

I fitoterapici nel paziente con LUTS

Phytotherapeutic agents in LUTS patients

Summary

The control of symptoms is an important goal in lower urinary tract symptoms associated (LUTS) both to benign prostatic hyperplasia (BPH) and chronic prostatitis (CP). In many European countries and in The United States the use of substances of botanical origins is increasing, and in the last years many of them were tested in clinical trials. *Serenoa repens* (Saw palmetto), *Pygeum africanum* extracts and various antioxidants are currently marketed, alone and in combination, to keep a healthy prostate. In this article we review data available on the use of these substance in men with LUTS.

Scarpa RM. *Phytotherapeutic agents in LUTS patients. Trends Med 2011; 11(1):1-12.*

©2011 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:

**prostate
Lower Urinary Tract Symptoms
benign prostatic hyperplasia
prostatitis
pelvic pain
treatment
phytotherapy**

Con il termine sintomi delle basse vie urinarie, secondo la dizione inglese di LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) si definisce un variegato complesso di disturbi minzionali sia da svuotamento che da riempimento (disuria, urgenza, pollachiuria diurna e notturna, mitto astenico/deviato, etc), talvolta associati a dolore gravativo sovrapubico o perineale¹⁻³. In alcuni casi i pazienti possono presentare anche sintomi a carico della sfera sessuale, come deficit erettile, eiaculazione precoce e dolore post-eiaculatorio^{4,5}. Le indagini di laboratorio rivelano che solo in una quota modesta di pazienti (5-10%) tali sintomi sono riconducibili ad una dimostrabile infezione batterica della ghiandola prostatica; viceversa, sono spesso presenti segni di stress ossidativo e flogosi nelle secrezioni prostatiche o nel liquido seminale⁶⁻⁸. In presenza di un quadro clinico di questo tipo, si parla di prostatite cronica

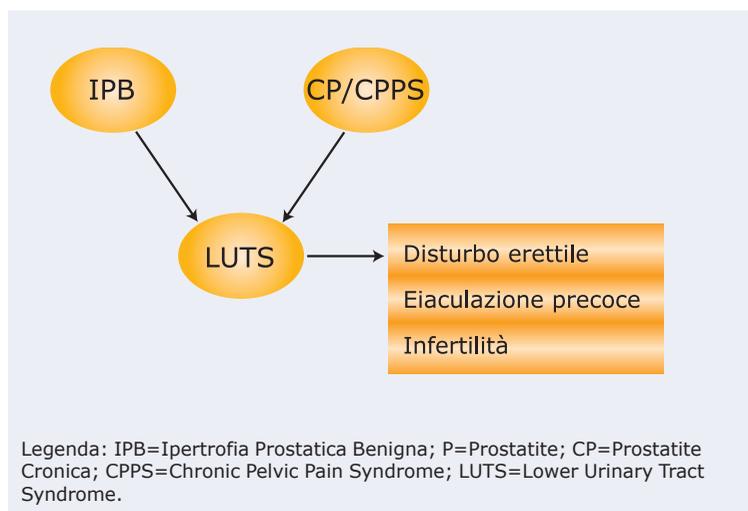
non batterica o di sindrome da dolore pelvico cronico (Chronic Pelvic Pain Syndrome - CPPS-) se presente la componente dolorosa, una condizione aspecifica dove la ghiandola prostatica potrebbe essere coinvolta insieme al pavimento pelvico ed alle strutture nervose perineali⁹⁻¹¹. Infine, in alcuni soggetti con diagnosi di prostatite cronica, l'ecografia transrettale evidenzia oltre alla presenza di *spots* intraprostatici, segni presunti di pregressa infezione misconosciuta, anche aumento del volume ghiandolare da IPB, condizione che si sovrappone e complica la diagnosi ed il trattamento^{12,13}. In figura 1 sono schematizzate le possibili relazioni fra IPB, prostatite e LUTS.

Quando i LUTS sono univoci e chiaramente riconducibili ad IPB o ad una prostatite batterica, la diagnosi implica specifiche ed efficaci scelte terapeutiche. Assai più complessa risulta invece la gestione del paziente con



Roberto M. Scarpa

Clinica Urologica
Università di Torino
A.S.O. San Luigi
Regione Gonzole, 10
10043 Orbassano -TO-

Figura 1. Patogenesi dei LUTS e loro influsso sulla sfera sessuale e riproduttiva.

sintomi minzionali importanti ma con reperti diagnostici ambigui: è il caso di prostate solo lievemente ipertrofiche, urino-coltura negativa ed assenza di altri segni di infiammazione evidente della ghiandola. In questi casi il clinico si trova nella difficoltà di porre una diagnosi certa e, conseguentemente, le deci-

sioni terapeutiche procedono per tentativi.

LUTS, iperplasia prostatica e prostatite cronica

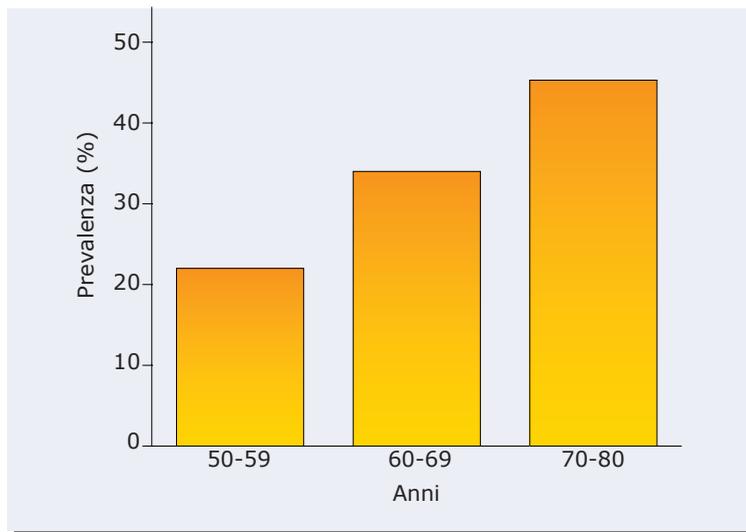
I LUTS possono quindi essere associati ad IPB, ad una prostatite o ad entrambe le condizio-

ni. In corso di IPB l'incremento del volume può rimanere asintomatico fino a dimensioni compatibili con la compressione dell'uretra o manifestarsi con la comparsa di LUTS già con prostate poco voluminose. Più articolata è la relazione fra LUTS e prostatite: queste possono essere suddivise in acute (<3 mesi) e croniche (>3 mesi) in relazione alla durata dei sintomi, e in batteriche o non batteriche in relazione all'eziologia (tabella 1). Complessivamente possiamo affermare che l'IPB e la prostatite cronica sono responsabili, singolarmente o in associazione, di oltre il 70% dei casi di LUTS^{15,16}. Il paziente con LUTS non chiaramente riconducibile ad iperplasia prostatica benigna o ad infezione batterica della ghiandola costituisce quasi sempre un rompicapo per il clinico ed il trattamento rimane raramente risolutivo^{17,18}. Nonostante tali difficoltà diagnostiche i pazienti con sintomi delle basse vie urinarie, se non presente

Tabella 1. Classificazione NHI delle prostatiti. (Da Krieger 2002¹⁴).

Descrizione clinica	Classificazione
Prostatiti batteriche (Tipo I o II)	
Prostatite batterica acuta: esordio improvviso con febbre e dolore intenso.	Tipo I
Prostatite batterica cronica: presenza di germi urinari o del tratto intestinale nelle secrezioni prostatiche; febbre assente, sintomi modesti, prevalentemente LUTS e dolore fastidio perineale, sovrapubico o scrotale.	Tipo II
Prostatiti non batteriche (Tipo III)	
Sindrome da Dolore Pelvico Cronico (CPPS): caratterizzata da dolore pelvico/perineale di tipo gravativo e componente infiammatoria (leucociti e citochine infiammatorie nell'eiaculato e nel secreto prostatico).	Tipo IIIa
Sindrome da Dolore Pelvico Cronico con sintomatologia come tipo IIIa ma assenza della componente infiammatoria; corrisponde alla vecchia "prostatodinia".	Tipo IIIb
Prostatite asintomatica	
Prostatite infiammatoria asintomatica, generalmente diagnosticata come reperto occasionale in corso di screening per altre patologie prostatiche.	Tipo IV

Figura 2. Prevalenza di disturbi minzionali (LUTS) di grado moderato-grave stratificati per età. (Dati da Rosen R 2003⁴).



ostruzione sintomatica, sono raramente oggetto di approfondimento.

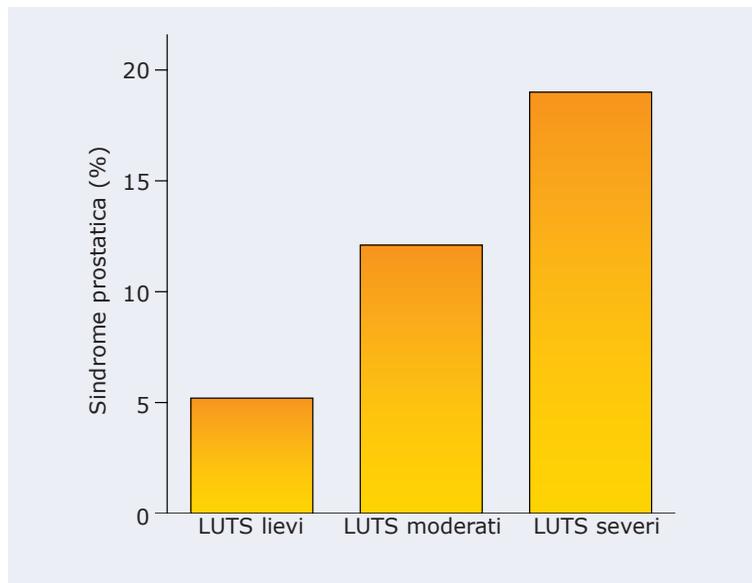
I LUTS sono una condizione frequente?

L'incidenza di LUTS varia prevalentemente in relazione all'età della popolazione sottoposta a screening ed ai criteri di inclusione, ovvero quanti e quali tipi di sintomi devono essere presi in considerazione. Se si includono i principali sintomi dell'IPB (urgenza, frequenza, pollachiuria diurna e notturna, etc) ed i più frequenti sintomi delle prostatiti croniche (dolore sovrapubico, perineale, eiaculazione dolorosa), un'indagine condotta congiuntamente negli USA ed in 6 Paesi europei su una popolazione di 12.815 soggetti (50-80 anni) ha registrato una prevalenza di sintomi di grado moderato-grave nel 31% degli esaminati, con incremento crescente in proporzione all'età (figura 2). In questa valutazione fu indagata anche la relazione fra gravità dei LUTS IPB-associati e sovrapposizione di una concomitante sindrome prostatica, rivelando che tale circostanza è evento

assai più frequente di quanto prevedibile su base casuale e che la sovrapposizione aggrava sensibilmente la sintomatologia (figura 3).

In questo studio la sindrome prostatica era stata definita solo sulla base del dolore all'eiaculazione e della sensazione di peso sovrapubico: utilizzando criteri sintomatologici più ampi la percentuale sarebbe aumentata ulteriormente.

Figura 3. Sovrapposizione di sindrome prostatica ad IPB sintomatica: più severi sono i sintomi (LUTS) maggiore la consistenza delle due condizioni cliniche. (Dati da Rosen R 2003⁴).



LUTS e infiammazione

Fino alla fine degli anni '70 la componente infiammatoria è stata considerata la inevitabile conseguenza di un'infezione della ghiandola: questa associazione non è oggi altrettanto certa e numerosi studi hanno rivelato segni di infiammazione in ben più del 50% dei campioni biotici di prostate con IPB e nella maggior parte delle prostatiti non infettive^{14,19}. In uno studio italiano, Di Silverio e collaboratori correlarono anche l'intensità della flogosi con il volume prostatico in soggetti con diagnosi istologica di IPB, dimostrando che mentre in prostate poco voluminose (30-39 mL) la presenza di marcatori di infiammazione cronica era bassa (8.9%), la probabilità di trovare prostate infiammate saliva ad oltre il 60% quando il loro volume raggiungeva gli 80-90 mL²⁰. Il ruolo dell'infiammazione nell'iperplasia e nelle lesioni precancerose è stato successivamente confermato dallo stesso gruppo di lavoro²⁰. Allo stesso

modo non è facile stabilire quanto l'incremento del volume prostatico sia associato a congestione ed edema del parenchima (prostatite) piuttosto che alla componente nodulare (IPB). L'associazione fra infiammazione IPB e LUTS è stata parimenti dimostrata in numerosi studi clinici inclusi il MTOPS ed il REDUCE^{21,22}. Infine, una persistente infiammazione della ghiandola sembra correlare sia con lo sviluppo dell'IPB che con una sua più rapida progressione verso la ritenzione urinaria^{22,23}. Per questa ragione la componente infiammatoria andrebbe sempre esplorata nel paziente con LUTS, in particolare in quelli poco responsivi al trattamento con α -litici.

Lo stress ossidativo come effettore primario di flogosi

Il dato che per decenni ha lasciato perplessi i ricercatori è stato individuare il meccanismo primario della flogosi in ghiandole sostanzialmente sane e prive di processi infettivi in corso o progressivi. Ferma restando la possibilità di infezioni occulte paucisintomatiche a bassa carica batterica, nonché la presenza di alterazioni anatomiche favorevoli (per esempio il reflusso intraprostatico di urina) o di fattori autoimmuni come fonte di stress ossidativo, è stato dimostrato che flogosi può prodursi anche in modo spontaneo, come una risposta inizialmente fisiologica e compensatoria ad un precedente insulto di natura puramente metabolica costituito dall'eccesso di radicali liberi dell'ossigeno (ROS): ciò è stato ben dimostrato per la flogosi vascolare (aterosclerosi), per le malattie a patogenesi autoimmune del colon (morbo di Chron) e non può essere escluso che il medesimo meccanismo interessi la prostata^{24,25}.

Il rilascio di ROS è normalmente controbilanciato da un sistema di neutralizzazione, la *barriera antiossidante*, ma in presenza di eccedenza di ROS o di deficit di antiossidanti, i tessuti a diretto contatto con tali sostanze attivano prima una risposta infiammatoria, volta a ridurre l'entità del danno e, successivamente, dei meccanismi compensatori iperplastici e pro-fibrotici, con disregolazione dei sistemi di controllo della crescita cellulare^{14,26}. La prostata quindi, per le sue caratteristiche di ormonosensibilità, è l'organo ideale nel quale lo stress ossidativo realizza tutti i suoi effetti deleteri. In figura 4 è rappresentato un possibile schema che correla i ROS alle alterazioni prostatiche tipiche dell'IPB (iperplasia) e della prostatite cronica (edema, infiammazione *spot* fibrotici, etc) e, conseguentemente, alla sintomatologia urinaria associata a queste condizioni.

E' facile intuire come la molteplicità dei fattori in gioco richieda interventi a più livelli e su più bersagli se si vuole abolire sia lo stimolo nocivo primario (eccesso di ROS) sia i suoi effetti clinici a valle: l'iperplasia e la flogosi. In questo contesto un ruolo primario può essere giocato da alcuni modulatori biologici di origine vegetale in grado di interferire sia con la bilancia ossidativa, da cui origina lo stimolo infiammatorio, sia con lo stimolo androgenico (di-idrotestosterone) che guida il metabolismo prostatico in senso pro-ossidante.

Gli estratti vegetali nelle sindromi prostatiche

Grazie ad una lunga tradizione, gli estratti vegetali sono impiegati da decenni nelle malattie della prostata in molti Paesi, a

volte con indicazioni specifiche (IPB, prostatite) altre volte, come negli USA, aspecifiche, per esempio "mantenere sana la prostata"²⁷⁻²⁹. In alcuni Paesi, inclusa l'Italia, taluni fitoterapici come la *Serenoa repens* sono inseriti nella farmacopea ufficiale e commercializzati sia come farmaci su prescrizione che come supplementi nutrizionali. Infine, in alcuni sistemi sanitari essi sono soggetti a rimborsabilità, essendo stati ritenuti sufficienti i dati di efficacia clinica (Germania, Francia)^{30,31}. Indipendentemente dallo status prescrittivo, l'uso dei supplementi di origine vegetale utilizzati per le sindromi prostatiche è in continua crescita in tutto il mondo, raggiun-

Figura 4. Ruolo dell'infiammazione nelle sindromi prostatiche.

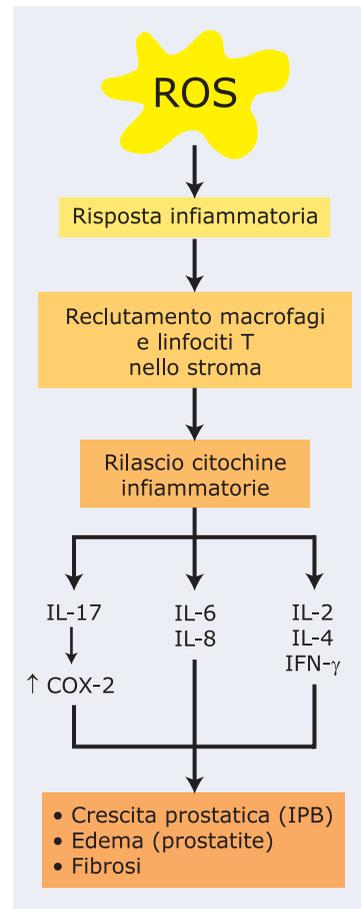


Tabella 2. Principali piante e relative componenti attive utilizzate nelle sindromi prostatiche. Nell'ultima colonna sono riportati i meccanismi d'azione presunti (*) o individuati.

Pianta	Componenti attive	Attività biologica
<i>Serenoa repens</i>	Beta-sistosterolo, acido lauricoacido miristoleico, altri PUFA	Antiandrogenica, antiinfiammatoria, antiedemigena, antiossidante
<i>Pygeum africanum</i>	Acido laurico, acido miristoleico (?), altri PUFA	Antiinfiammatoria, antiedemigena*, antiestrogenica*
<i>Camellia sinensis</i>	Fitosteroli, catechine	Antiossidante, antiestrogenica*
<i>Punica granata</i>	Flavonoidi, acido ellagico	Antiossidante, antiinfiammatoria, antiedemigena, antiestrogenica, antiapoptotica*
<i>Solanum lycopersicum</i>	Licopene, carotenoidi	Antiossidante
<i>Urtica dioica</i>	Lectine, steroli	Modulazione SHBG*, inibizione fattori di crescita*
<i>Cucurbita pepo</i>	Acido linolico, fitosteroli, selenio, magnesio	Antiossidante, antiinfiammatoria, antiandrogena*

Legenda: PUFA=Poly Unsaturated Fatty Acids; SHBG=Sex Hormone Binding Globuline.

gendo in alcune aree geografiche quote di mercato pari al 50% di tutti i prodotti utilizzati per le patologie prostatiche benigne^{27,32,33}. Tale fortuna ha stimolato negli ultimi anni un notevole interesse da parte di clinici e ricercatori per individuare sia le componenti attive presenti negli estratti vegetali sia i meccanismi d'azione prevalenti (tabella 2).

La fortuna di queste sostanze, particolarmente quando aggiunte in associazioni multiple, dipende dal fatto che le sindromi prostatiche e la sintomatologia che ne consegue presentano una patogenesi multifattoriale, il cui controllo impone interventi su diverse componenti, in particolare su quella infiammatoria e su quella iperplastica ormone-dipendente^{34,35}. Fra le sostanze maggiormente testate in questo contesto vi sono la *Serenoa repens* (SeR) per le sue proprietà antiandrogene ed antinfiammatorie, il licopene e vari flavonoidi per le loro proprietà antiossi-

danti, ed alcuni elementi traccia come Zinco (Zn) e Selenio (Se), presenti in elevate concentrazioni nella prostata sana e protettivi se assunti con la dieta³⁶⁻³⁹.

L'esame delle tabella 2 evidenzia chiaramente che a fronte delle oltre 30 diverse piante (non tutte riportate) e delle oltre 100 differenti preparazioni fitoterapiche esistenti in commercio nei vari Paesi, le componenti attive si riducono a poche molecole appartenenti prevalentemente alla classe dei PUFA (ac. laurico, linolico, etc) ed ai loro derivati ciclici (licopene, carotenoidi, etc) e ad alcuni flavonoidi (catechine, acido ellagico etc). Questo dato appare evidente se si confrontano le componenti attive di due piante molto diverse per origine geografica, entrambe ampiamente utilizzate sia nell'IPB che nelle prostatiti: la palma nana (*Serenoa repens* o *Saw palmetto*) ed il prugno africano (*Pygeum africanum*). Le componenti attive di queste due diverse specie sono pressoché le

stesse, e ciò ha indotto i ricercatori a concentrarsi sulle molecole da cui origina l'effetto terapeutico, e in particolare sull'ottimizzazione dei processi estrattivi⁴⁰. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che l'efficacia dei prodotti in commercio dipende dalla concentrazione delle componenti attive, ovvero dalla standardizzazione delle procedure di estrazione adottate.

Nei supplementi multicomponente è molto curata anche la sinergia fra le varie sostanze, al fine di intervenire sulle diverse componenti funzionali delle sindromi prostatiche: *un esempio tipico di supplemento di nuova generazione da poco commercializzato vede l'integrazione di quattro estratti vegetali (Serenoa repens, licopene, acido ellagico ed epigallocatechina) assieme a due elementi traccia (Zn e Se)*. Una tale associazione si dimostra particolarmente utile in tutte le patologie prostatiche caratterizzate da LUTS, sia quando prevale la componente infiamma-

toria (prostatite cronica), sia quando prevale la componente iperplasia-ostruttiva (IPB). *L'ampiezza dei benefici clinici è in questi casi riconducibile alla sinergia delle componenti antiossidanti ed antiedemigene (licopene, acido ellagico ed epigallocatechina e Se) con quelle antiandrogeniche ed antinfiammatorie (acido miristoleico e beta-sitosterolo).*

Perchè ridurre la stimolazione antinfiammatoria/ androgenica

Per quanto non tutte le prostate iperplasiche siano sintomatiche, e viceversa non tutti i pazienti sintomatici presentino prostate iperplasiche, non vi sono dubbi che l'iperplasia dello stroma determini ostruzione dell'uretra prostatica e sia direttamente correlata al numero ed alla gravità dei sintomi urinari^{1,23}. La relazione fra iperplasia e sintomatologia è stata confermata anche dagli studi di terapia medica dell'IPB^{41,42}. Ne consegue che la riduzione del volume prostatico e/o la riduzione del tono muscolare sono le uniche misu-

re per ridurre la resistenza uretrale ed agevolare lo svuotamento. L'iperplasia prostatica è sotto il controllo del 5-diidrotestosterone (5-DHT), ottenuto per conversione del testosterone ad opera della 5-Alfa-Reduttasi (5-AR): il blocco di questo enzima con inibitori selettivi (5-ARI) riduce sia l'iperplasia sia la sintomatologia prostatica^{43,44}.

Effetti biologici della *Serenoa*

L'estratto di SeR dispiega sul tessuto prostatico una grande quantità di azioni biologiche (antiandrogena, antinfiammatoria/antiedemigena ed antiapoptotica)^{45,46}. La frazione lipofila di *Serenoa repens* è molto ricca in acidi grassi poliinsaturi (PUFA): numerosi studi *in vitro* hanno dimostrato che questa frazione è in grado di inibire la sintesi sia delle ciclossigenasi (COX-1 e COX-2) sia delle lipossigenasi (LOX), un meccanismo ben studiato con gli acidi grassi poliinsaturi della serie omega-3 (PUFA ω -3) nell'infiammazione vascolare^{47,48}. *Tuttavia, a fronte di questi effetti, il meccanismo prevalente sembra essere quello antiandrogenico*^{49,50}.

Blocco della 5 alfa-reduttasi-I e -II

Numerosi studi hanno dimostrato che l'estratto liposterolico delle drupe di SeR è ricco in acidi grassi e steroli, ed almeno due di questi (acido miristoleico e β -sitosterolo) sono in grado di inibire la conversione del testosterone (T) in diidrotestosterone (DHT), inattivando gli isoenzimi I e II della 5-AR^{31,40}. Sotto questo aspetto, l'estratto di SeR agisce con lo stesso meccanismo dei due inibitori farmacologici della 5AR, anche se in misura più blanda (figura 5). Nella maggior parte degli studi clinici con SeR non è stata però osservata interferenza con l'espressione del PSA, i cui valori rimangono pressoché inalterati: questa peculiarità può facilitare il trattamento anche di soggetti nei quali non è stata ancora posta diagnosi differenziale con il carcinoma della prostata; inoltre la riduzione della libido e degli altri effetti sulla sfera sessuale è risultata praticamente nulla, agevolando quindi il trattamento dei soggetti giovani e non solo⁵¹.

In numerosi studi clinici la somministrazione di *Serenoa repens* ha dimostrato non solo di ridurre la sintomatologia prostatica, misurata con l'IPSS (International Prostate Symptoms Score), ma anche di migliorare il flusso urinario massimo (Qmax), in misura considerevole e statisticamente significativa rispetto al placebo: i risultati dei singoli studi sono stati anche confermati da due meta-analisi^{52,53}. I risultati di queste due revisioni e di 2 studi rilevanti per dimensioni del campione e durata (≥ 6 mesi) sono sintetizzati in tabella 3. Più in dettaglio, nella meta-analisi di Wilt, che non aveva adottato lo score IPSS per tutti gli studi esaminati, e nel quale la

Figura 5. Effetti biologici di *Serenoa repens* sulla patogenesi dei LUTS.

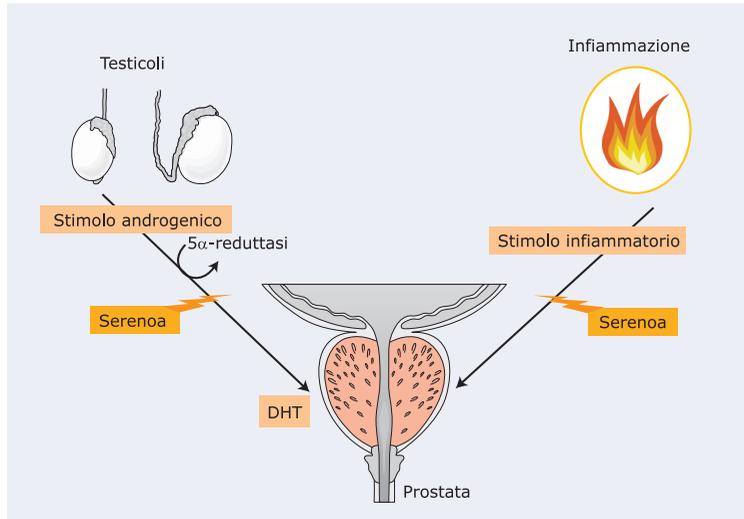


Tabella 3. Dati di efficacia di *Serenoa repens* (SeR) in studi clinici controllati o meta-analisi verso placebo (Pla).

Tipo di inadagine (Autore)	Variazione Qmax (mL/sec)		Variazione IPSS	
	SeR	Pla	SeR	Pla
Trial				
Bent et al. 2006 ⁵⁴	0.42	-0.01	-0.68	-0.72
Gerber et al. 2004 ⁴⁰	1.0	1.4	-4.4*	-2.2
Meta-analisi				
Boyle et al. 2004 ⁵³	2.2*	1.2	n.d.	n.d.
Wilt et al. 1998 ⁵²	1.93*	0.1	n.d.	n.d.

*=p<0.05 vs placebo

molecola era stata testata sia contro placebo che contro farmaci convenzionali, fu osservato un miglioramento della sintomatologia urinaria del 28% e della nicturia del 25%, con un incremento del picco di flusso del 24% verso placebo; infine, nei pazienti randomizzati a ricevere SeR non si osservarono variazioni significative del PSA, e le alterazioni della libido risultarono pari all'1.1%, un valore sovrapponibile al placebo⁴⁹. Risultati analoghi sono stati ottenuti nella più recente meta-analisi di Boyle, nella quale sono stati inclusi 14 trial per complessivi 4.280 pazienti con IPB in differenti stadi della malattia.

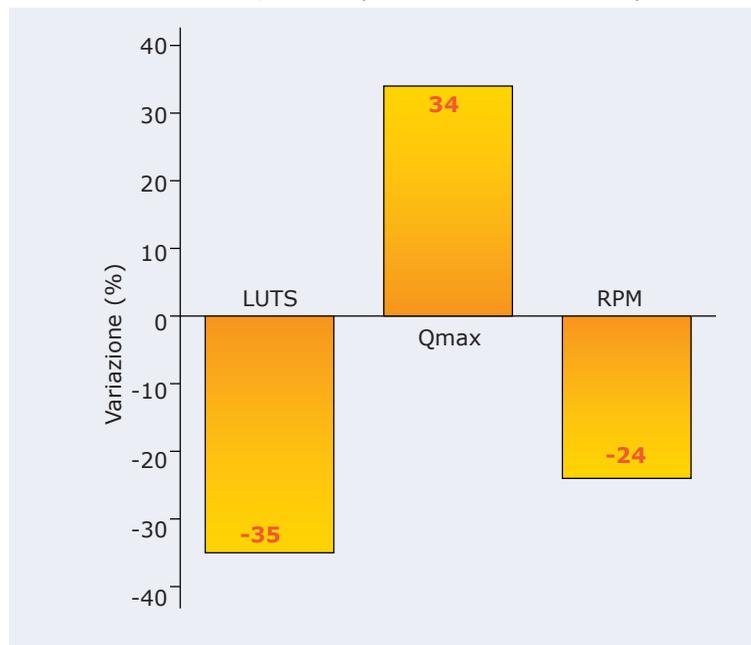
La conferma che la componente attiva dell'estratto di SeR sia il β -sitosterolo proviene da un'altra analisi comparativa nella quale sono stati valutati solo pazienti (n°=519) trattati con questa molecola: i miglioramenti ottenuti sono sintetizzati in figura 6. In questa valutazione si è riscontrata anche una significativa riduzione (-24%) del residuo post-minzionale (RPM).

Perchè gli antiossidanti nelle sindromi prostatiche?

Come precedentemente osservato, i supplementi di nuova ge-

nerazione contengono la combinazione di antiossidanti con elementi traccia: l'obiettivo è evitare che l'aumento dei ROS determini il viraggio del metabolismo cellulare, o per danno indiretto mediato dall'inattivazione di sistemi enzimatici fondamentali (superossidodismutasi, cicloossigenasi, etc) o per danno diretto indotto alle membrane cellulari e mitocondriali dai ROS rilasciati in forma gassosa (ossido nitrico, etc). Fra gli antiossidanti più utilizzati nella preven-

zione del tumore della prostata, il licopene è certamente quello che ha guadagnato negli ultimi anni maggiore notorietà. Nelle preparazioni più recenti, a questa molecola si sono aggiunti altri due estratti vegetali, l'acido ellagico (AE) e l'epigallocatechina-3-gallato (EGCG). La combinazione di tre distinti antiossidanti si basa sull'assunto che la riduzione dello stress ossidativo sia tanto più efficace quanto maggiori siano i target biologici; gli antiossidanti possono infatti agire nel citosol cel-

Figura 6. Effetti del trattamento con β -sitosterolo in pazienti con IPB: valutazione verso placebo. (Dati da Wilt et al 1998⁵²).

lulare o nella fase lipidica (membrane), e perché la protezione sia garantita è necessario disporre di differenti classi di antiossidanti. Un esempio tipico di sinergia è quella che proviene dall'effetto congiunto del *licopene*, che agisce prevalentemente in fase lipidica, con l'*acido ellagico* che agisce invece (anche) in fase acquosa.

Acido ellagico

L'acido ellagico è in grado di incrementare la capacità antiossidante totale (TAC) dell'organismo e dei singoli tessuti, una proprietà dimostrata anche nell'uomo⁵⁵. I benefici dell'acido ellagico nelle sindromi prostatiche a prevalente componente infiammatoria sono associati alla sua azione antiossidante ed in parte alla riduzione dello stimolo edemigeno⁵⁷. Che l'AE abbia tropismo per la prostata è stato dimostrato da uno studio clinico condotto su pazienti con cancro della prostata ai quali era stato somministrato acido ellagico e nei quali si osservò una riduzione del 27% dei livelli di PSA, come è noto marcatore di gravità e progressione della malattia⁵⁶.

Epigallocatechine

Le proprietà antiossidanti del tè verde originano dalle elevate concentrazioni di polifenoli presenti nell'estratto acquoso delle foglie secche. Fra i polifenoli, le catechine sono le sostanze maggiormente dotate di capacità antiossidante e, fra queste ultime, quella più studiata è la epigallocatechina-3-gallato (EGCG), la catechina contenuta nel tè verde⁵⁷. La sua potente azione antiossidante, superiore a quella delle vitamine C ed E, dipende dalla capacità di controllare l'espressione cellulare di due enzimi cruciali nella bi-

lancia ossidativa: la glutatione dismutasi (GSHPx) e la superossidodismutasi (SOD)⁵⁸. *La EGCG non è quindi uno scavenger diretto, ma interviene nel controllo dei processi enzimatici di base, lavorando quindi in sinergia con il lycopene e con l'acido ellagico, che sono scavenger diretti di radicali liberi*. I suoi favorevoli effetti sulla prostata sono stati studiati nel topo con prostatite batterica sperimentale, dimostrando che la riduzione dello stress ossidativo determina tassi di guarigione superiori dopo trattamento antibiotico⁵⁹. La maggior efficacia dell'antibiotico è stata associata alla conservazione del normale metabolismo cellulare in una prostata con sistemi enzimatici "preservati" o, in alternativa alla minore presenza di infiammazione, che tende a danneggiare/impedire l'ingresso dei farmaci nel tessuto. La combinazione di preparati multicomponente, contenenti antiossidanti dotati di differente meccanismo d'azione, per esempio EA più EGCG più lycopene, amplifica gli effetti antiossidanti complessivi, e quindi i benefici cli-

nici, grazie ad effetti sinergici (figura 7).

Lycopene

Di tutti gli antiossidanti utilizzati, il lycopene è certamente quello che può vantare, per quanto concerne la prostata, la più estesa letteratura scientifica a supporto^{60,61}.

Chimicamente il lycopene è l'isomero lineare del β -carotene, con cui è probabilmente in equilibrio dinamico. Presente in grandi quantità nel pomodoro (*Solanum lycopersicum*), sembra essere uno dei fattori protettivi più importanti della dieta mediterranea, essendo i benefici clinici associati al suo introito alimentare rilevanti oltre che per la prostata anche per il sistema cardiovascolare⁶¹. I tessuti dove la molecola si concentra maggiormente sono la prostata e, in misura minore, il testicolo⁶². Fra i carotenoidi lycopene è l'antiossidante più efficace, con proprietà *scavenger* superiori a quelle della vitamina E. La molecola presenta inoltre il pregio di essere facilmente assorbita e di raggiungere rapidamente concentrazioni

Figura 7. Sinergia d'azione di antiossidanti con differente meccanismo d'azione.

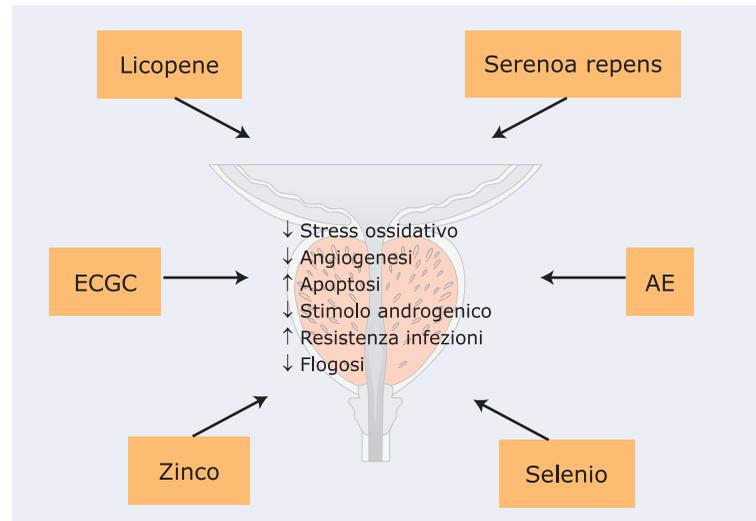
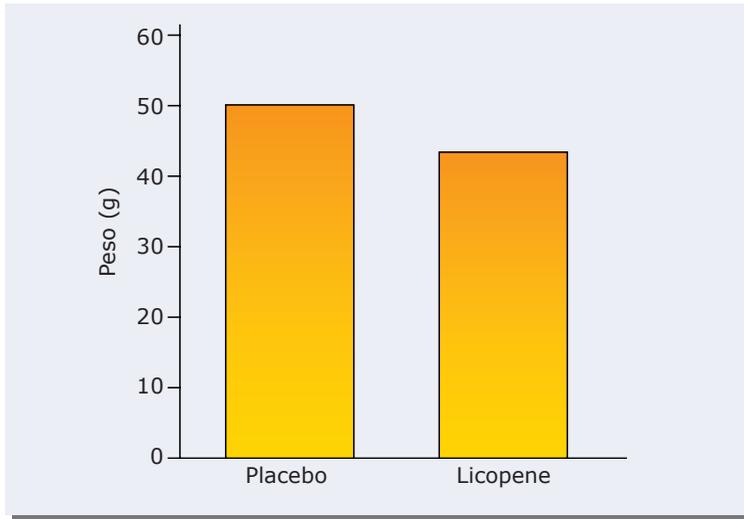


Figura 8. Progressione dell'IPB misurata come variazione del peso ghiandolare dopo 24 settimane di assunzione di licopene: variazione verso placebo (Dati da Schwarz et al. 2008⁶³).



plasmatiche misurabili. Tuttavia, l'aspetto più interessante della supplementazione esogena con licopene in soggetti carenti di antiossidanti, per esempio nei forti fumatori o nei diabetici, è che essa determina rapido aumento della TAC (Total Antioxidant Capacity), con parallela riduzione degli indicatori di stress ossidativo⁶⁰.

Il licopene sembra essere dotato anche di attività antiproliferativa, sia su linee cellulari di carcinoma prostatico sia nell'iperplasia prostatica benigna, come recentemente dimostrato da Schwarz in una popolazione di pazienti con IPB; in questo trial randomizzato controllato, al termine dei sei mesi di supplementazione con licopene si è osservata una progressione del volume prostatico sensibilmente minore rispetto al placebo, con una differenza del 21% a favore del braccio attivo (figura 8).

E' utile sottolineare che in questo trial i volumi prostatici erano stati misurati al basale e all'end point con ecografia transrettale, la metodica più accurata per mi-

surare i diametri ghiandolari e da cui si ricava sia il volume ghiandolare che il peso ghiandolare attraverso la formula:

$$\text{Peso (g)} = \text{Volume (mL)} \times 1.05$$

dove 1.05 è il peso specifico del tessuto ghiandolare. Si tratta quindi di una valutazione particolarmente sensibile, che ha dimostrato come l'assunzione di dosi supplementari di licopene, oltre quelle (modeste) introitate con una normale dieta, possa rallentare la progressione dell'IPB.

Zinco e Selenio

Alcuni supplementi di nuova generazione contengono, oltre a vari antiossidanti ed all'estratto di *Serenoa*, anche Zinco (Zn) e Selenio (Se)⁶⁴. Il rationale per la presenza di questi due elementi è quello di sinergizzare con una o più delle altre componenti attive presenti nel composto.

Per quanto riguarda lo Zn, le sue concentrazioni nella prostata sono molto più elevate che in altri tessuti (fino al 90%) ed è

noto che variazioni intraprostatiche dello ione, anche modeste, alterano alcuni meccanismi fondamentali della crescita prostatica, con rilascio di fattori promitotici e pro-angiogenetici, una condizione necessaria all'espansione di cloni cellulari sia benigni che maligni⁶⁵. Un'altra ragione per aggiungere Zn ai supplementi appositamente studiati per la salute della prostata è che esso esprime anche attività antibatterica e, nelle prostatiti batteriche croniche a bassa carica microbica, adeguate concentrazioni di Zn potrebbero dimostrarsi protettive verso le recidive^{66,67}.

Il selenio (Se) è utilizzato da numerosi enzimi antiossidanti, in particolare dalla glutatione-perossidasi (GPX), enzima cardine per il controllo dello stress ossidativo^{68,69}. Questo suo meccanismo d'azione rende conto del razionale sinergico di cui prima si accennava: *mentre licopene è uno scavenger, neutralizza cioè i ROS sul nascere, il selenio interviene più a monte con i seleno-enzimi, una famiglia di oltre 100 molecole, garantendo l'equilibrio del sistema antiossidante nel suo complesso*⁷⁰. Si tratta quindi di un classico esempio di sinergia fra sostanze antiossidanti.

Conclusioni

Le sindromi prostatiche, con il loro variegato corteo sintomatologico, sono una delle cause più frequenti di consulenza urologica nel maschio adulto, e tuttavia le esigenze dei pazienti rimangono spesso inappagate per la persistenza di uno o più sintomi nonostante i tentativi terapeutici messi in atto. Il fallimento di tali tentativi è probabilmente da attribuire al fatto che, a fronte di una patogenesi multifattoriale, nella quale sono coin-

volti sia lo stress ossidativo (a monte) sia la flogosi e la successiva risposta compensatoria promitotica (a valle), le soluzioni prospettate sono monofattoriali: riduzione dello stimolo mitogeno DHT-dipendente (5ARI) o riduzione della contrattatura muscolare (alfa-litici)¹⁸. In realtà, come abbiamo visto, la prostata è fisiologicamente sottoposta a costante stress ossidativo in conseguenza del-

la continua stimolazione androgenica, una fonte di infiammazione che, se non rimossa dalla barriera antiossidante induce iperplasia e fibrosi. Per tali ragioni, nei pazienti con LUTS (IPB e prostatiti) la riduzione della stimolazione androgenica garantita dall'estratto di *Serenoa*, affiancata al "raffreddamento ghiandolare" ottenuto riducendo lo stress ossidativo, *causa e trigger della progressione*

della flogosi con antiossidanti, si prospetta come un approccio multi-bersaglio, che potrebbe superare molte delle attuali difficoltà di guarigione^{28,29}. Infine, studi adeguatamente disegnati potrebbero verificare se, ed in quale misura, i supplementi multicomponenti recentemente introdotti potrebbero alterare la progressione del paziente con LUTS verso la riacutizzazione della ritenzione urinaria cronica^{71,72}. **TiM**

Bibliografia

- Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, et al.** Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. *J Urol* 1995; 153:1510-1515.
- Le BV, Schaeffer AJ.** Genitourinary pain syndromes, prostatitis, and lower urinary tract symptoms. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 527-536.
- Pelman RS.** Overview of overactive bladder, prostatitis, and lower urinary tract symptoms for the primary care physician. *Rev Urol* 2004; 6 (Suppl 1):S16-S23.
- Rosen R, Altwen J, Boyle P, et al.** Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol* 2003; 44:637-649.
- Russell S, McVary KT.** Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: epidemiology and treatment in the aging man. *Curr Urol Rep* 2005; 6:445-453.
- Luzzi G.** The prostatitis syndromes. *Int J STD AIDS* 1996; 7:471-478.
- Potts JM, Pasqualotto FF.** Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia* 2003; 35:304-308.
- Shahed AR, Shoskes DA.** Oxidative stress in prostatic fluid of patients with chronic pelvic pain syndrome: correlation with gram positive bacterial growth and treatment response. *J Androl* 2000; 21:669-675.
- Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, et al.** Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. *Eur Urol* 2008; 54:563-569.
- Pontari MA, Ruggieri MR.** Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2008; 179 (5 Suppl.):S61-S67.
- Hetrick DC, Ciol MA, Rothman I, et al.** Musculoskeletal dysfunction in men with chronic pelvic pain syndrome type III: a case-control study. *J Urol* 2003; 170:828-831.
- Potter SR, Partin AW.** Prostatitis syndromes and benign prostatic hyperplasia. *Semin Roentgenol* 1999; 34:256-268.
- Thomas AW, Abrams P.** Lower urinary tract symptoms, benign prostatic obstruction and the overactive bladder. *BJU Int* 2000; 85 (Suppl 3):57-68.
- Krieger JN, Ross SO, Penson DE, et al.** Symptoms and inflammation in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 2002; 60:959-963.
- Schaeffer, AJ; Datta, NS; Fowler Jr, et al.** Overview summary statement. Diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Urology* 2002; 60 (6 Suppl):1-4.
- Mohammed A, Chingewundoh F.** Prostatitis syndrome, an overview. *Arch Ital Urol Androl* 2008; 80:115-122.
- Armitage J, Emberton M.** Is it time to reconsider the role of prostatic inflammation in the pathogenesis of lower urinary tract symptoms? *BJU Int* 2005; 96:745-746.
- Chapple CR.** Pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms: an overview for the practising clinician. *BJU Int* 2004; 94:738-44.
- Khoenen PW, DracGW.** Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979; 121:755-760.
- Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, et al.** Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003; 43:164-175.
- Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, et al.** The impact of acute and chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPH: results of the MTOP study (Abstract). *J Urol* 2005; 173:204.
- Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, et al.** The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *Eur Urol* 2008; 54:1379-84.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al.** The development of human

- benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132:474-479.
24. **Closa D, Folch-Puy E.** Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *IUBMB Life* 2004; 56:185-91.
 25. **Winrow VR, Winyard PG, Morris CJ.** Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull* 1993; 49:506-522.
 26. **St Sauver JL, Jacobsen SJ.** Inflammatory Mechanisms Associated with Prostatic Inflammation and Lower Urinary Tract Symptoms. *Curr Prostate Rep* 2008; 6:67-73.
 27. **Dreikorn K.** The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 2002; 19:426-435.
 28. **Emberton M, Zinner N, Michel MC, et al.** Managing the progression of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: therapeutic options for the man at risk. *BJU Int* 2007; 100:249-253.
 29. **Fitzpatrick JM, Lynch TH.** Phytotherapeutic agents in the management of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1995; 22:407-412.
 30. **Buck AC.** Phytotherapy for the prostate. *Br J Urol* 1996; 78:325-336.
 31. **Dedhia RC, McVary KT.** Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008; 179:2119-2125.
 32. **Dreikorn K.** Phytotherapeutic agents in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2000; 1:103-109.
 33. **Fong YK, Milani S, Djavan B.** Role of phytotherapy in men with lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol* 2005; 15:45-48.
 34. **Gerber GS.** Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep* 2002; 3:285-291.
 35. **Shoskes DA.** Phytotherapy in chronic prostatitis. *Urology* 2002; 60 (6 Suppl):35-37.
 36. **Avins AL, Bent S.** Saw palmetto and lower urinary tract symptoms: what is the latest evidence? *Curr Urol Rep* 2006; 7:260-265.
 37. **Rogério AP, Fontanari C, Melo MC, et al.** Anti-inflammatory, analgesic and anti-oedematous effects of *Lafoensia pacari* extract and ellagic acid. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58:1265-1273.
 38. **Gerber GS.** Saw palmetto for the treatment of men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2000; 163:1408-1412.
 39. **Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, et al.** Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2008; 167:925-934.
 40. **Gerber GS, Fitzpatrick JM.** The role of a lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* in the management of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 94:338-344.
 41. **Marberger MJ.** Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *PROWESS Study Group. Urology* 1998; 51:677-686.
 42. **Kaplan SA, Roehrborn CG, McConnell JD, et al; Medical Therapy of Prostatic Symptoms Research Group.** Long-term treatment with finasteride results in a clinically significant reduction in total prostate volume compared to placebo over the full range of baseline prostate sizes in men enrolled in the MTOPS trial. *J Urol* 2008; 180:1030-1032.
 43. **Gravas S, Oelke M.** Current status of 5alpha-reductase inhibitors in the management of lower urinary tract symptoms and BPH. *World J Urol* 2010; 28:9-15.
 44. **Naslund MJ, Miner M.** A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther* 2007; 29:17-25.
 45. **Di Silverio F, D'Eramo G, Lubrano C, et al.** Evidence that *Serenoa repens* extract displays an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hyperplasia patients. *Eur Urol* 1992; 21:309-314.
 46. **Lowe FC, Dreikorn K, Borkowski A, et al.** Review of recent placebo-controlled trials utilizing phytotherapeutic agents for treatment of BPH. *Prostate* 1998; 37:187-193.
 47. **Simopoulos AP.** Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr* 2002; 21:495-505.
 48. **Wang W, Bergh A, Damber JE.** Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2 and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* 2004; 61:60-72.
 49. **Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, et al.** Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008; 82:270-275.
 50. **Lowe FC, Fagelman E.** Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. *Urology* 1999; 53:671-678.
 51. **Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, et al.** *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2009; 32:637-647.
 52. **Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al.** Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998; 280:1604-1609.
 53. **Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C.** Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 93:751-756.
 54. **Bent S, Kane C, Shinohara K, et al.** Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354 557-564.
 55. **Guo C, Wei J, Yang J, et al.** Pomegranate juice is potentially better than apple juice in improving antioxidant function in elderly subjects. *Nutr Res* 2008; 28:72-77.
 56. **Pantuck AJ, Leppert JT, Zomrodian N, et al.** Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:4018-4026.
 57. **Zaveri NT.** Green tea and its polyphenolic catechins: medicinal

uses in cancer and noncancer applications. *Life Sci* 2006; 78:2073-2080.

58. **Balentine DA, Harbowy ME, Graham HN.** Tea: the Plant and its Manufacture; Chemistry and Consumption of the Beverage. In: Spiller GA. Caffeine. CRC Press, Boca Raton, 1998.
59. **Lee YS, Han CH, Kang SH, et al.** Synergistic effect between catechin and ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model. *Int J Urol* 2005; 12:383-389.
60. **Heber D, Lu QY.** Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med* 2002; 227:920-923.
61. **Rao AV, Agarwal S.** Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:563-569.
62. **Singh DK, Lippman SM.** Cancer chemoprevention. Part 1: Retinoids and carotenoids and other classic antioxidants. *Oncology (Huntingt)* 1998; 12:1643-1653, 1657-1658, discussion 1659-1660.
63. **Schwarz S, Obermüller-Jevic UC, Hellmis E, et al.** Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nutr* 2008; 138:49-53.
64. **Morgia G.** Antioxidant protection and prostatic disease. *Trends Med* 2009; 9:179-186.
65. **Golovine K, Uzzo RG, Makhov P, et al.** Depletion of intracellular zinc increases expression of tumorigenic cytokines VEGF, IL-6 and IL-8 in prostate cancer cells via NF-kappaB-dependent pathway. *Prostate* 2008; 68:1443-1449.
66. **Kavanagh JP, Darby C, Costello CB.** Zinc in post prostatic massage (VB3) urine samples: a marker of prostatic secretory function and indicator of bacterial infection. *Urol Res* 1983; 11:167-170.
67. **McCallum KA, Kavanagh JP, Farragher EB, et al.** Ratio of post-prostatic massage urinary zinc concentration to initial urinary zinc concentration. An improved method of assessing prostatic function. *Br J Urol* 1988; 62:565-570.
68. **Battin EE, Brumaghim JL.** Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2009; 55:1-23.
69. **Michelson AM.** Selenium glutathione peroxidase: some aspects in man. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1998; 17:233-239.
70. **Tappel AL.** Selenium-glutathione peroxidase and vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1974; 27:960-965.
71. **Djavan B, Fong YK, Chaudry A, et al.** Progression delay in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction: a comparative study of phytotherapy and watchful waiting. *World J Urol.* 2005; 23:253-6.
72. **Fong YK, Marihart S, Harik M, et al.** Preventing progression in men with mild symptoms of benign prostatic hyperplasia: a potential role for phytotherapy. *Rev Urol* 2004; 6:187-192.