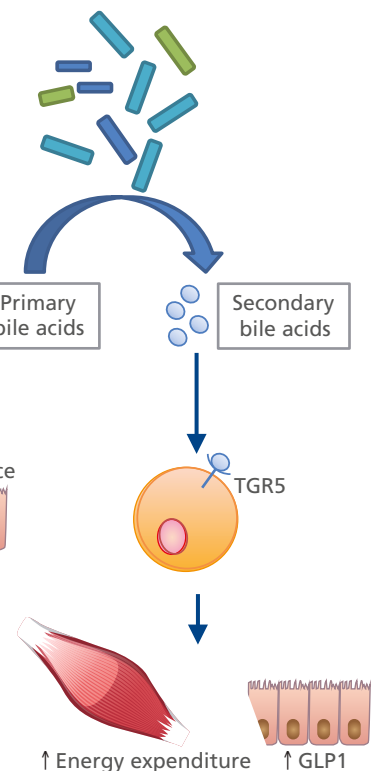


Fig. 2

sensibilità all'insulina; gli SCFA (short chain fatty acid) prodotti dai batteri del colon, sono usati come substrati per la gluconeogenesi e la lipogenesi nel fegato, come substrato energetico per le cellule della mucosa del colon e sono capaci di legare i GPR (recettori associati a proteine G) con conseguenti effetti variabili a seconda della tipologia cellulare interessata (nelle cellule immunitarie, riducono l'infiammazione e nelle cellule enteroendocrine (L) aumentano i livelli di GLP1, PYY peptidi prodotti dalla mucosa intestinale, portando ad un miglioramento della sensibilità all'insulina); gli acidi biliari secondari, derivanti dalla metabolizzazione da parte dell'intestino degli acidi biliari primari, possono legarsi al TGR5, recettore di membrana accoppiato a una proteina G stimolante, adducendo ad un aumento del dispendio energetico nei muscoli e ad una secrezione di GLP-1 nelle cellule enteroendocrine (L), consentendo una migliore sensibilità all'insulina.

Ad oggi ancora non è chiaro se il microbiota intestinale sia una causa o una conseguenza- o entrambi- del diabete di tipo II (14) (Figura 2).

In conclusione, un intervento alimentare in pazienti affetti da RD trova riscontri positivi sulla modulazione della sensibilità all'insulina attraverso il controllo dell'equilibrio microbico del microbiota intestinale. Terapie di tipo preventivo, che utilizzano supplementi vitaminici e probiotici specifici, rappresentano una nuova prospettiva nel trattamento delle patologie retiniche.

Ruolo della dieta nel paziente retinopatico

L'alimentazione ottimale costituisce una componente cruciale nella cura generale del diabete (15). Sebbene siano state sviluppate linee guida dietetiche complete per la gestione globale del diabete, queste linee guida non si estendono specificamente alla prevenzione e alla gestione della RD (16).

Pertanto, non sono disponibili raccomandazioni dietetiche specifiche per i diabetici a rischio di RD. Diversi studi hanno esplorato l'associazione tra i vari componenti dietetici e la RD (solitamente si focalizzano su un solo nutriente o su un gruppo alimentare), pochi si sono incentrati su una analisi sistemica.

L'obesità è sicuramente uno dei fattori di rischio per il diabete di tipo II. La determinazione del BMI ("Body Mass Index", l'indice di massa corporea) o la semplice valutazione visiva di un eventuale stato di sovrappeso/obesità sono dunque degli indicatori di soggetti a rischio maggiore di patologie retiniche. Il mantenimento di un

BMI nell'intervallo di valori 18,5-24,9 (considerato "normopeso" dall'Organizzazione Mondiale della Sanità) ha un ruolo protettivo nei confronti di queste patologie.

Uno studio su pazienti asiatici con diabete di tipo II, attesta che un indice di massa corporea più elevato sembra conferire un effetto protettivo per la RD, mentre un WHR ("waist hip ratio", indice del biotipo nutrizionale) più elevato è associato ad un aumento della gravità della RD nelle donne. Il WHR perciò sembrerebbe un marker di rischio clinicamente rilevante (17).

Pertanto l'obesità spesso coesiste con il diabete mellito di tipo II, portando alla così detta "epidemia di diabesi-tà". La sindrome metabolica, un gruppo di caratteristiche biochimiche e antropometriche che si ritiene siano fisio-patologicamente correlate tra loro (obesità centrale, >94 cm nell'uomo e >80 cm nella donna; ipertensione > 85/130 mmHg; glicemia a digiuno >100 mg/dl; HDL <40 nell'uomo e <50 nella donna; TG >150 mg/dl) portano a quattro patologie principali: malattie cardiovascolari, l'ipertensione, la steatosi epatica non alcolica e al diabete mellito di tipo II. Tuttavia l'associazione tra obesità, sindrome metabolica e complicanze microvascolari diabetiche sembra meno evidente. L'intervento sullo stile di vita risulta comunque una forma preventiva fondamentale (18).

Una metanalisi che ha analizzato 18 studi diversi basati sull'aderenza alla dieta mediterranea e il ruolo che ha nelle malattie retiniche, ha potuto constatare che un regime alimentare di tipo "orientale" mostra una ridotta incidenza di casi patologici, a discapito di una "Western diet" tipica dei paesi industrializzati. Si raccomanda quindi il consumo quotidiano di frutta e verdura ricchi di carotenoidi a acidi grassi derivati dal pesce, in associazione ad un olio extravergine di oliva a. Carni rosse e processate, alcol e alimenti ad alto indice glicemico devono essere ridotti a pochi dosi al mese (19).

Lo stress ossidativo, che consiste nell'alterazione dell'equilibrio fisiologico di specie chimiche ossidanti (tra cui i radicali liberi) e i sistemi enzimatici antiossidanti, è associato ad un regime alimentare scorretto. Esso rappresenta una delle cause più comuni di numerosi disturbi e di patologie clinicamente rilevanti, tra cui la retinopatia diabetica. La proteina che induce l'apoptosi ossidativa sensibile allo stress (ORAIP) è un ligando pro-apoptotico recentemente scoperto che viene secreto dalle cellule in risposta allo stress ossidativo e induce l'apoptosi autocrina. È stato studiato il ruolo di ORAIP nella RD analizzando i livelli del ligando nel corpo vitreo e la loro

associazione con l'estensione della retinopatia diabetica proliferativa. Dai risultati ottenuti si è potuto evincere che ORAIP abbia un ruolo nella lesione retinica indotta dallo stress ossidativo e che può essere utilizzato come marcatore diagnostico sensibile (20).

L'80% delle persone con diabete vive in paesi in via di sviluppo, in particolare nelle economie emergenti come India e Cina. Si prevede che il diabete colpisca in modo sproporzionato i paesi in via di sviluppo, con un aumento del 69% previsto entro il 2030, rispetto ad un aumento del 20% nei paesi sviluppati. In conseguenza, il numero delle persone affette da RD è aumentato a 93 milioni di persone in tutto il mondo (21).

In virtù di ciò, sono nati numerosi progetti allo scopo di trovare nutrienti utili alla prevenzione di tali patologie, in modo da ridurre l'incidenza a livello mondiale (22).

Ruolo dei nutrienti nella RD

Acidi grassi

Gli acidi grassi ω -3 sono acidi grassi polinsaturi (PUFA) presenti in diversi alimenti, come semi, fagioli, noci e olio di pesce. La loro inclusione nella nostra dieta quotidiana, nelle giuste dosi, è altamente raccomandata. Gli effetti benefici degli acidi grassi ω -3, nella prevenzione di svariate malattie cardiovascolari, sono ampiamente apprezzati da molto tempo. I rispettivi meccanismi molecolari sono stati definiti in termini di proprietà antinfiammatorie.

L'agonismo di GPR120, recettore per gli acidi grassi ω -3, ha dimostrato di essere coinvolto nell'innescare di potenti effetti anti-infiammatori bloccando la segnalazione di diversi mediatori pro-infiammatori come trasformare il fattore di crescita- β -attivato chinasi 1 (TAK1), la proteina chinasi Janus chinasi (JAK) attivata dal mitogeno (MKK4/JNK) e inibitore della subunità β del fattore nucleare-kappa-B chinasi (IKK β). Lo stesso recettore attivato dagli antagonisti aumenta anche la sensibilità all'insulina (23).

Acido alfa-linolenico (ALA)

La dieta contenente alti contenuti (50-60%) di ALA include semi (es. di lino, di zucca), noci, verdura a foglia verde, fagioli e oli (ad es. Olio di canola, olio di oliva, olio di semi di perilla). Vari studi hanno scoperto che ALA possiede sia proprietà citoprotettive che neuroprotettive. Diminuisce significativamente i livelli di diversi mediatori infiammatori, in particolare il VEGF nei modelli animali di retinopatia diabetica indotta da strep-

tozotocina, oltre a inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie come l'interleuchina 6 (IL-6), IL-1 β e il fattore di necrosi tumorale (TNF α) (24).

L'acido alfa-linolenico, in uno studio condotto sull'uomo, aumenta anche i livelli del fattore neurotrofico derivato dal cervello, una proteina neuroprotettiva, che protegge i neuroni da vari stimoli dannosi, come l'infiammazione e lo stress ossidativo. Ne migliora la sopravvivenza prevenendo la degenerazione neuronale retinica (25).

ALA riduce il danno alle cellule della retina endoteliale e neuronale inibendo l'apoptosi indotta dallo stress ossidativo, prevenendo così la retinopatia diabetica.

Acido eicosapentaenoico (EPA)

L'acido eicosapentaenoico si ottiene principalmente dall'olio di pesce grasso. L'EPA possiede proprietà antinfiammatorie a causa della sua capacità di influenzare le vie di segnalazione intracellulari e, in secondo luogo, l'espressione genica di vari mediatori infiammatori coinvolti durante una risposta infiammatoria. Ciò si verifica principalmente tramite l'inibizione indotta dall'EPA di NF- κ B, inibendo successivamente le espressioni di citochine proinfiammatorie e molecole di adesione.

A causa dell'inibizione della stessa via, anche l'adesione di monociti/macrofagi all'endotelio è significativamente inibita. Un recente studio ha concluso che l'EPA potrebbe anche esibire le sue azioni anti-infiammatorie attraverso la mediazione di un metabolita ω -3.

Quest'ultimo riduce efficacemente l'infiltrazione di neutrofilii; quindi una significativa downregulation della chemiotassi (26).

L'inibizione di quasi tutti i passaggi coinvolti in una risposta infiammatoria viene efficacemente raggiunta dall'EPA, prevenendo così la retinopatia diabetica. Inoltre, l'EPA riduce notevolmente la neovascolarizzazione indotta da infiammazione. Nei modelli animali, l'EPA riduce notevolmente la trascrizione e la traduzione di numerosi marker infiammatori di neovascolarizzazione, in particolare ICAM-1, MCP-1, VEGF e IL-6 (27).

Tra questi mediatori, l'inibizione dell'espressione del VEGF è estremamente significativa nelle prevenzioni dell'angiogenesi della retina. L'EPA inibisce notevolmente la proliferazione, la migrazione e la formazione del tubo endoteliale indotte dal VEGF.

Questa risposta è mediata dall'inibizione indotta dall'EPA dell'espressione del recettore della chinasi epatica fetale (Flk-1): è un recettore del VEGF2, che regola la mitogenesi e la differenziazione delle cellule endoteliali vaso-

lari, e quindi l'angiogenesi, attivando la fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) e successivamente mediazione della via chinasi PI3K/S6 (28).

Acido docosaesanoico (DHA)

Come l'EPA, anche il DHA si ottiene principalmente dall'olio di pesce. Oltre alla somiglianza nelle loro fonti nutrizionali, gli studi dimostrano che anche EPA e DHA sono simili nella maggior parte delle loro azioni biologiche. Il DHA è anche un potente agente antinfiammatorio grazie alla sua capacità di inibire molti mediatori infiammatori coinvolti nella fisiopatologia della retinopatia diabetica, vale a dire citochine e molecole di adesione.

L'acido docosaesanoico riduce notevolmente la fosforilazione indotta da IL-1 β DI I- κ B (inibitore del fattore nucleare NF- κ B), prevedendo così il suo degrado, che successivamente rende NF- κ B in uno stato inattivo. Dunque, inibendo l'attivazione di NF- κ B e la sua successiva traslocazione nel nucleo, il DHA influenza direttamente la sua segnalazione a valle e impedisce l'attivazione dei suoi bersagli genici, che include principalmente citochine (come il TNF α). Inoltre, poiché le citochine sono responsabili dell'attivazione delle molecole di adesione cellulare, come ICAM-1 e VCAM-1, la loro downregulation diminuisce la stimolazione di vari mediatori infiammatori, impedendo così alle cellule endoteliali retiniche una risposta infiammatoria robusta (29).

Inoltre, il DHA inibisce l'espressione del VEGF attraverso lo stesso percorso, riducendo quindi la sua stimolazione infiammatoria e angiogenica. Come è noto che le specie reattive dell'ossigeno, principalmente i radicali superossido, agiscono come un secondo messaggero nella via di segnalazione angiogenica mediata da VEGF, e svolgono un ruolo integrante anche nella neovascolarizzazione della retina. Gli studi riguardanti le basi molecolari del ruolo protettivo del DHA nella prevenzione dell'angiogenesi mediata dal VEGF hanno concluso quanto segue: il DHA riduce notevolmente l'attività della NADPH ossidasi (nicotinammide adenina di nucleotide fosfato), un enzima di primaria importanza per la produzione di radicali superossido (richiesto per segnalazione VEGF). Il DHA riduce significativamente la produzione di radicali superossido, ostacolando successivamente la via di segnalazione del VEGF (30).

Concludendo, gli acidi grassi ω -3 hanno un grande potenziale per prevenire la progressione della retinopatia diabetica, a causa della loro vasta gamma di proprietà protettive: anti-infiammatorie, anti-angiogeniche e an-

ti-ossidanti. Inibiscono una vasta gamma di mediatori infiammatori coinvolti nella fisiopatologia della retinopatia diabetica, oltre a ridurre la formazione di radicali liberi e indurre l'espressione di enzimi antiossidanti endogeni. Inoltre, prevengono notevolmente l'avvio dell'angiogenesi della retina regolando le espressioni di vari agenti angiogenici come VEGF, MMP e COX-2.

Pertanto, questi agenti, oltre ad essere utilizzati per il trattamento di alcuni disturbi cardiovascolari, potrebbero rilevarsi clinicamente utili nel prevenire la progressione di questa complicanza diabetica. Una dieta ricca di acidi grassi ω -3 potrebbe evitare lungamente il rischio di sviluppare la RD in paziente diabetico (Tabella 2).

Amminoacidi: omocisteina. Un possibile biomarker per la RD

L'associazione tra omocisteina (Hcy) e Diabete mellito di recente ha guadagnato crescente attenzione. Molti studi hanno riportato un aumento dei livelli di Hcy nel plasma dei pazienti con diabete mellito di tipo 1 (T1DM) rispetto ai controlli non diabetici (31).

In uno studio di meta-analisi è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche di Hcy nei pazienti con T1DM senza complicanze, erano normali rispetto alle persone sane. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche di Hcy hanno mostrato aumenti significativi solo nei pazienti T1DM con DR rispetto ai pazienti T1DM senza complicazioni, suggerendo che un aumento dei livelli di omocisteina, in caso di diabete mellito, contribuisce allo sviluppo della retinopatia. Inoltre, è stato riscontrato da uno studio clinico che il livello di Hcy è più elevato nei

ACIDI GRASSI ω -3E ω -6	
Omega-3 <i>polinsaturi</i> (PUFA)	Omega-6 <i>Polinsaturi</i> (PUFA)
Acido α linolenico (ALA) <i>essenziale</i>	Acido linolenico (LA) <i>essenziale</i>
Acido Eicosapentaenoico (EPA)	Acido γ linolenico (GLA)
Acido Docosaesanoico (DHA)	Acido Arachidonico (AA)

Tab. 2

pazienti con diabete mellito di tipo II rispetto ai controlli (32). Sono state suggerite molte cause alla base dell'aumento dei livelli di Hcy, come: la carenza di cofattori vitaminici necessari per il metabolismo dell'Hcy, come l'acido folico e la vitamina B12; la carenza di uno qualsiasi degli enzimi coinvolti nelle vie di rimetilazione o transsulfurazione del metabolismo dell'Hcy.

Ratnam et al. hanno riferito che l'insulina svolge un ruolo nella regolazione del metabolismo dell'Hcy. I livelli alterati di insulina, in malattie come il diabete, possono influenzare il metabolismo dell'Hcy regolando la via di

transsulfurazione epatica (33). Numerosi studi il meccanismo d'azione della Hcy, che porta alla neurodegenerazione retinica, utilizzando diversi modelli animali. È stato verificato che Hcy induce l'apoptosi nelle cellule gangliari della retina e che induce la perdita attraverso la disregolazione della dinamica mitocondriale in vivo e in vitro (34).

L'attivazione dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) è stata anche suggerita come possibile meccanismo di morte delle cellule gangliari della retina indotta da altri livelli di Hcy durante la DR in numerosi studi (35,36).

Tre vie di correlazione tra microbiota/metabolismo e diabete di tipo II

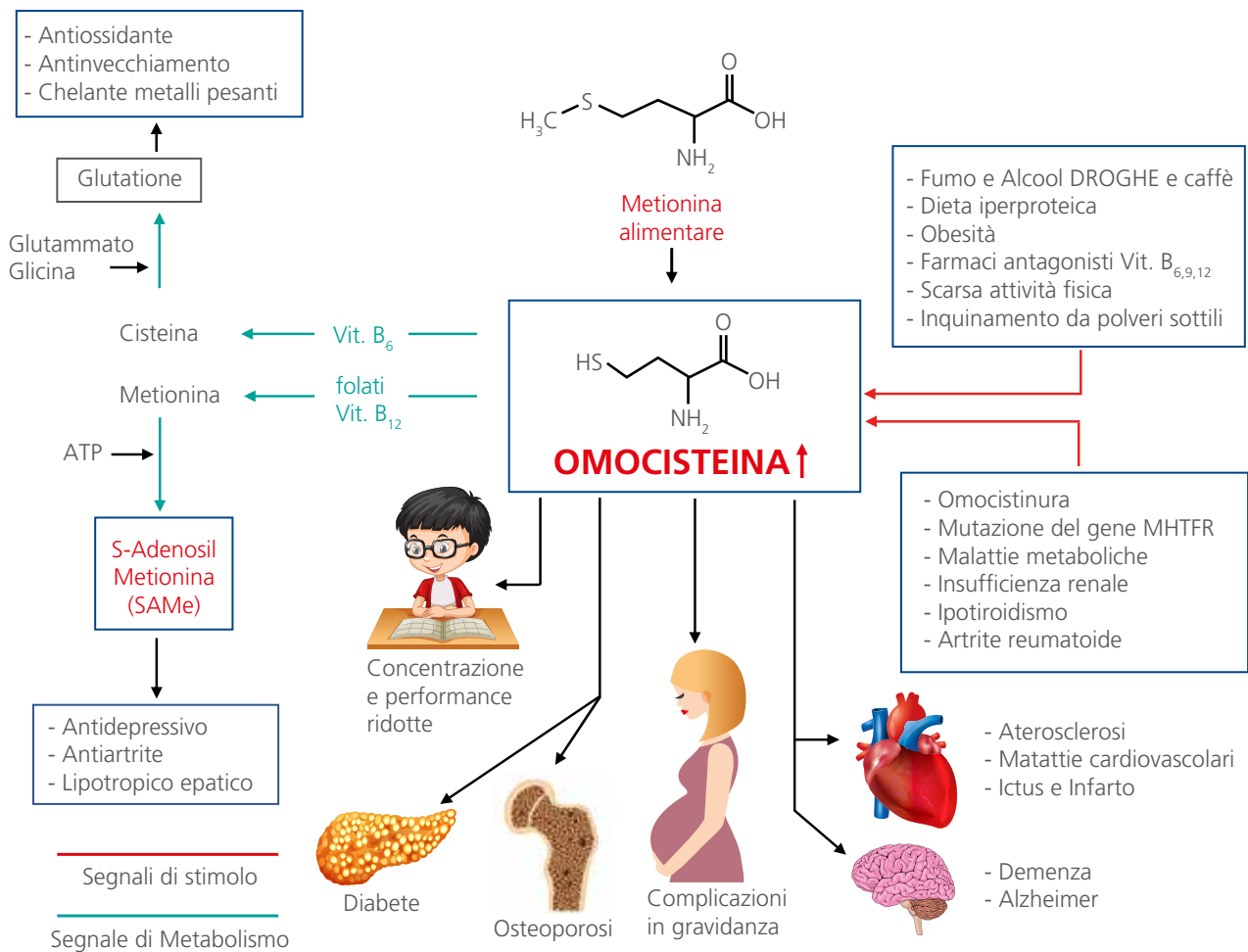


Fig. 3

Altri studi hanno suggerito che alti livelli di Hcy implicano un effetto tossico attraverso l'attivazione di meccanismi di stress infiammatorio e ossidativo, che portano all'attivazione di protein chinasi attivate dal mitogeno (MAPK), infiltrazione di macrofagi e aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie (37).

Inoltre, alti livelli di Hcy provocano stress ossidativo e diminuiscono la bioattività del NO, portando alla disfunzione vascolare (38).

In definitiva, Hcy potrebbe essere un marker diagnostico utile per lo screening preventivo circa l'incidenza e la gravità del danno retinico, nei pazienti diabetici.

Il miglioramento della clearance dell'Hcy, mediante la manipolazione farmacologica o genetica, potrebbe essere una futura strategia preventiva/terapeutica per colpire la RD (Figura 3).

Vitamine

La letteratura riguardante le vitamine C, D, E e l'assunzione di carotenoidi non è del tutto coerente: suggerisce un effetto positivo o assente per l'assunzione di vitamina C; un effetto negativo o assente per l'assunzione di vitamina E, eccezion fatta per gli integratori, che potrebbero essere utili.

Gli effetti benefici delle suddette vitamine, potrebbero spiegare parzialmente l'associazione inversa che l'elevato consumo di frutta e verdura ha con il rischio di retinopatia, sebbene questa ipotesi non sia né supportata né smentita dai biomarcatori per le vitamine C ed E.

Sebbene l'assunzione di pesce azzurro abbia mostrato associazioni favorevoli rispetto agli esiti della retinopatia, i suoi effetti potrebbero non agire attraverso il suo contenuto di vitamina D, poiché né l'assunzione né i supplementi mostrano associazione con la retinopatia. I risultati relativi all'assunzione di carotenoidi sono altrettanto variabili; anche le concentrazioni plasmatiche relative, non offrono chiarimenti.

In conclusione, i risultati degli studi fondati sull'uso di biomarcatori al plasma, devono essere interpretati con cautela rispetto all'assunzione con la dieta. Sono state osservate solo correlazioni moderate (< 0,5) tra le misurazioni plasmatiche di vitamina C, E, carotenoidi e l'assunzione dietetica stimata (39,40).

Nutraceutici

Il termine "nutraceutico" è stato coniato dal dott. Stephen De Felice nel 1989 e indica "un alimento (o parte di un alimento) che fornisce benefici medici o per la sa-

lute, compresa la prevenzione e/o il trattamento di una malattia". I nutraceutici sono efficaci antiossidanti.

Possono: indurre l'espressione di enzimi antiossidanti, agire come spazzini di specie reattive dell'ossigeno (ROS) o mostrare attività di spegnimento dell'ossigeno singoletto (come nel caso dei carotenoidi) (41).

I nutraceutici possono esercitare anche effetti antinfiammatori riducendo l'espressione o la traslocazione nucleare del potenziatore del fattore nucleare kappa-light-catena delle cellule B attivate (NF-κB) (42).

Essi possono avere un ampio uso come terapia in caso di RD.

Polifenoli non flavonoidi

Curcumina

La curcumina, sostanza polifenolica giallastra che costituisce il principale composto attivo della Curcuma longa, è ampiamente nota per le sue proprietà antiossidanti e antinfiammatorie (43,44).

Il forte potere antiossidante della curcumina è stato dimostrato in diversi studi. Nelle cellule endoteliali della retina umana (HREC), esposte ad alto glucosio e trattate con curcumina da 10 μM, la produzione di ROS intracellulare è stata significativamente ridotta (45).

Il trattamento con curcumina impedisce il rilascio di TNFα negli HREC coltivati ad alto glucosio. La curcumina riduce anche il danno diabetico alla retina nei ratti diabetici attraverso l'inattivazione di NF-κB e una diminuzione dei livelli di IL-1β (citochine infiammatorie) (46).

Resveratrolo

Tra gli altri polifenoli non flavonoidi, il resveratrolo, presente in diverse piante (uva, arachidi e bacche), sembra poter ridurre lo stress ossidativo nelle retine dei ratti diabetici riducendo la perossidazione lipidica, che provoca la riduzione del glutatione e dell'attività dell'enzima superossido dismutasi (47).

Recenti studi mostrano che il resveratrolo possa ridurre gli effetti avversi dello stress ossidativo indotto dall'iperglicemia sul metabolismo dell'acido retinico, quest'ultimo coinvolto nel riciclaggio dell'11 cis-retina nel ciclo visivo dell'epitelio pigmentato retinico (48).

Carotenoidi

La luteina e la zeaxantina sono i principali costituenti di arance, frutta gialla e verdura a foglia verde. Insieme alla meso-zeaxantina, formano il pigmento maculare degli occhi dei primati e prevengono i danni ossidativi alla retina (49).

Il loro potenziale ruolo, nella protezione contro i disturbi visivi, è stato recentemente rivisto (50,51).

Per ciò che concerne gli effetti dei carotenoidi nei modelli sperimentali di RD, è stata osservata: una diminuzione della perossidazione lipidica, dei livelli di nitro-tirosina e del DNA ossidativamente modificato (nelle retine dei ratti diabetici, che avevano subito integrazione con zeaxantina per due mesi).

La luteina è il carotenoide con gli effetti neuroprotettivi più riconosciuti, sulla retina diabetica. La sua assunzione costante induce un evidente miglioramento funzionale, come evidenziato da un'analisi ERG dei potenziali oscillatori nelle retine dei topi diabetici (indice di prevenzione del danno retinico interno) (52).

La luteina e la zeaxantina sono presenti nel *Lycium barbarum*, arbusto appartenente alla famiglia delle Solanaceae, ampiamente riconosciuto per le sue proprietà benefiche (usato anche nella fitoterapia cinese).

Crocetina e crocina sono due composti aggiuntivi appartenenti alla classe dei carotenoidi. Possono essere considerati i principi attivi dello zafferano, una spezia usata classicamente nella medicina tradizionale per le sue qualità benefiche (53).

Esse, simili alla luteina e alla zeaxantina, sono note per le loro azioni antiossidanti e protettive contro i ROS. Ad esempio, è stato riportato che la crocetina protegge le cellule della linea cellulare RGC5 (cellule gangliari della retina che vanno verso l'apoptosi in caso di RD, glaucoma e neuropatie) dallo stress ossidativo. Il trattamento con crocina previene la sovraregolazione di ROS e ossido nitrico nelle cellule di microglia coltivate ad alto glucosio (54,55). Gli estratti di *Zingiber officinale* somministrati per via orale ai ratti diabetici, provocano la normalizzazione del diametro del vaso retinico e la riduzione dello spessore della membrana basale (56).

La degenerazione della barriera emato retinica indotta dal diabete, viene prevenuta con estratti di rizoma di zerbumbet di *Zingiber*, contenenti: campferolo, quercetina, curcumina (polifenoli) e zerbumbone. Un estratto di etanolo del rizoma, somministrato ai ratti diabetici: riduce la permeabilità vascolare e la dilatazione dei vasi, favorisce l'aumento dell'espressione delle proteine a giunzione stretta, riduce VEGF e l'espressione pro-infiammatoria delle molecole (57).

L'effetto vasoprotettivo dei ginsenosidi si osserva anche quando sono in combinazione con altri composti. Ad esempio, *Panax notoginseng* può essere combinato con altre erbe cinesi, come *Salvia miltiorrhiza*, *Astragalus*

membranaceus e *Scrophularia ningpoensis*, per generare un composto chiamato Fufang Xueshuantong, che provoca un miglioramento delle lesioni microvascolari, induce una riduzione dell'espressione di VEGF e rottura della barriera emato retinica insieme ad un aumento dell'espressione dell'occludina (58). Un altro estratto che può ridurre il danno vascolare nella RD è l'estratto fortificato di bacche rosse, *Ginkgo biloba* e corteccia di salice bianco. Oltre alla inibizione dei livelli di TNF ALFA, induce anche l'attenuazione dell'upregolazione del VEGF (59). Una revisione degli effetti prodotti dalla somministrazione di nutraceutici in modelli correlati alla DR indica che molte di queste sostanze naturali possono alleviare tutte le condizioni patologiche osservate nella DR, inclusi: stress ossidativo, infiammazione, neurodegenerazione, lesioni vascolari. Alcune prove sperimentali fanno ipotizzare che lo stress ossidativo, indotto dal diabete attraverso percorsi diversi, potrebbe favorire l'infiammazione e causare neurodegenerazione. La sofferenza neuronale, a sua volta, innescerebbe l'upregolazione del VEGF, causando un conseguente danno vascolare. Concludendo, sembra che un aumento della difesa antiossidante, se stabilito prima di estese lesioni neuronali e vascolari, potrebbe ridurre i successivi cambiamenti patologici.

Una continua integrazione di nutraceutici con la dieta potrebbe offrire un sufficiente potere antiossidante e gli approcci basati sui nutraceutici potrebbero essere i trattamenti più efficaci, economici e sostenibili per limitare o addirittura prevenire lo sviluppo della DR nei soggetti diabetici.

Conclusione

In conclusione, la nostra revisione dimostra che la dieta può costituire un aspetto cruciale della prevenzione e della gestione della DR, con prove che suggeriscono che le fibre alimentari, il pesce azzurro e una dieta Med sono protettive contro la DR, mentre un apporto calorico più elevato era associato a un maggior rischio di DR. Inoltre, viene definito protettivo l'uso di nutraceutici come curcumina, resveratolo e carotenoidi. Questi risultati possono consentire al personale sanitario di formulare raccomandazioni dietetiche basate sull'evidenza quando consigliano pazienti con diabete a rischio di DR. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi prospettici e modelli sperimentali per districare gli effetti di altri componenti dietetici chiave sulla DR, come antiossidanti, acidi grassi, proteine, alcol e bevande popolari, al fine di informare meglio le linee guida cliniche.

BIBLIOGRAFIA

1. NG Congdon, DS Friedman, T Lietman. "Important causes of virtual impairment in the world today." *JAMA*, 290 (2003), pp. 2057-2060
2. TA Ciulla et al., "Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies." *Diabetes Care* 2003 Sep;26(9):2653-64. doi: 10.2337/diacare.26.9.2653.
3. DS Fong et al., "Diabetic retinopathy." *Diabetes Care* 2004 Oct;27(10):2540-53. doi: 10.2337/diacare.27.10.2540.
4. DA Antonetti et al., "Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease." *Diabetes*, 55 (2006), pp.240-2411
5. Q Mohamed et al., "Management of diabetic retinopathy: a systematic review." *JAMA*, 298 (2007), pp. 902-916
6. NH White et al., "Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial." *Arch Ophthalmol*, 126 (2008), pp. 1707-1715
7. NH White et al., "Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes mellitus on 10-years progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents." *Diabetes*, 59 (2010), pp. 1244-1253
8. RR Holman et al., "Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes." *N Engl J Med*, 359 (2008), pp. 1565-1576
9. N Chaturvedi et al., "Effect of Lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes." *The EUCLID Study Group. Lancet*, 351 (1998), pp. 28-31
10. TJ Lyons et al., "Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort." *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45 (2004), pp. 910-918
11. Close N Cheung, TV Wong. "Fenofibrate and diabetic retinopathy." *Lancet*, 371 (2008), pp. 721-722
12. "Microbiota-Dependent Activation of an Autoreactive T Cell Receptor Provokes Autoimmunity in an Immunologically Privileged Site." Horai R, Zárate-Bladés CR, Dillenburg-Pilla P. *Immunity* 2015 Aug 18;43(2):343-53. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.014.
13. Rowan S., Taylor A. "The Role of Microbiota in Retinal Disease." *Adv Exp Med Biol* 2018;1074:429-435. doi: 10.1007/978-3-319-75402-4_53.
14. Allin KH, Nielsen T, Pedersen O. "Mechanisms in endocrinology: gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus." *Eur J Endocrinol* 172 (2015): R167-R177
15. Lopez JMS et al., "Understanding preferences for type 2 diabetes mellitus self-management support through a patient-centered approach: a 2-phase mixed-methods study" *BMC Endocrine Disorders*. 2016;16. (1):41. doi: 10.1186/s12902-016-0122-x.
16. Franz MJ, Wylie-Rosett J., "The 2006 American Diabetes Association nutrition recommendations and interventions for the prevention and treatment of diabetes." *Diabetes Spectrum* 2007 Jan; 20(1): 49-52. <https://doi.org/10.2337/diaspect.20.1.49>
17. Ecosse L Lamoureux et al., "Differential Association of Generalized and Abdominal Obesity With Diabetic Retinopathy in Asian Patients With Type 2 Diabetes." *JAMA Ophthalmol* 2016 Mar;134(3):251-7. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.5103.
18. Katsiki N. et al., "Obesity, Metabolic Syndrome and the Risk of Microvascular Complications in Patients with Diabetes mellitus." *Curr Pharm Des* 2019;25(18):2051-2059. doi: 10.2174/1381612825666190708192134.
19. Chapman NA, Jacobs RJ, Braakhuis AJ., "Role of diet and food intake in age-related macular degeneration: a systematic review." *Clin Exp Ophthalmol* 2019 Jan;47(1):106-127. doi: 10.1111/ceo.13343. Epub 2018 Jul 10.
20. Suzuki Y et al., "Elevation of the vitreous body concentrations of oxidative stress-responsive apoptosis-inducing protein (ORAIP) in proliferative diabetic retinopathy." *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Jul;257(7):1519-1525. doi: 10.1007/s00417-019-04343-w. Epub 2019 May 6
21. Lin S et al., "Addressing risk factors, screening, and preventative treatment for diabetic retinopathy in developing countries: a review." *Clin Exp Ophthalmol* 2016 May;44(4):300-20. doi: 10.1111/ceo.12745. Epub 2016 May 1.
22. Courtney Dow et al., "Dietary intake and diabetic retinopathy: A systematic review" *Eur J Epidemiol* 2018 Feb;33(2):141-156. doi: 10.1007/s10654-017-0338-8. Epub 2017 Dec 4.
23. Oh DY et al., "GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects." *Cell* 2010 Sep 3;142(5):687-98. doi: 10.1016/j.cell.2010.07.041.
24. Shen JH et al., "Effect of a α -linoleic acid on streptozotocin-induced diabetic retinopathy indices in vivo." *Arch Med Res* 2013; 44:514-520.
25. Hadjighassem M et al., "Oral consumption of α -linoleic acid increases serum BDNF levels in healthy adult humans." *Nutr J*. 2015 Feb 26;14:20. doi: 10.1186/s12937-015-0012-5.
26. Kubota T et al., "Eicosapentaenoic acid is converted via ω -3 epoxygenation to the anti-inflammatory metabolite 12-hydroxy-17,18- epoxyeucisatetraenoic acid." *FASEB J* 2014; 28:586-593.
27. Koto T et al., "Eicosapentaenoic acid is anti-inflammatory in preventing choroidal neovascularization in mice." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007 48: 4328-4334.
28. Stephenson JA et al., "The multifaceted effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the hallmarks of cancer." *J Lipids* 2013; 2013: 261247.
29. Chen W et al., "Anti-inflammatory effect of docosahexaenoic acid on cytokine-induced adhesion molecule expression in human retinal vascular endothelial cells." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:4342-4347.
30. Al-Shabrawey et al., "Inhibition of NAD(P)H oxidase activity blocks vascular endothelial growth factor overexpression and neovascularization during ischemic retinopathy." *Am J Pathol* 2005; 167:599-607.
31. Wotherspoon F. et al., "Cummings M.H. Plasma homocysteine, oxidative stress and endothelial function in patients with Type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria." *Diabet Med* 2006;23:1350-1356. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01980.x.
32. Kontoangelos K et al., "Homocysteine, cortisol, diabetes mellitus, and psychopathology." *Diabetes Res*. 2015; 2015:354923. doi:10.1155/2015/354923.
33. Ao et al., "High prevalence of vitamin B12 insufficiency in patients with Crohn's disease." *Clin Nutr* 2017; 26(6):1076-1081.
34. Diederer RM et al., "Increased glutamate levels in the vitreous

- of patients with retinal detachment." *Exp Eye Res.* 2006 Jul; 83(1):45-50.
35. Lipton SA et al., "Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor." *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997 May 27;94(11):5923-8.
 36. Ganapathy PS et al., "The role of N-methyl-D-aspartate receptor, activation in homocysteine-induced death of retinal ganglion cells." *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul 25;52(8):5515-24.
 37. Li Y et al., "Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic reticulum stress in adipose tissue." *Biol Chem.* 2013 Apr 5;288(14):9583-92.
 38. Weiss N et al., "Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function." *Curr Drug Metab.* 2005 Feb;6(1):27-36.
 39. Dehghan M et al., "Is plasma vitamin C an appropriate biomarker of vitamin C intake? A systematic review and meta-analysis." *Nutr J.* 2007;6:41.
 40. Mayne ST., "Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research". *J Nutr.* 2003 Mar;133 Suppl 3:933S-940S. doi: 10.1093/jn/133.3.933S.
 41. Milatovic D. "Oxidative Stress and Excitotoxicity: Antioxidants from Nutraceuticals." Amsterdam, The Netherlands:2016; pp.401-413.
 42. Aggarwal BB et al., "Molecular targets of nutraceuticals derived from dietary spices; potential role in suppression of inflammation and tumorigenesis". *Exp Biol Med (Maywood).* 2009 Aug; 234(8):825-49.
 43. Wang LL et al., "Curcumin, a potential therapeutic candidate for retinal diseases." *Mol Nutr Food Res* 2013 Sep; 57(9):1557-68.
 44. Peddada KV et al., "Therapeutic potential of curcumin in major retinal pathologies." *Int Ophthalmol.* 2019 Mar; 39(3):725-734.
 45. Premanand C et al., "Effect of curcumin on proliferation of human retinal endothelial cells under vitro conditions". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 May; 47(5):2179-84.
 46. Fan Wet al., "Glutamate-induced NFkappaB activation in the retina." *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 Feb; 50(2):917-25.
 47. Soufi FG et al., "Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress-nuclear factor B-apoptosis pathway." *Pharmacol Rep.* 2021;64(6):1505-14.
 48. Al-Hussaini et al., "Effects of trans-resveratrol on type 1 diabetes-induced inhibition of retinoic acid metabolism pathway in retinal pigment epithelium of Dark Agouti rats." *Eur J Pharmacol.* 2018 Sep 5; 834:142-151.
 49. Bone RA et al., "Stereochemistry of the human macular carotenoids." *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993 May; 34(6):2033-40.
 50. Neelam K et al. "Putative protective role of lutein and zeaxanthin in diabetic retinopathy." *Br J Ophthalmol.* 2017 May; 101(5):551-558.
 51. Jia YP et al., "The Pharmacological Effects of Lutein and Zeaxanthin on Visual Disorders and Cognition Diseases." *Molecules.* 2017 Apr 20; 22(4).
 52. Sasaki M et al., "Biological role of lutein in the light-induced retinal degeneration." *Nutr Biochem.* 2012 May; 23(5):423-9.
 53. Josè Bagur M et al., "Saffron: An Old Medical Plant and a Potential Novel Functional Food." *Molecules.* 2017 Dec 23; 23(1).
 54. Yamauchi M et al., "Crocin prevents retinal degeneration induced by oxidative and endoplasmic reticulum stresses via inhibition of caspase activity." *Eur J Pharmacol.* 2011;650(1):110-9.
 55. Yang X et al., "Crocin Inhibits Oxidative Stress and Pro-inflammatory Response of Microglial Cells Associated with Diabetic Retinopathy Through the Activation of PI3K/Akt Signaling Pathway." *J Mol Neurosci* 2017; 61(4):581-589.
 56. Dongare S et al., "Zingiber officinale attenuates retinal microvascular changes in diabetic rats via anti-inflammatory and antiangiogenic mechanisms" *Mol Vis.* 2016; 22:599-609.
 57. Hong TY et al., "The ethanol extract of Zingiber zerumbet rhizomes mitigates vascular lesions in the diabetic retina." *Vascul Pharmacol.* 2016 Jan; 76:18-27.
 58. Jian W et al., "A combination of the main constituents of Fufang Xueshuantong Capsules shows protective effects against streptozotocin-induced retinal lesions in rats." *J Ethnopharmacol.* 2016;182:50-6.

Sintomi delle basse vie urinarie maschili e iperplasia prostatica benigna: opzioni fitoterapiche

Lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: phytotherapeutic options

Massimiliano Presutti

Dipartimento di Urologia, A.U.O. Careggi, Università di Firenze

Abstract

*Benign prostatic enlargement (BPE) is a common disease among men over 50 years old and it frequently causes the occurrence of lower urinary tract symptoms (LUTS). Traditionally, its treatment consists of a medical approach and in some cases of a surgical approach. In recent years though, the nutraceutical industry developed greatly and nowadays several compounds (such as *Serenoa repens*) can be used by urologists for the treatment of these disorders whether as an alternative or as an addition to the classic drugs.*

Key words: *Benign prostatic enlargement (BPE), Lower urinary tract symptoms (LUTS), phytotherapy, *Serenoa repens**

Abstract

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una patologia che colpisce la maggior parte degli uomini a partire dai 50 anni di età ed è una delle cause più frequenti di comparsa dei sintomi delle basse vie urinarie (LUTS). Le strategie per il suo trattamento prevedono tradizionalmente un approccio farmacologico ed eventualmente uno chirurgico. Negli ultimi anni però si sono espansi in maniera considerevole lo studio e l'utilizzo dei fitoterapici (come

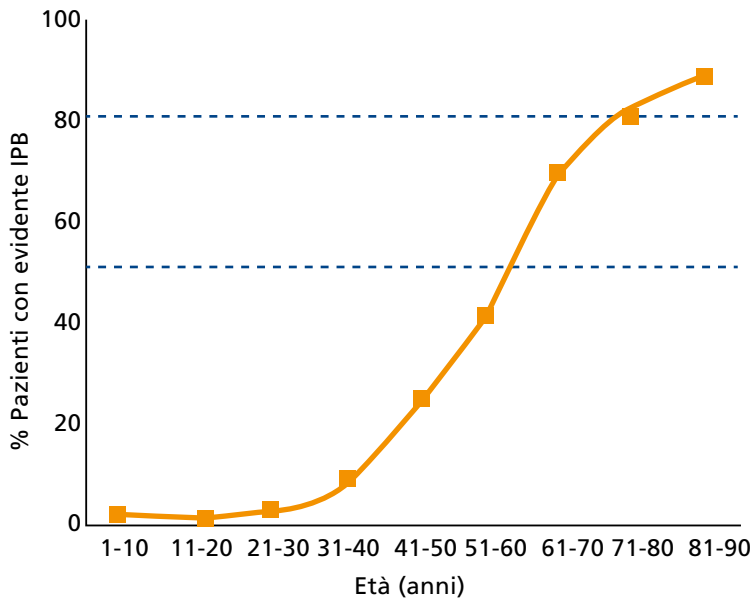
la *Serenoa repens*), che rappresentano ad oggi una soluzione alternativa o addizionale nelle mani dell'urologo per la cura di questi disturbi.

Parole chiave: Iperplasia prostatica benigna (IPB), sintomi delle basse vie urinarie (LUTS), fitoterapici, *Serenoa repens*

Introduzione

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una patologia urologica molto diffusa negli uomini, che si manifesta generalmente dopo la quinta decade di vita con una prevalenza del 50-75% sopra i 50 anni e di circa il 80% dopo i 70 anni (1) (Figura 1). Ha un'eziologia multifattoriale e i suoi fattori di rischio rimangono ancora indeterminati, sebbene sia ampiamente riconosciuto che l'età avanzata e la presenza di androgeni circolanti rappresentino elementi essenziali per il suo sviluppo. La prostata è infatti un organo androgeno-dipendente la cui crescita è influenzata dalla presenza di tali ormoni: il diidrotestosterone (DHT), derivato dal testosterone libero tramite l'azione dell'enzima 5 α -reduttasi, rappresenta il principale metabolita attivo nella crescita della ghiandola prostatica. Si suppone pertanto che uno squilibrio di questi fattori sia responsabile della eziopatogenesi dell'IPB,

Prevalenza IPB



Modificato da: Berry SJ et al. J Urol 1984;132:474

Fig. 1

LUTS

Di svuotamento (ostruttivi)	Di riempimento (irritativi)
<ul style="list-style-type: none"> • Mitto ipovalido • Esitazione minzionale • Svuotamento incompleto • Minzione prolungata • Mitto intermittente • Sgocciolamento terminale 	<ul style="list-style-type: none"> • Pollachiuria • Nicturia • Urgenza minzionale • Incontinenza da urgenza • Stranguria • Tenesmo vescicale

Tab. 1

unitamente all'aumentare dell'età ed ai conseguenti fenomeni infiammatori che si avviano all'interno della ghiandola.

Nell'IPB si riconosce a livello cellulare l'instaurarsi dei due processi di iperplasia ed ipertrofia, che determinano l'aumento del volume della prostata ed i conseguenti sintomi clinici associati; l'incremento dimensionale infatti genera sia un'ostruzione meccanica al deflusso di urina attraverso l'uretra sia un'ostruzione dinamica, dovuta ad un aumento della tensione della muscolatura liscia prostatica i cui recettori α -adrenergici, regolati dal sistema nervoso autonomo ortosimpatico, diventano più densi e sensibili.

Questa patologia è caratterizzata da uno stadio preclinico (asintomatico) ed uno stadio clinico (sintomatico): la comparsa dei sintomi delle basse vie urinarie (LUTS) può richiedere diversi anni ed è determinata dal progressivo aumento volumetrico prostatico, sebbene non sia necessariamente associata ad esso. Infatti frequentemente l'entità dei sintomi non si correla alle dimensioni della prostata ed al grado di ostruzione. I LUTS sono distinti in ostruttivi (o di svuotamento: mitto ipovalido, esitazione minzionale, minzione prolungata, mitto intermittente, gocciolamento postminzionale, svuotamento incompleto) ed irritativi (o di riempimento: pollachiuria, nicturia, urgenza minzionale, stranguria, tenesmo vescicale, incontinenza da urgenza) (2-3) (Tabella 1).

La diagnosi è effettuata attraverso l'anamnesi, l'esame obiettivo, l'esplorazione rettale (che permette di quantificare palpatariamente le dimensioni approssimative della prostata), il dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) sierico che risulta spesso aumentato, l'ecografia sovrapubica o transrettale e l'uroflussometria (che dimostra l'alterazione dei flussi urinari).

In questo contesto si inseriscono i farmaci utilizzati nel trattamento di questa patologia. Quelli indubbiamente più sfruttati

sono gli alfa-litici (silodosina, tamsulosina, alfuzosina ecc) che, tramite il blocco dei recettori α -adrenergici, riducono soprattutto l'ostruzione dinamica al flusso urinario; sono da considerarsi pertanto farmaci "sintomatici" in quanto non impattano direttamente sul volume della ghiandola prostatica. Sono normalmente ben tollerati, tuttavia non sono esenti da possibili effetti avversi quali ipotensione ortostatica, cefalea, eiaculazione retrograda, vertigini ed astenia. Un'altra categoria di molecole ampiamente studiata ed utilizzata sono gli inibitori della 5 α -reduttasi (5-ARI: finasteride e dutasteride), che invece determinano una riduzione dell'ostruzione meccanica grazie ad una diminuzione delle dimensioni della prostata. Però anche queste molecole possono provocare in una piccola percentuale di pazienti effetti indesiderati, in particolare a carico della sfera sessuale come calo della libido, ipo-/aneiaculazione e disfunzione erettile. Infine recentemente sono stati approvati anche gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5-I) per il trattamento dei LUTS maschili secondari a IPB grazie alla riduzione del tono del muscolo liscio a livello del detrusore e dell'uretra prostatica e grazie alla maggiore perfusione di questi tessuti.

Anche la nutraceutica gioca un ruolo importante nel trattamento dei LUTS associati all'IPB e ad altre condizioni patologiche quali le prostatiti e la sindrome del dolore pelvico cronico. I fitoterapici maggiormente studiati ed utilizzati sono gli estratti di *Serenoa repens* (SR), *Pygeum africanum* e *Urtica dioica* che, grazie alla loro azione anti-androgenica, anti-proliferativa e anti-infiammatoria, risultano molto utili nel lenire i sintomi derivati dall'ingrossamento della ghiandola prostatica. Rispetto ai farmaci tradizionali sono caratterizzati da minori ef-

fetti avversi, quindi sono generalmente ben tollerati dai pazienti e sono adatti a terapie di lunga durata.

Attualmente le linee guida dell'Associazione europea di Urologia (European Association of Urology, EAU), che rappresentano ad oggi il principale punto di riferimento per le patologie in ambito urologico, non offrono chiare raccomandazioni sull'utilizzo dei fitoterapici nel trattamento dei LUTS legati all'IPB (4); tuttavia nella pratica clinica frequentemente l'urologo si imbatte in situazioni in cui l'uso di questi estratti può essere preso in considerazione.

Durante la storia naturale di questa patologia infatti, diverse sono le "tappe" in cui risulta possibile prescrivere l'assunzione di fitoterapici (Figura 2). Un primo approccio è proponibile nel caso di pazienti con diagnosi documentata di IPB (tramite esplorazione rettale, dosaggio del PSA totale sierico ed ecografia sovrapubica/transrettale), ma ancora asintomatici o paucisintomatici: sebbene la letteratura sia carente di studi a tal proposito, l'esperienza del medico unita ai riscontri forniti dai pazienti stessi può portare alla prescrizione della SR (o altri composti) in questi casi allo scopo di ritardare la comparsa di sintomi clinici rilevanti. Infatti l'aumento volumetrico prostatico non rappresenta di per sé un'indicazione al trattamento con farmaci classici e anche nel caso di lieve sintomatologia si preferisce solitamente seguire un atteggiamento di *watchful waiting*, cioè monitorare il paziente senza eseguire alcuna terapia medica. Un altro scenario è il soggetto con LUTS secondari ad IPB che non ha ancora ricevuto alcun trattamento e per il quale i fitoterapici rappresentano quindi la prima linea di terapia: diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della *Serenoa repens* in termini di miglioramento della

Possibili applicazioni dei fitoterapici nell'IPB

Paziente
con IPB asintomatico/
paucisintomatico



Paziente
con LUTS senza
terapia medica



Paziente
con LUTS in
terapia medica

Fig. 2

sintomatologia e miglioramento dei parametri uroflussimetrici quando paragonata al placebo (5-11) e non sono state trovate differenze significative tra gli effetti della SR e quelli di farmaci convenzionali come gli alfalitici, i 5-ARI e PDE5-I in questa categoria di pazienti (5-6, 11-14).

È pur vero però che questi risultati non sono univoci, infatti altri autori li confutano asserendo che non vi sia un miglioramento clinico significativo rispetto al placebo ed agli alfalitici, specialmente nel breve periodo (15). Dunque la prescrizione dei fitoterapici in questi pazienti dovrebbe essere sempre valutata caso per caso in base alla loro efficacia clinica rilevata dall'urologo durante le visite di controllo a distanza di alcuni mesi. Questi composti potrebbero quindi essere scelti in pazienti che vogliono preservare l'ejaculazione, che necessitano di miglioramenti clinici limitati e su un periodo di tempo prolungato.

La SR trova impiego anche in combinazione con altri fitoterapici (come il selenio ed il licopene) e con gli altri farmaci. In entrambi i casi sono stati osservati risultati clinici e uroflussimetrici in cui sembrerebbe essere più efficace rispetto alla monoterapia con alfalitici (5, 16-18): questa è una situazione in cui il paziente potrebbe beneficiare dell'aggiunta del fitoterapico in quanto esso potrebbe, riducendo i sintomi e migliorando i parametri

uroflussimetrici, aumentare la sua qualità della vita e ritardare l'eventuale rischio di essere sottoposto ad intervento chirurgico (considerando anche la parziale perdita di efficacia degli alfalitici dopo molti anni di utilizzo).

I composti fitoterapici sono inoltre particolarmente indicati nei casi in cui il paziente soffra di intolleranza ai principi attivi dei farmaci tradizionali e nei casi in cui lamenti i tipici effetti collaterali di questi ultimi come disturbi dell'ejaculazione, ipotensione, calo della libido, cefalea. Non di rado infatti l'IPB colpisce pazienti ancora sessualmente attivi i quali tollerano malvolentieri delle disfunzioni a livello della sfera sessuale.

Comunque è sempre necessario tenere presente che l'effetto biologico e clinico della SR varia in maniera significativa a seconda del metodo di estrazione del principio attivo dalla pianta di origine (19): i risultati di un prodotto non possono pertanto essere equiparati a quelli di un altro e l'efficacia di uno specifico composto deve essere valutata clinicamente dal medico sulla base delle risposte del singolo paziente.

In conclusione l'utilizzo della SR e degli altri fitoterapici nel trattamento dei LUTS associati ad IPB trova un razionale come alternativa o come aggiunta ai farmaci tradizionali, soprattutto nell'ottica di una terapia a lungo termine e nei pazienti che vogliono evitare i possibili effetti avversi dei classici medicinali.

BIBLIOGRAFIA

1. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates. *Urol Clin North Am.* 2016 Aug;43(3):289-97. doi: 10.1016/j.ucl.2016.04.001. Review. PubMed PMID: 27476122.
2. Abrams, P., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*, 2002. 21: 167.
3. Kupelian, V., et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Arch Intern Med*, 2006. 166: 2381.
4. https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#note_219
5. Cicero AFG, Allkanjari O, Busetto GM, et al. Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl.* 2019 Oct 2;91(3). doi: 10.4081/aiua.2019.3.139. Review. PubMed PMID: 31577095.
6. Vela-Navarrete R, Alcaraz A, Rodríguez-Antolín A, et al. Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU Int.* 2018 Dec;122(6):1049-1065. doi: 10.1111/bju.14362. Epub 2018 Jun 6. PubMed PMID: 29694707.
7. Lopatkin NA, Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. Results of a multicenter trial of *Serenoa repens* extract in patients with chronic abacterial prostatitis. *Urologiia.* 2007 Sep-Oct;(5):3-7. Russian. PubMed PMID: 18257155.
8. Giulianelli R, Pecoraro S, Sepe G, 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 Jun;84(2):94-8. PubMed PMID: 22908779.
9. Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, et al. Long-term efficacy of *Serenoa repens* treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int.* 2011;86(3):284-9. doi: 10.1159/000322645. Epub 2011 Feb 8. PubMed PMID: 21304222.
10. Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, et al. Randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology*. 2001 Dec;58(6):960-4; discussion 964-5. PubMed PMID: 11744467.
11. Novara G, Giannarini G, Alcaraz A, et al. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus* 2016 Dec;2(5):553-561. doi: 10.1016/j.euf.2016.04.002. Epub 2016 Apr 23.
 12. Ye Z, Huang J, Zhou 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 Jul;129:172-179. doi: 10.1016/j.urology.2019.02.030. Epub 2019 Mar 14. PubMed PMID: 30880074.
 13. Debruyne F, Koch G, Boyle P, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol*. 2002 May;41(5):497-506; discussion 506-7. PubMed PMID: 12074791.
 14. Morgia G, Vespasiani G, Pareo RM, et al. *Serenoa repens* + selenium + lycopene vs tadalafil 5 mg for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction: a Phase IV, non-inferiority, open-label, clinical study (SPRITE study). *BJU Int* 2018 Aug;122(2):317-325. doi: 10.1111/bju.14209. Epub 2018 Apr 16.
 15. Russo GI, Scandura C, Di Mauro M, et al. Clinical Efficacy of *Serenoa Repens* Versus Placebo Versus Alpha-blockers for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms/Benign Prostatic Enlargement: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Placebo-controlled Clinical Trials. *Eur Urol Focus* 2020 Jan 15;S2405-4569(20)30018-3. doi: 10.1016/j.euf.2020.01.002.
 16. Alcaraz A, Carballido-Rodríguez J, Unda-Urzaiz M, et al. Quality of life in patients with lower urinary tract symptoms associated with BPH: change over time in real-life practice according to treatment--the QUALIPROST study. *Int Urol Nephrol*. 2016 May;48(5):645-56. doi: 10.1007/s11255-015-1206-7. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 26810324; PubMed Central PMCID: PMC4839045.
 17. Morgia G, Russo GI, Voce S, et al. *Serenoa repens*, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). *Prostate*. 2014 Nov;74(15):1471-80. doi: 10.1002/pros.22866. Epub 2014 Aug 23. PubMed PMID: 25154739.
 18. Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, et al. Clinically Meaningful Improvements in LUTS/BPH Severity in Men Treated with Silodosin Plus Hexanic Extract of *Serenoa Repens* or Silodosin Alone. *Sci Rep*. 2017 Nov 9;7(1):15179. doi: 10.1038/s41598-017-15435-0. PubMed PMID: 29123161; PubMed Central PMCID: PMC5680270.
 19. Habib, F.K., et al. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004. 7: 195.

Evidenze cliniche di efficacia dei nutraceutici su patologie del cavo orale

Clinical evidence of efficacy of some nutraceuticals in the oral diseases management

Alessandro Colletti¹, Arrigo Cicero²

¹ Società Italiana di Nutraceutica (SINut); Società Italiana di Formulatori in Nutraceutica (SIFNut); Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

² Società Italiana di Nutraceutica (SINut); Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna

Abstract

With population aging and qualitative worsening of life-style and dietary habits, we are recording an increase of parodontal diseases, often associated with an increased incidence of systemic diseases such as cardiovascular and gastrointestinal ones. In this context, a growing evidence is suggesting that some nutraceuticals could play a relevant role in maintaining or improving oral health. Among other, of particular interest are Coenzyme Q10, green tea, curcumin and some probiotic strains.

Keywords

Nutraceuticals; Mouth; Prevention; Oral care.

Abstract

Con l'invecchiare della popolazione e lo scadimento qualitativo delle abitudini alimentari si assiste ad un aumento delle patologie parodontali, a loro volta associate all'incidenza patologie sistemiche come le patologie cardiovascolari ed alcune malattie gastroenterologiche.

In questo contesto, le evidenze a oggi disponibili suggeriscono come alcuni nutraceutici possano giocare un ruolo chiave nel mantenimento o nel ripristino della salute orale. Fra gli altri, il coenzima Q10, il tè verde, la curcuma ed alcuni ceppi probiotici sembrano essere di particolare interesse.

Parole chiave

Nutraceutici; Cavo orale; Prevenzione; Cura orale.

Introduzione

Con l'invecchiare della popolazione e lo scadimento qualitativo delle abitudini alimentari si assiste ad un aumento delle patologie parodontali, a loro volta associate all'incidenza patologie sistemiche come le patologie cardiovascolari ed alcune malattie gastroenterologiche. In questo contesto vi è un interesse crescente circa le possibili proprietà preventive e/o curative di sostanze naturali di origine alimentari o vegetali (1).

L'obiettivo di questa review è di costruire una raccolta di letteratura in questo ambito di ricerca.

Bromelina

La bromelina è una complessa miscela di enzimi proteolitici derivati dall'ananas (*Ananas comosus*) caratterizzata da notevoli attività terapeutiche verosimilmente legate alle proprietà biochimiche e farmacologiche del principale enzima presente, una glicoproteina, a cui si aggiungono materiali insolubili come minerali, pigmenti colorati, inibitori della proteasi, acidi organici e solventi organici. Ad oggi, otto componenti proteoliticamente attive sono state isolate dalla bromelina. Le proteinasi sono considerate la frazione più attiva, che comprende circa il 2% delle proteine totali. La bromelina esercita la sua attività su un intervallo di pH compreso tra 4,5 e 9,5; viene assorbita nell'intestino umano e rimane biologicamente attiva con un'emivita di ~6-9 h. È possibile isolare e purificare la bromelina usando vari metodi tra cui la centrifugazione, l'ultrafiltrazione e la liofilizzazione.

La composizione della bromelina varia in base al metodo di purificazione e alla fonte; la bromelina del gambo contiene elevate quantità di contenuto di proteasi rispetto alla bromelina derivata da altre parti del frutto. È stato dimostrato che la maggior parte dell'attività benefiche della bromelina potrebbero non essere dovute alla singola frazione proteolitica bensì all'intero complesso (2). Le principali attività esercitate dalla bromelina comprendono l'inibizione dell'aggregazione piastrinica, l'azione anti-infiammatoria, analgesica ed antiedemigena ed infine è un potenziale antibatterico e antifungino. Gli effetti anti-infiammatori sembrano essere legati all'inattivazione della bradichinina nei tessuti infiammati che determina la riduzione dei livelli di prostaglandina E2 (PGE2) e di sostanza P. Inoltre, la bromelina sembra svolgere un ruolo importante come attivatore del plasminogeno che porta alla riduzione dei livelli di plasmina sierica e ad un aumento della permeabilità vascolare, che consente all'edema di rientrare nei vasi e risolvere la stasi. In aggiunta, la bromelina ha mostrato di modulare le molecole di adesione superficiali a livello dell'endotelio responsabili dell'attivazione della cascata infiammatoria. Uno dei campi di utilizzo della bromelina riguarda la fase postoperatoria inerente alla rimozione dei terzi molari, una delle procedure più frequenti nella chirurgia orale, ma comunemente associata a dolore postoperatorio, gonfiore e trisma.

Si ritiene che queste complicazioni derivino dalla risposta infiammatoria che è una conseguenza diretta ed immediata della procedura chirurgica e può portare a disagio per il paziente e influire negativamente sulla qualità della sua vita. La bromelina è stata indicata come potenziale alternativa al trattamento convenzionale con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), comunemente usati nella gestione degli esiti a breve termine dopo la chirurgia molare. Ed è proprio in seguito al rischio di effetti avversi eventi con FANS tradizionali che negli anni 2000 sono iniziati gli studi riguardanti opzioni terapeutiche alternative. In una recente meta-analisi di studi clinici controllati, è stata valutata l'efficacia della bromelina nel ridurre le complicanze infiammatorie postoperatorie e i suoi effetti sulla qualità della vita nei pazienti sottoposti a chirurgia molare. I risultati hanno evidenziato come la bromelina abbia un effetto nel ridurre il dolore durante le prime 24 ore e i 7 giorni successivi all'intervento chirurgico determinando una riduzione del numero medio di farmaci richiesti per paziente.

La bromelina ha un effetto positivo anche in termini

di qualità della vita (alimentazione, aspetto fisico, isolamento sociale e qualità del sonno) durante la prima settimana postoperatoria (3).

La bromelina è considerata come non tossica e può essere utilizzata a dosi giornaliere da 200 a 2000 mg, anche per periodi di tempo prolungati. Le principali controindicazioni riguardano la gravidanza e l'allattamento (no studi disponibili), storie di sanguinamenti o disturbi della coagulazione, asma, gravi epatopatie o nefropatie.

La bromelina potrebbe aumentare l'assorbimento di alcuni farmaci, soprattutto degli antibiotici.

La forza o il livello di attività della bromelina viene solitamente misurato in GDU (unità di digestione della gelatina) per grammo. A parità di dosaggio di bromelina, utilizzando bromeline con GDU alte, l'effetto terapeutico sarà maggiore. La bromelina dovrebbe essere assunta a digiuno, in forma gastroprotetta (4).

In conclusione, le prove attualmente disponibili suggeriscono che la bromelina ha un effetto benefico nel ridurre il dolore e ha un impatto positivo sulla qualità della vita del paziente dopo interventi di chirurgia molare.

Curcumina

La curcumina è il principale composto fenolico presente nella curcuma (*Curcuma longa*), costituente circa il 2-5% in peso. Altre molecole polifenoliche appartenenti alla classe dei curcuminoidi sono la demetossicurcumina e la bisdemetossicurcumina. La curcumina presenta attività antinfiammatorie, antiossidanti, anticarcinogene, antidiabetiche, antivirali e antimicrobiche. Essa modula la risposta infiammatoria prevalentemente down-regolando l'attività della cicloossigenasi-2 (COX-2), della lipossigenasi e degli enzimi inducibili (ossido nitrico sintasi) e inibisce la produzione di citochine infiammatorie. Il suo potenziale ruolo nella gestione della parodontite è stato riportato solo di recente.

Il lipopolisaccaride (LPS) derivato da *P. gingivalis* è un importante stimolo infiammatorio e innesco della risposta immunitaria dell'ospite; induce i macrofagi e i monociti a produrre citochine pro-infiammatorie (IL-1 β e TNF- α), che possono attivare cascate infiammatorie con conseguente distruzione del tessuto parodontale. Gli studi in vitro hanno dimostrato che la curcumina può inibire l'espressione indotta da LPS di *P. gingivalis* in modo dose-dipendente.

LPS può anche stimolare il rilascio di COX-2 dai monociti, fibroblasti gengivali e osteoblasti. Diversi studi hanno riferito della capacità della curcumina di attenuare la sin-

tesi di COX-2 indotta da LPS di *P. gingivalis* attraverso la soppressione della via NF- κ B nei fibroblasti gengivali, suggerendo il potenziale di questa molecola nel ritardare il processo patologico della parodontite nelle sue fasi iniziali. Inoltre, la curcumina sembra possedere un'azione inibitoria sulla crescita planctonica di diversi patogeni parodontali, tra cui *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* e *P. gingivalis*. La curcumina ha ridotto significativamente l'attività metabolica di più specie batteriche nel biofilm, compresi i patogeni parodontali.

La curcumina somministrata in combinazione con il ridimensionamento e la piattatura delle radici ha effetti sinergici positivi sugli esiti del trattamento della parodontite ed è stata impiegata in diverse forme come soluzione, gel e collutorio. *Bhatia et al.* (2014) hanno trattato 25 pazienti con parodontite cronica con tasche parodontali di almeno 5 mm di profondità. Il gruppo test ha ricevuto ridimensionamento e piattatura delle radici insieme all'applicazione intrapocket di un gel contenente l'1% di curcumina al basale e ad intervalli di 1, 3 e 6 mesi. Il gruppo controllo ha ricevuto solo il ridimensionamento e la piattatura delle radici. Alla fine dello studio, ci sono stati miglioramenti significativi nei parametri clinici della parodontite, inclusa la riduzione della profondità della tasca e del sanguinamento, e un aumento dei livelli di attacco clinico in entrambi i gruppi, ma con un miglioramento più pronunciato nel gruppo del test.

Per quanto riguarda i parametri microbiologici, la curcumina ha ridotto significativamente i livelli di *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* e *Capnocytophaga sp.* al termine del periodo di osservazione di sei mesi (5).

In uno studio clinico di 30 pazienti che ha confrontato l'1% di gel di curcumina e lo 0,1% di applicazione di gel di clorexidina dopo ridimensionamento e piattatura delle radici, in entrambi i gruppi è stato riportato un significativo miglioramento dei parametri clinici e una riduzione delle unità formanti colonie. Tuttavia, nel gruppo curcumina è stata osservata una riduzione più significativa in aggiunta ad un miglior profilo di tollerabilità (6).

In uno studio clinico randomizzato e controllato la somministrazione di un collutorio contenente curcumina (soluzione al 20%), per 21 giorni, in 30 pazienti con gengivite cronica a seguito di ridimensionamento e piattatura delle radici ha portato ad una significativa riduzione dell'infiammazione gengivale in comparazione al gruppo placebo. In un altro studio, l'irrigazione subgengivale con una soluzione di curcumina all'1%, ripetuta 3 volte

in 21 giorni, dopo ridimensionamento e piattatura delle radici in 23 pazienti con parodontite cronica e tasche di 5 mm di profondità ha portato ad un miglioramento dei parametri clinici e microbiologici senza differenze statisticamente significative rispetto al gruppo controllo (clorexidina 0,2%) (7). Lo stesso autore, in un secondo studio ha tuttavia evidenziato, come la clorexidina allo 0,2% sia superiore rispetto alla curcumina posta a livello subgengivale con spugna riassorbibile nonostante quest'ultima abbia migliorato entrambi i parametri clinici e microbiologici (8).

Uno dei limiti più rilevanti nell'utilizzo di curcumina risulta essere la scarsa solubilità in acqua, in aggiunta ad una bassa biodisponibilità per via dello scarso assorbimento intestinale e del rapido metabolismo da parte del fegato (curcumina glucoronidata e solfato). A tal proposito, sono necessarie ulteriori ricerche volte a migliorare le formulazioni di curcumina e i sistemi di somministrazione (es. uso di nanoparticelle, liposomi, micelle e complessi fosfolipidi).

La somministrazione di curcumina *per os* risulta essere generalmente ben tollerata. Gli effetti collaterali più comuni dosaggio-dipendenti sono lieve diarrea o nausea. La curcumina è contrindicata in gravidanza a causa della sua capacità di indurre la contrazione uterina. La curcumina può inoltre aumentare il rischio di sanguinamento attraverso l'inibizione delle COX, bloccando il recettore GPIIb/IIIa e aumentando l'attività della prostaciclina, un inibitore dell'aggregazione. Risulta non raccomandabile di conseguenza (specie per trattamenti ciclici molto lunghi) in pazienti che assumono farmaci anticoagulanti o con disturbi emorragici preesistenti. Infine non è raccomandabile la supplementazione cronica di curcumina in pazienti con gravi anemie, per la sua attività ferro-chelante. Le principali interazioni farmacologiche della curcumina riguardano la co-assunzione con farmaci anticoagulanti e antiplastrinici, poiché sono tutti metabolizzati dall'enzima CYP3A4 a livello epatico (9).

Coenzima Q10

Il coenzima Q10 (CoQ10) è una molecola organica, che è composta da un nucleo lipofilo (benzoquinone) e una catena laterale isoprenica; fu identificato nel 1940 e isolato per la prima volta dai mitocondri del cuore di manzo nel 1957 (10). Il CoQ10 può essere sintetizzato a livello endogeno, a partire da tirosina e acetilcoenzima A; è universalmente presente nelle cellule del corpo, particolarmente concentrato nei mitocondri, sia in forma ridot-

ta (ubichinolo) che ossidata (ubichinone). Il contenuto corporeo complessivo di CoQ10 è di circa 500-1500 mg e diminuisce con l'età (11).

Il CoQ10 svolge un ruolo cruciale nella fosforilazione ossidativa come trasportatore di elettroni, e quindi nella biosintesi dell'ATP. I risultati degli studi di *Littaru, Henson e Nakamura* confermano che la malattia parodontale è frequentemente associata a carenza di CoQ10 (12,13,14).

Tuttavia, ci sono pochi studi interventistici sulla parodontite che abbiano dimostrato il beneficio terapeutico del CoQ10. La valutazione (mediante spettrofotometria a riflettanza) dell'effetto del CoQ10 sul metabolismo ossidativo nella gengiva dei pazienti con parodontite, ha suggerito che la somministrazione di CoQ10 migliora l'utilizzo dell'ossigeno nel tessuto gengivale (15).

Matsumura et al., in uno studio in doppio cieco hanno riferito che in alcuni pazienti con parodontite, l'igiene orale combinata con la terapia con CoQ10 potrebbe fornire risultati migliori e benefici a lungo termine (16).

Nello studio di *Hanioka et al.*, l'applicazione topica di CoQ10 nella tasca parodontale insieme al debridement sottogengivale ha causato miglioramenti significativi nell'indice gengivale e nel sanguinamento al sondaggio rispetto al solo debridement subgengivale (17). In un altro studio, otto pazienti sottoposti a cure di routine per la parodontite in aggiunta al trattamento orale con una forma di CoQ10 gel, hanno beneficiato di una riduzione significativa della profondità della tasca (18).

Denny et al., hanno valutato gli effetti antiossidanti ed antinfiammatori del CoQ10 in 10 volontari sani e non fumatori. Lo studio ha dimostrato riduzioni dell'emorragia gengivale dopo 28 giorni di integrazione ma nessuna variazione nel liquido crevicolare gengivale e della capacità antiossidante totale, indicando come gli effetti del CoQ10 possano essere indipendenti dalla sua attività antiossidante (19). Si può ipotizzare che la diminuzione dell'infiammazione gengivale in seguito a supplementazione con CoQ10 sia dovuta al ripristino della carenza di questa molecola ergogena e conseguentemente al ripristino dell'energia metabolica richiesta per il tessuto malato. Gli studi hanno suggerito che il CoQ10 esercita anche un'azione antinfiammatoria, tramite modulazione dell'espressione genica di NFκB (20).

In alcuni pazienti la carenza di CoQ10 nei siti gengivali infiammati può esistere indipendentemente e/o a causa della malattia parodontale. In tali pazienti, il ridimensionamento, la piallatura delle radici e l'igiene orale po-

trebbero correggere la causa microbica, ma non quella parte della carenza di CoQ10 dovuta a causa sistemica; la terapia con CoQ10 può essere inclusa nell'igiene orale per un migliore trattamento di questo tipo di malattia parodontale.

Il CoQ10 ha dimostrato un profilo di sicurezza eccellente. Non sono stati segnalati effetti avversi con un dosaggio giornaliero compreso tra 600 e 1200 mg (21).

Tè verde

I polifenoli del tè verde sono tipicamente i flavanoli, comunemente noti come catechine (22,23).

Le catechine del tè furono inizialmente isolate da *Michiyo Tsujimura* nel 1929 in Giappone e da allora quattro tipi principali di catechine sono state individuate nelle foglie di tè verde (24,25,26):

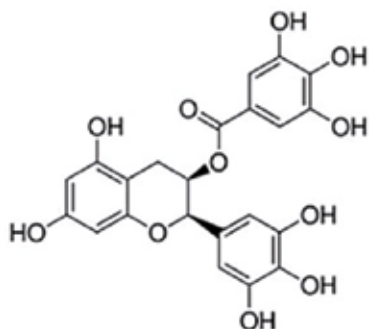
- 1) (-) - epigallocatechina-3-gallato (EGCG), che rappresenta circa il 59% delle catechine totali dalle foglie del tè verde
- 2) (-) - epigallocatechina (EGC) che rappresenta circa il 19% delle catechine totali dalle foglie del tè verde
- 3) (-) - epicatechina-3-gallato (ECG) che rappresenta circa il 14% delle catechine totali dalle foglie del tè verde
- 4) (-) - epicatechina (CE) che rappresenta circa il 6% delle catechine totali dalle foglie del tè verde

Le differenze funzionali e strutturali tra queste catechine sono attribuite al numero di gruppi ossidrilici sull'anello B (Figura 1) e alla presenza o assenza di una porzione galloilica (27). Tra queste catechine, l'EGCG è la più studiata per il suo ruolo cruciale nelle attività preventive e terapeutiche per la salute orale (28,29).

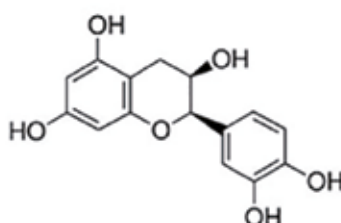
In realtà, seppur le catechine costituiscano probabilmente la componente attiva più interessante sotto il profilo della ricerca pre-clinica soprattutto, è bene sottolineare come il fitocomplesso della pianta sia estremamente eterogeneo e caratterizzato da una molteplicità di molecole che probabilmente potrebbero avere un impatto altrettanto importante per la salute orale.

Oltre alle catechine (30-42% dell'estratto secco), troviamo infatti altri fenoli come il kaempferolo, la quercetina, la muricetina (tutti e 3 flavonoli e che costituiscono il 5-10% dell'estratto secco), la teogallina, l'acido clorogenico, l'acido cumarilquinico (depsidi che costituiscono circa il 2-4% dell'estratto secco), acidi organici (acido gallico, ascorbico, quinico, folico che costituiscono l'1-5% dell'estratto secco), aminoacidi come la teanina e l'acido gamma-aminobutirrico, xantine metilate come la caffeina, la teobromina e la teofillina, minerali, vitami-

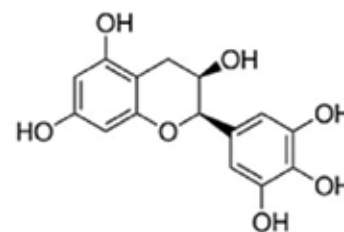
Struttura chimica delle catechine del tè verde



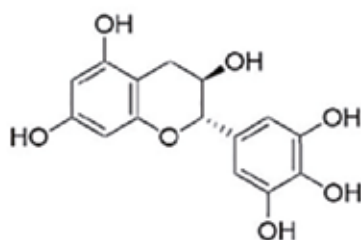
(-)-Epigallocatechina gallato



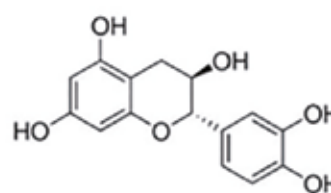
(-)-Epigallocatechina



(-)-Epicatechina



(-)-Gallocatechina



(-)-Catechina

Fig. 1

ne (soprattutto del gruppo B) e composti volatili (30). Per questa ragione diventa fondamentale la titolazione e la messa a punto di processi di standardizzazione dell'estratto validati per garantire la riproducibilità su larga scala di estratti quanto più possibilmente "simili" e che quindi possano in qualche modo garantire una riproducibilità dell'effetto clinico rilevato.

Estratti a base di EGCG dal tè verde hanno dimostrato di ridurre la produzione di acido lattico inibendo l'enzima lattato deidrogenasi, preservando così lo smalto dentale (31). In aggiunta gli studi condotti ad oggi evidenziano due **meccanismi anti cariogenici** principali del tè verde: l'inibizione della proliferazione dei batteri cariogenici, della loro adesione e co-aggregazione sullo smalto e sulla dentina e la riduzione dell'attività della glucosil-transferasi e delle alfa-amilasi salivari (32). Uno studio ha con-

cluso che il risciacquo della bocca per 1 settimana con collutorio al tè verde riduce significativamente i livelli salivari di *Streptococcus mutans*. In generale l'assunzione frequente di tè verde può ridurre significativamente la formazione di carie (33).

L'**alitosi**, dovuta alla carie dentale e alla scarsa igiene orale, è attribuibile principalmente a composti volatili di zolfo (34). L'uso del collutorio al tè verde ha dimostrato di ridurre significativamente il livello di componenti volatili dello zolfo nei pazienti con gengivite (35). Un altro studio ha dimostrato che l'estratto di tè verde ha la capacità di rimuovere lo zolfo odorante (36).

I polifenoli che agiscono come antiossidanti inibiscono gli enzimi che danneggiano la membrana cellulare e impediscono la penetrazione del virus nelle cellule. Questa proprietà del tè verde è essenziale per la prevenzione

di alcune **malattie virali orali**. Alcuni studi sostengono che l'EGCG abbia la capacità di prevenire l'infezione da virus dell'influenza attaccandosi all'emoagglutinina virale, prevenendo così il suo attaccamento ai recettori bersaglio cellulari (37).

Studi *in vitro* hanno evidenziato come il tè verde possa avere un effetto contro il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1, il virus dell'herpes simplex, il virus di Epstein-Barr e gli adenovirus (38). Un altro studio su pazienti ha mostrato l'**attività antimicotica** del tè verde, specie in associazione ad antimicotici contro *C. albicans*. L'uso combinato di EGC e un basso dosaggio di amfotericina-B sono in grado di inibire la crescita di *C. albicans* e l'azione si è dimostrata fungicida (39).

Batteri anaerobici come *Prevotella sp.* e *Porphyromonas digitalis* sono comunemente associati alla **malattia parodontale** (40). Studi *in vitro* hanno dimostrato che le catechine del tè verde inibiscono la crescita di *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Prevotella nigrescens*, inibendo l'aderenza di tali microbi alle cellule epiteliali buccali umane e la produzione di metaboliti tossici (41). I polifenoli del tè verde aumentano anche l'osteoblastogenesi e sopprimono l'osteoclastogenesi, prevenendo così la distruzione dell'osso e preservando il parodonto (42). L'applicazione locale di catechine del tè verde mediante cerotti orali ("oral strips") a lento rilascio è stata segnalata come metodo efficace per il miglioramento della parodontite (43).

Numerosi scienziati hanno dimostrato che l'EGCG e l'estratto di tè verde prevengono la carcinogenesi in vari organi di roditori (44). Diversi studi *in vitro* ed in modelli *in vivo* sono stati condotti per esaminare gli effetti dell'EGCG su vari bersagli molecolari correlati al cancro (45).

La stragrande maggioranza di questi studi ha mostrato che l'EGCG inibisce una vasta gamma di bersagli molecolari antitumorali e di processi cellulari correlati al cancro (46). Un gruppo di ricerca del Texas ha evidenziato gli effetti benefici del tè verde in pazienti con **leucoplachia orale premaligna** (47).

L'assunzione di tè verde è generalmente ben tollerata e ha mostrato un eccellente profilo di sicurezza. L'assunzione eccessiva di catechine del tè verde riduce la biodisponibilità del ferro dalla dieta. I pazienti trattati con anticoagulanti devono necessariamente rivolgersi al proprio medico prima di assumere nutraceutici contenenti tè verde per la presenza di vitamina K e le potenziali interazioni con la coagulazione piastrinica (48).

Probiotici

I probiotici, per definizione, sono microrganismi vitali che quando assunti in quantità adeguate, forniscono un beneficio per la salute dell'ospite. Gli studi degli ultimi 10 anni suggeriscono come i probiotici possano modulare non solo il microbiota intestinale ma anche il microbiota orale e conseguentemente essere utilizzati per prevenire o curare malattie del cavo orale, come la carie dentale e le malattie parodontali, che sono associate ad un'alterazione della composizione microbica e del biofilm orale. I ceppi appartenenti ai generi *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Bifidobacterium* sono fra quelli più studiati nella prevenzione della carie dentale mentre per quanto riguarda la parodontite, *Streptococcus spp* sembra essere tra quelli i più efficaci (49). Studi sperimentali e studi clinici hanno dimostrato che alcuni ceppi batteri, tra cui *Lactobacillus* e *Bifidobacterium spp.*, sono in grado di modulare la crescita dei microrganismi orali, inclusi gli streptococchi cariogeni. I meccanismi d'azione eubiotici dei probiotici all'interno della cavità orale possono essere riassunti in (50):

- A. Interazioni dirette all'interno della placca dentale (resistenza alla colonizzazione). Questo meccanismo potrebbe includere l'interruzione della formazione del biofilm attraverso la competizione per i siti di legame sui tessuti ospiti e attraverso la competizione per i nutrienti. Anche la produzione di molecole antimicrobiche da parte di specie probiotiche che inibiscono altri batteri orali può rappresentare un meccanismo significativo. È noto infatti che i batteri lattici producono una gamma di agenti antimicrobici tra cui acidi organici, perossido di idrogeno, peptidi, batteriocine e molecole anti-adesione.
- B. Azioni probiotiche indirette all'interno del cavo orale, incluso la modulazione della funzione immunitaria sia innata che adattiva. In questo contesto, è possibile che alcuni microbi possano interagire con le cellule immunocompetenti, come i macrofagi e le cellule T, causando un'alterazione nella produzione di citochine e conseguenti effetti sull'immunità globale. Ad esempio, i lactobacilli sono in grado di provocare una riduzione transitoria della secrezione di IL-8 nel liquido crevicolare gengivale in soggetti con lieve infiammazione gengivale. Oltre alla modulazione delle risposte immunitarie, alcune specie di probiotici sono in grado di migliorare la produzione di mucina e la funzione di barriera, aumentare l'upregolazione di alcuni peptidi di difesa dell'ospite, promuovere l'angiogenesi la guarigione delle ferite (51).

L'utilizzo di alcuni ceppi probiotici ha dimostrato di poter alterare l'ecologia microbica orale e quindi costituire uno strumento utile nella gestione clinica della **parodontite** in primo luogo, per combattere la disbiosi mediante l'inibizione competitiva di agenti patogeni parodontali e quindi riducendo l'immunogenicità complessiva del microbiota orale ed in secondo luogo, modulando le vie immunitarie/infiammatorie associate alla malattia.

Tuttavia, gli studi clinici che hanno indagato sui benefici del trattamento delle malattie parodontali utilizzando probiotici senza l'aiuto delle terapie convenzionali, hanno riportato benefici generali modesti come la riduzione del sanguinamento gengivale e la profondità di sondaggio (52). Gli studi che hanno coinvolto i probiotici in aggiunta al trattamento parodontale clinico hanno invece riportano un miglioramento marcato dello stato clinico dei pazienti rispetto al solo trattamento convenzionale. Questa potrebbe essere una strada importante per i probiotici soprattutto con lo scopo di ridurre il carico complessivo della resistenza agli antibiotici (53). Nonostante l'eterogeneità esistente negli studi clinici che hanno valutato l'uso dei probiotici nella gestione della gengivite o della parodontite, le meta-analisi in letteratura hanno sottolineato come alcuni ceppi possano costituire un supporto alla terapia convenzionale (54).

Tuttavia, ci sono diversi aspetti della terapia probiotica che devono essere compresi nella gestione della gengivite e della parodontite:

- (i) lunghezza e modalità del trattamento per impedire al microbiota parodontale di ritornare ad un'ecologia disbiotica al termine del trattamento
- (ii) possibilità da parte di alcuni opportunisti di sviluppare resistenza al trattamento probiotico e farmacologico
- (iii) chiarire i possibili rischi della somministrazione di ceppi probiotici soprattutto nei soggetti immunodepressi.

L'utilizzo di ceppi di *Lactobacillus reuteri* in aggiunta al trattamento di ridimensionamento e piattatura radicale della parodontite cronica, ha dimostrato di portare significative riduzioni dell'abbondanza di *Porphyromonas gingivalis* nella saliva, placca subgengivale e sopragengivale rispetto al gruppo controllo (55). Simili risultati sono stati ottenuti con alcuni streptococchi che hanno portato ad una riduzione significativa dei punteggi della placca, oltre alle riduzioni di *Tannerella forsythia* e *Prevotella intermedia* rispettivamente nella placca sopragengivale e nella saliva (56). In aggiunta, *L. reuteri* insieme al trattamento convenzionale in pazienti con parodontite

cronica ha determinato riduzioni di *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *P. intermedia* (57).

Nonostante gli studi condotti ad oggi suggeriscano un effetto eubiotico da parte dei probiotici durante il trattamento della gengivite o della parodontite cronica, tale effetto sembra non essere mantenuto dall'ospite a lungo termine. Questo potrebbe essere dovuto alla bassa persistenza di questi ceppi nella cavità orale, poiché sensibili alle fluttuazioni dell'ambiente (58).

I probiotici che possono aiutare a mantenere la salute parodontale potrebbero anche servire a combattere l'**alitosi**, preservando lo stato di eubiosi del microbiota buccale. Uno dei primi ceppi probiotici proposti nel trattamento dell'alitosi è stato il ceppo *S. salivarius* K12, che ha dimostrato di ridurre le concentrazioni di composti di zolfo volatili (in aggiunta al risciacquo con clorexidina) (59).

Questo ceppo ha anche dimostrato di inibire la crescita in vitro di alcune specie batteriche associate all'alitosi come *Solobacterium moorei*, *Parvimonas micra* ed *Eubacterium sulci*. Simili risultati sono stati ottenuti con il *Lactobacillus salivarius* WB21 (60). Risultanti contrastanti sono stati invece ottenuti con *L. reuteri* e *L. casei* Shirota (61).

La prevalenza della **carie dentale** continua ad aumentare in tutto il mondo e rimane la condizione cronica più comune durante l'infanzia. La valutazione dell'uso dei probiotici nel controllo della carie dentale è stata limitata dal campione di soggetti necessari, dalla durata prolungata del trattamento e dai costi elevati. La maggior parte degli studi ha misurato i livelli di *Streptococcus mutans* nella saliva o nella placca dentale. Tuttavia, solo un numero limitato di studi ha utilizzato indicatori clinici, sia per la carie dentale che per le malattie parodontali. I ceppi di *Lactobacillus rhamnosus*, *L. casei*, *L. reuteri* e *Bifidobacterium spp.* hanno dimostrato il potenziale di alterare la colonizzazione dei batteri cariogeni e quindi prevenire la carie dentale (62). Per ottenere effetti ottimali, può essere necessario l'uso simultaneo di più specie o ceppi come descritto negli studi sull'uomo usando *Streptococcus oralis* e *S. uberis* (63).

Lo *Streptococcus dentisani*, una specie isolata da individui privi di carie, potrebbe essere una specie probiotica particolarmente benefica per la sua produzione di batteriocine e capacità di tampone (64). Anche il ceppo *Streptococcus salivarius* M18, anch'esso produttore di batteriocine, è stato in grado di ridurre lo sviluppo della carie nei bambini (65).

In conclusione, i probiotici possono svolgere un ruolo importante nella gestione clinica della carie dentale e

delle malattie parodontali, sebbene l'evidenza sia meno convincente per quanto riguarda l'alitosi. Sia l'efficacia a lungo termine che la sicurezza dei probiotici dovrebbero essere stabilite in contesti di prevenzione o di trattamento, in un'ampia corte di soggetti e con periodi di trattamento medio-lunghi. Approcci innovativi che utilizzano trapianti di microbiomi orali potrebbero aumentare ulteriormente i risultati ottenibili favorendo un trattamento personalizzato a seconda del microbiota orale del paziente (66).

Altri nutraceutici

La stomatite da dentiera (DS) è la forma più comune di candidosi orale cronica. Il trattamento standard per la DS è la nistatina, generalmente poco tollerata dal paziente per il gusto amaro. In uno studio clinico randomizzato su 40 pazienti, il supplemento con **aglio** (*Allium sativum*) sotto forma di soluzione orale, ha dimostrato di ridurre il grado di eritema anche se più lentamente se comparato alla nistatina, ma con una maggiore "soddisfazione" da parte del paziente poiché l'estratto veniva meglio accettato del farmaco (67). Allo stesso modo, un supplemento a base di **ricino** (*Ricinus communis*), è stato confrontato con nistatina e miconazolo in uno studio comprendente 30 soggetti anziani. La risposta clinica e microbiologica, valutata tramite tampone salivare, ha evidenziato un certo effetto del ricino, paragonabile al miconazolo nel ridurre il quadro clinico della stomatite, pur non avendo effetti sulla conta microbiologica (68).

Risultati simili sono stati ottenuti con gel di **Zataria multiflora** allo 0,1%, applicato 4 volte al giorno per 14 giorni (69); l'esito clinico è stato simile al trattamento con miconazolo in gel.

L'olio di **Melaleuca alternifolia** nel trattamento delle candidosi orali resistenti al fluconazolo, in pazienti affetti da HIV/AIDS ha mostrato di nel 60% dei pazienti un miglioramento clinicamente rilevabile, dopo 4 settimane di trattamento (70).

Alimenti o bevande ricchi in polifenoli come il **succo d'uva** (200 ml), il **tè oolong** (0,5 mg/ml) ed il **cacao** potrebbero ritagliarsi un ruolo nella prevenzione della carie dentale attraverso l'inibizione della proliferazione dei batteri cariogenici, la loro adesione e co-aggregazione sullo smalto e sulla dentina, e la riduzione dell'attività della glucosil-transferasi e delle amilasi salivari (71,72,73).

L'uso regolare di collutori a base di semi di cacao ha

dimostrato di ridurre la contaminazione da *S. mutans* e migliorare l'indice di placca (74).

Allo stesso modo, la **magnolia** (*Magnolia grandiflora*), somministrata come chewing-gum è stata studiata nel prevenire lo sviluppo di carie e gengivite: in uno studio italiano i volontari che hanno assunto chewing-gum alla magnolia hanno beneficiato di una riduzione significativa dell'acidogenicità della placca, della concentrazione salivare di *S. mutans* e del sanguinamento gengivale, rispetto al controllo, dopo 30 giorni di utilizzo (75).

Risultati contrastanti sulla formazione della placca sono stati riportati con l'utilizzo di dentifrici a base di **glicirizina** (*Glycyrrhiza glabra*) (76,77).

L'utilizzo di **Aloe vera** (per lo più sotto forma di dentifricio) non ha dimostrato alcuna capacità di ridurre la placca e l'infiammazione gengivale rispetto a un normale dentifricio contenente fluoro (78).

L'effetto antibatterico della **propoli** è stato evidenziato da uno studio su campioni di saliva provenienti da pazienti affetti da parodontite cronica, nei quali il supplemento a base di propoli ha mostrato attività antimicrobica seppur in misura minore se comparata a clorexidina (79).

Tuttavia il gel di aloe in associazione con allantoina e diossido di silice ha dimostrato una discreta efficacia nella cura delle lesioni aftosiche (80).

Nel cotrattamento delle ulcere aftosiche, estratti a base di **camomilla** (*Chamomilla matricaria*) ha dimostrato un effetto lenitivo misurato mediante la scala visiva analogica (effetto considerato eccellente nell'82% dei pazienti), seppur di breve durata (81). Anche il **mirto** (*Myrtus communis*) sotto forma di pasta ha dimostrato di ridurre significativamente le dimensioni delle ulcere, la severità del dolore, dell'eritema e dell'essudato in comparazione al controllo costituendo quindi un nutraceutico importante nel miglioramento della qualità di vita soprattutto in pazienti con stomatite aftoso ricorrente (82).

Infine un distillato di **Acacia erioloba** ha dimostrato di ridurre lievemente il tempo di guarigione delle ulcere aftosiche (83).

Conclusioni

Le evidenze a oggi disponibili suggeriscono come alcuni nutraceutici possano giocare un ruolo chiave nel mantenimento o nel ripristino della salute orale. Nutraceutici come il coenzima Q10, il tè verde, la curcuma

**NUTRACEUTICI PER LA SALUTE ORALE:
DOSAGGI ATTIVI ED EFFETTI IN SEGUITO A SUPPLEMENTAZIONE**

Nutraceutico	Dosaggi attivi	Effetti in seguito a supplementazione
Bromelina	500-2000 mg/die >1500 GDU	Miglioramento della qualità di vita, dell'analgesia, riduzione dell'edema e del numero di somministrazioni farmacologiche
Coenzima Q10	600-1200 mg/die CoQ10 gel	Miglioramento dei parametri clinici della parodontite (riduzione della profondità della tasca e del sanguinamento) e di alcuni indici infiammatori (NFkB)
Curcumina	500-2000 mg/die curcumina (gel, colluttori)	Miglioramento dei parametri clinici della parodontite (riduzione della profondità della tasca e del sanguinamento) e dei parametri microbiologici (riduzione di <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>F. nucleatum</i> e <i>Capnocytophaga sp.</i>)
Probiotici	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>L. casei</i> Shirota, <i>L. reuteri</i> , <i>L. salivarius</i> WB21, <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Streptococcus oralis</i> e <i>S. uberis</i> , <i>S. dentisani</i> , <i>S. salivarius</i> M18 e K12 (forme farmaceutiche: pastiglie, losanghe, bevande, sachet, capsule, chewing gum)	Miglioramento dei parametri clinici della parodontite (riduzione della profondità della tasca e del sanguinamento), di alcuni indici infiammatori (NFkB, Interleuchine) e dei parametri microbiologici (riduzione di <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Solobacterium moorei</i> , <i>Parvimonas micra</i> , <i>Eubacterium sulci</i> e <i>Capnocytophaga sp.</i>), riduzione delle concentrazioni di composti di zolfo volatili
Tè verde	200-800 mg/die EGCG (oral strip, colluttori, gel)	Miglioramento dei parametri clinici della parodontite (riduzione della profondità della tasca e del sanguinamento), di alcuni indici infiammatori (NFkB, interleuchine), miglioramento dei parametri microbiologici (riduzione di <i>P. gingivalis</i> , <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Prevotella intermedia</i> e <i>P. nigrescens</i> , inibizione <i>C. albicans</i>) e riduzione dei processi di carcinogenesi

EGCG = Epigallocatechina Gallato, NFkB = Nuclear factor kappa B

Tab. 1

ed alcuni ceppi probiotici (tabella 1) possono svolgere un ruolo importante nella gestione clinica della carie dentale e delle malattie parodontali. Tuttavia, se da un lato gli studi preclinici, sia *in vitro* sia *in vivo*, assieme ai dati epidemiologici permettono di intuire un ruolo protettivo di queste sostanze, i loro reali effetti preventivi e terapeutici nell'uomo necessitano di conferme a lungo termine.

In aggiunta, la mancanza di studi clinici di farmacoci-

netica e farmacodinamica ostacola la comprensione di alcuni aspetti a partire dai meccanismi d'azione ancora poco chiari per la maggior parte di queste molecole.

L'uso di estratti vegetali per il trattamento delle malattie orali necessita quindi di ulteriori studi per la validazione della loro reale efficacia clinica. Mancano studi clinici randomizzati, in doppio cieco, per confrontarli con gli attuali trattamenti di riferimento, utilizzando un placebo solo qualora non esista uno specifico trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- Varela-López A, Navarro-Hortal MD, Giampieri F, Bullón P, Battino M, Quiles JL. Nutraceuticals in Periodontal Health: A Systematic Review on the Role of Vitamins in Periodontal Health Maintenance. *Molecules*. 2018;23(5):1226.
- Rathnavelu V, Banu Alitheen N, Sohila S, et al. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications. *Biomed Rep*. 2016; 5(3): 283–288.
- Mendes MLT, do Nascimento-Júnior EM, Reinheimer DM, et al. Efficacy of proteolytic enzyme bromelain on health outcomes after third molar surgery. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(1):e61-9.
- Cicero AF, Colletti A. Handbook of nutraceuticals for clinical use. Springer Verlag 2018.
- Bhatia M, Urolagin SS, Pentylala KB, et al. Novel therapeutic approach for the treatment of periodontitis by curcumin. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:65-69.
- Anitha V, Rajesh P, Shanmugam M, et al. Comparative evaluation of natural curcumin and synthetic chlorhexidine in the management of chronic periodontitis as a local drug delivery: A clinical and microbiological study. *Indian J Dental Res*. 2015;26:53-56.
- Gottumukkala SN, Koneru S, Mannem S and Mandalapu N. Effectiveness of sub gingival irrigation of an indigenous 1% curcumin solution on clinical and microbiological parameters in chronic periodontitis patients: A pilot randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent*. 2013; 4:186-191.
- Gottumukkala SN, Sudarshan S and Mantena SR. Comparative evaluation of the efficacy of two controlled release devices: Chlorhexidine chips and indigenous curcumin based collagen as local drug delivery systems. *Contemp Clin Dent*. 2014; 5:175-181.
- Rania L, Jacob S, David A, et al. The Potential Role of Curcumin in Periodontal Therapy: A Review of the Literature. *J Intern Acad Periodont*. 2017;19(3):70–79
- Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and Dietary Supplements to Improve Quality of Life and Outcomes in Heart Failure Patients. *Curr Pharm Des*. 2017;23(8):1265-1272.
- Menke T, Niklowitz P, de Sousa G, et al. Comparison of coenzyme Q10 plasma levels in obese and normal weight children. *Clin Chim Acta*. 2004;349(1-2):121-7.
- Littarru GP, Nakamura R, Ho L, Folkers K, Kuzell WC. Deficiency of coenzyme Q10 in gingival tissue from patients with periodontal disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68:2332–35.
- Hansen IL, Iwamoto Y, Kishi T, Folkers K, Thompson LE. Gingival and leucocytic deficiencies of coenzyme Q10 in patients with periodontal disease. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1976;14:729–38.
- Nakamura R, Littarru GP, Folkers K, Wilkinson EG. Study of CoQ10-enzymes in gingiva from patients with periodontal disease and evidence for a deficiency of Coenzyme Q10. *Proc Natl Acad Sci*. 1974;71:1456-60.
- Shizukuishi, et al. Evaluation of oxygen utilization in gingiva by tissue reflectance spectrophotometry. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Vol. 5, Folkers, K. and Yamamura, Y. eds., Elsevier Science Publishers, New York, 359- 368 (1986).
- Matsumura T, Saji S, Nakamura R, Folkers K. Evidence for enhanced treatment of periodontal disease by therapy with coenzyme Q. *Int J Vitam Nutr Res*. 1973;43:537-48.
- Hanioka T, Tanaka M, Ojima M, Shizukuishi S, Folkers K. Effect of topical application of coenzyme Q10 on adult periodontitis. *Mol Aspects Med*. 1994;15:241-48.
- Wilkinson EG, Arnold RM, Folkers K, Hansen I, Kishi H. Bioenergetics in clinical medicine. II. adjunctive treatment with coenzyme Q in periodontal therapy. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1975;12:111-23
- Denny N, Chapple ILC, Matthews JB. Antioxidant and anti-inflammatory effects of coenzyme Q10 – a preliminary study. *J Dent Res*. 1999;78:543.
- Schmelzer C, Lindner I, Rimbach G, Niklowitz P, Menke T, Doring F. Functions of coenzyme Q 10 in inflammation and gene expression. *Biofactors*. 2008;32:179-83.
- Prakash S, Sunitha J, Hans M. Role of coenzyme Q 10 as an antioxidant and bioenergizer in periodontal diseases. *Indian J Pharmacol*. 2010;42:334-37.
- Chacko SM, Thambi PT, Kuttan R, et al. Beneficial effects of green tea: a literature review. *Chin Med* 2010;5:13.
- Vinson JA. Black and green tea and heart disease: a review. *Biofactors* 2000;13:127–32.
- Sano M, Tabata M, Suzuki M, et al. Simultaneous determination of twelve tea catechins by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Analyst* 2001;126:816–20.
- Snoussi C, Ducroc R, Hamdaoui MH, et al. Green tea decoction improves glucose tolerance and reduces weight gain of rats fed normal and high-fat diet. *J Nutr Biochem* 2014;25:557–64.
- Steinmann J, Buer J, Pietschmann T, et al. Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea. *Br J Pharmacol* 2013;168:1059–73.
- Yang CS, Wang H. Cancer therapy combination: green tea and a phosphodiesterase 5 inhibitor? *J Clin Invest* 2013;123:556–8.
- Saleem M, Adhami VM, Siddiqui IA, Mukhtar H. Tea beverage in chemoprevention of prostate cancer: a mini-review. *Nutr Cancer* 2003;47:13–23.
- Yang CS, Wang H. Cancer therapy combination: green tea and a phosphodiesterase 5 inhibitor? *J Clin Invest* 2013;123:556–8.
- Du GJ, Zhang Z, Wen XD, et al. Epigallocatechin Gallate (EGCG) is the most effective cancer chemopreventive polyphenol in green tea. *Nutrients*. 2012;4(11):1679-91.
- Hirasawa M, Takada K, Otake S. Inhibition of acid production in dental plaque bacteria by green tea catechins. *Caries Res* 2006;40:265-70.
- Linke HA, LeGeros RZ. Black tea extract and dental caries formation in hamsters. *Int J Food Sci Nutr*. 2003;54:89-95.
- Zhang J, Kashket S. Inhibition of salivary amylase by black and green teas and their effects on the intraoral hydrolysis of starch. *Caries Res* 1998;32:233-8.
- Zeng QC, Wu AZ, Pika J. The effect of green tea extract on the removal of sulfur-containing oral malodor volatiles in vitro and its potential application in chewing gum. *J Breath Res* 2010;4:036005.
- Rassameemasuang S, Phusudsawang P, Sangalungkarn V. Effect of green tea mouthwash on oral malodor. *ISRN Prev Med* 2013;2013:975148.
- Lodhia P, Yaegaki K, Khakbaznejad A, Imai T, Sato T, Tanaka T, et al. Effect of green tea on volatile sulfur compounds in mouth air. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2008;54:89-94.

37. Nakayama M, Suzuki K, Toda M, Okubo S, Hara Y, Shimamura T, et al. Inhibition of the infectivity of influenza virus by tea polyphenols. *Antiviral Res* 1993;21:289-99.
38. Friedman M. Overview of antibacterial, antitoxin, antiviral, and antifungal activities of tea flavonoids and teas. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:116-34.
39. Hirasawa M, Takada K. Multiple effects of green tea catechin on the antifungal activity of antimycotics against *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:225-9.
40. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24:287-96.
41. Kushiya M, Shimazaki Y, Murakami M, Yamashita Y. Relationship between intake of green tea and periodontal disease. *J Periodontol* 2009;80:372-7.
42. Shen CL, Chyu MC, Wang JS. Tea and bone health: Steps forward in translational nutrition. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1694S-95S.
43. Hirasawa M, Takada K, Makimura M, Otake S. Improvement of periodontal status by green tea catechin using a local delivery system: A clinical pilot study. *J Periodontol Res* 2002;37:433-8.
44. Fujiki H, Watanabe T, Sueoka E, et al. Cancer Prevention with Green Tea and Its Principal Constituent, EGCG: from Early Investigations to Current Focus on Human Cancer Stem Cells. *Mol Cells*. 2018;28;41(2):73-82.
45. Nagle DG, Ferreira D, Zhou YD. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): chemical and biomedical perspectives. *Phytochemistry* 2006;67:1849-55.
46. Adhami VM, Ahmad N, Mukhtar H. Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention. *J Nutr* 2003;133:2417S-24S.
47. Tsao AS, Liu D, Martin J, et al. Phase II randomized, placebo-controlled trial of green tea extract in patients with high-risk oral premalignant lesions. *Cancer Prev. Res.* 2009; 2,931-941.
48. Hamdaoui MH, Chabchob S, Heidhili A. Iron bioavailability and weight gains to iron-deficient rats fed a commonly consumed Tunisian meal "bean seeds ragout" with or without beef and with green or black tea decoction. *J Trace Elem Med Biol* 2003;17:159-64.
49. Devine DA, Marsh PD. Prospects for the development of probiotics and prebiotics for oral applications. *J Oral Microbiol.* 2009;1:1-11.
50. Meurman JH. Probiotics: do they have a role in oral medicine and dentistry? *Eur J Oral Sci.* 2005;113:188-96.
51. Devine DA, Marsh PD, Meade J. Modulation of host responses by oral commensal bacteria. *J Oral Microbiol.* 2015;7(1):269-41.
52. Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol.* 2011;38(SUPPL. 11):159-77.
53. Rams TE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic resistance in human chronic periodontitis microbiota. *J Periodontol.* 2014;85(1): 160-9.
54. Gruner D, Paris S, Schwendicke F. Probiotics for managing caries and periodontitis: systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2016;48:16-25.
55. Teughels W, et al. Clinical and microbiological effects of *Lactobacillus reuteri* probiotics in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Periodontol.* 2013;40(11):1025-35.
56. Laleman I, et al. The effect of a streptococci containing probiotic in periodontal therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2015;42(11):1032-41.
57. Vivekananda MR, Vandana KL, Bhat KG. Effect of the probiotic *Lactobacilli reuteri* (prodentis) in the management of periodontal disease: a preliminary randomized clinical trial. *J Oral Microbiol.* 2010;2:1-9.
58. Lopez-Lopez A, et al. Health-associated niche inhabitants as oral probiotics: the case of *Streptococcus dentisani*. *Front Microbiol.* 2017;8:379.
59. Masdea L, et al. Antimicrobial activity of *Streptococcus salivarius* K12 on bacteria involved in oral malodour. *Arch Oral Biol.* 2012;57(8):1041-7.
60. Suzuki N, et al. *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets for the treatment of oral malodor: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(4):462-70.
61. Sutula J, et al. The effect of a commercial probiotic drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on oral health in healthy dentate people. *Microb Ecol Health Dis.* 2013;24:1-12.
62. Meurman JH, Stamatova I. Probiotics: contributions to oral health. *Oral Dis.* 2007;13:443-51.
63. Zahradnik RT, et al. Preliminary assessment of safety and effectiveness in humans of ProBiora3, a probiotic mouthwash. *J Appl Microbiol.* 2009;107:682-90.
64. Lopez-Lopez A, et al. Health-associated niche inhabitants as oral probiotics: the case of *Streptococcus dentisani*. *Front Microbiol.* 2017;8:379.
65. Pierro D, et al. Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with *Streptococcus salivarius* M18 in children at high risk for dental caries: results of a randomized, controlled study. *Clin Cosmet Invest Dent.* 2015;7:107-13.
66. Pozhitkov AE, et al. Towards microbiome transplant as a therapy for periodontitis: an exploratory study of periodontitis microbial signature contrasted by oral health, caries and edentulism. *BMC Oral Health.* 2015;15:125.
67. Bakhshi M, Taheri JB, Shabestari SB, et al. Comparison of the therapeutic effect of aqueous extract of garlic and nystatin mouthwash in denture stomatitis. *Gerodontology.* 2012;29(2):e680-4.
68. Pinelli LA, Montandon AA, Corbi SC, et al. *Ricinus communis* treatment of denture stomatitis in institutionalised elderly. *J Oral Rehabil.* 2013;40(5):375-80.
69. Amanlou M, Beitollahi JM, Abdollahzadeh S, et al. Miconazole gel compared with *Zataria multiflora* Boiss. gel in the treatment of denture stomatitis. *Phytother Res.* 2006;20(11):966-9.
70. Vazquez JA, Zawawi AA. Efficacy of alcohol-based and alcohol-free melaleuca oral solution for the treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *HIV Clin Trials.* 2002;3(5):379-85.
71. Ferrazzano GF, Amato I, Ingenito A, Zarrelli A, Pinto G, Pollio A. Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review. *Molecules* 2011;16(2):1486-507.
72. Wu CD. Grape products and oral health. *J Nutr* 2009;139(9):1818-23S.
73. Ooshima T, Minami T, Aono W, Tamura Y, Hamada S. Reduction of dental plaque deposition in humans by oolong tea extract. *Caries Res* 1994;28(3):146-9.
74. Srikanth RK, Shashikiran ND, Subba Reddy VV. Chocolate mouth rinse: Effect on plaque accumulation and mutans streptococci counts when used by children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2008;26(2):67-70.
75. Campus G, Cagetti MG, Cocco F, Sale S, Sacco G, Strohenger L, et al. Effect of a sugar-free chewing gum containing magnolia bark extract on different variables related to caries and gingivitis: a randomized

- controlled intervention trial. *Caries Res* 2011;45(4):393-9.
76. Steinberg D, Sgan-Cohen HD, Stabholz A, Pizanty S, Segal R, Sela MN. The anticariogenic activity of glycyrrhizin: preliminary clinical trials. *Isr J Dent Sci* 1989;2(3):153-7.
77. Goultschin J, Palmon S, Shapira L, Brayer L, Gedalia I. Effect of glycyrrhizin-containing toothpaste on dental plaque reduction and gingival health in humans. A pilot study. *J Clin Periodontol*. 1991;18(3):210-2.
78. de Oliveira SM, Torres TC, Pereira SL, Mota OM, Carlos MX. Effect of a dentifrice containing Aloe vera on plaque and gingivitis control. A double-blind clinical study in humans. *J Appl Oral Sci*. 2008;16(4):293-6.
79. Feres M, Figueiredo LC, Barreto IM, Coelho MH, Araujo MW, Cortelli SC. In vitro antimicrobial activity of plant extracts and propolis in saliva samples of healthy and periodontally-involved subjects. *J Int Acad Periodontol* 2005;7(3):90-6.
80. Garnick JJ, Singh B, Winkley G. Effectiveness of a medicament containing silicon dioxide, aloe, and allantoin on aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;86(5):550-6.
81. Ramos-e-Silva M, Ferreira AF, Bibas R, Carneiro S. Clinical evaluation of fluid extract of *Chamomilla recutita* for oral aphthae. *J Drugs Dermatol* 2006;5(7):612-7.
82. Babae N, Mansourian A, Momen-Heravi F, Moghadamnia A, Momen-Beitollahi J. The efficacy of a paste containing *Myrtus communis* (Myrtle) in the management of recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig* 2010;14(1):65-70.
83. Pourahmad M, Rahiminejad M, Fadaei S, Kashafi H. Effects of camel thorn distillate on recurrent oral aphthous lesions. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(5):348-52.

DIFESA IN ATTACCO: UN APPROCCIO INNOVATIVO

IMMUNORM™ FORTE

30 BUSTINE MONODOSE

GUSTO
ARANCIA



Integratore alimentare

**IMMUNOSTIMOLAZIONE
PER REAGIRE
AI PRIMI SINTOMI**

18,90 €



Associazione di **vitamina D₃**, **acido ascorbico** e **zinco**
in forma **altamente assimilabile** grazie alla formazione
di un **sale innovativo**, lo **ZINCO ASCORBATO**

La **vitamina D₃** è resa bioaccessibile
grazie alla presenza del **polisorbato**



Una bustina al giorno, da sciogliere in
50 ml di acqua, a stomaco vuoto.



**20 ANNI
D'ESPERIENZA
NEL SETTORE
NUTRACEUTICO**



SCIENZA
è la nostra guida



SALUTE
è il nostro obiettivo



NATURA
è la nostra fonte



**TECNOLOGIE
FARMACEUTICHE**
sono il nostro punto
di forza