



Le sostanze naturali utili
per la fisiologica funzionalità
dell'apparato circolatorio

«Aggiornamenti in Salute»

vuole essere una rivista che affronta in maniera critica e scientifica gli argomenti di Medicina Biointegrata cercando di fornire al medico un'informazione dettagliata e di separare i dati scientifici dalle asserzioni troppo approssimative che purtroppo spesso riguardano l'utilizzo di integratori e fitoterapici.

Le sostanze naturali utili per la fisiologica funzionalità dell'apparato circolatorio

Pubblicazione riservata ai medici e agli operatori del settore

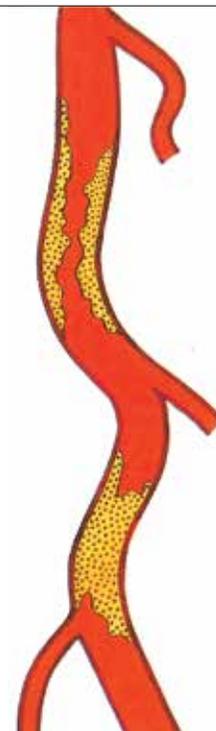
Problematiche dell'apparato circolatorio

Le malattie cardiovascolari rappresentano ai nostri giorni una delle problematiche più diffuse. Molto spesso a causare tali disturbi è la presenza di placche ateromatose all'interno dei vasi sanguigni.

Il processo di formazione delle placche origina dalla progressiva stratificazione all'interno del lume arterioso di lipoproteine, macrofagi, agglomerati di piastrine ed altri elementi figurati del sangue. Ciò determina un'ostruzione che ostacola il normale flusso ematico e tende progressivamente ad occludere il lume arterioso.

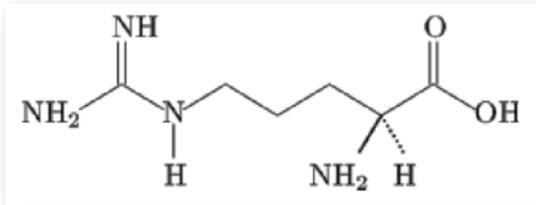
Nell'ambito di questo processo giocano un ruolo importante i radicali liberi che, prodotti in grande quantità in corso di stress, provocano l'ossidazione delle lipoproteine LDL. Quest'ultime, ossidate, vengono fagocitate dai macrofagi presenti a livello vasale e accumulandosi al loro interno le trasformano in cellule schiumose. Tale meccanismo contribuisce in maniera significativa allo sviluppo del processo aterosclerotico, in quanto è proprio la stratificazione delle cellule schiumose sulla parete del vaso arterioso a dare inizio al susseguirsi di eventi che portano alla formazione della placca ateromatosa.

Il processo degenerativo a carico delle arterie si sviluppa nel corso di decenni, durante i quali solitamente il disturbo rimane asintomatico, finché iniziano a manifestarsi vari disturbi circolatori (insufficienza cerebrale, disturbi dell'udito su base vascolare, claudicatio intermittens, accidenti cardiovascolari, ecc.).



Arginina

Nome IUPAC
acido 2(S)-ammino-5-
guanidilpentanoico



L'enantiomero L dell'arginina è uno dei 20 aminoacidi ordinari, il suo gruppo laterale è un gruppo guanidile che le conferisce un comportamento basico. Negli esseri umani l'arginina è considerata essenziale nei bambini, ovvero va assunta tramite l'alimentazione perché l'organismo non è in grado di sintetizzarne una quantità sufficiente; negli adulti viene sintetizzata nel ciclo dell'urea. Deve il suo nome al latino *argentum*, dato che è stata isolata per la prima volta precipitandone il sale d'argento.



Meccanismo d'azione dell'arginina

Diverse azioni dell'arginina possono essere spiegate con il suo ruolo di precursore dell'ossido nitrico, prodotto a partire dalla L-arginina attraverso l'enzima NO-sintetasi o sintasi (NOS) ed i suoi effetti sono mediati principalmente dal 3-5 guanilato ciclico o GMP ciclico. L'NO attiva l'enzima guanilato ciclasasi che a sua volta catalizza la sintesi di GMP ciclico dalla guanosina trifosfato o GTP. Il GMP ciclico è poi convertito ad acido guanilico dell'enzima GMP ciclo-fosfodiesterasi.

L'enzima NOS in condizioni fisiologiche è saturato con il suo substrato di L-arginina, infatti studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che la Km dell'enzima per la L-arginina è nell'ordine delle micromoli, mentre questa è presente nell'ordine delle millimoli nelle cellule endoteliali. In altre parole, livelli sovralfisiologici di L-arginina, conseguenti ad esempio all'integrazione orale dell'aminoacido, non dovrebbero essere in grado di modificare la produzione di NO, in quanto la reazione avrebbe raggiunto il suo livello massimale. Tuttavia, alcuni studi *in vivo* hanno dimostrato che, in certe condizioni, come nel caso di ipercolesterolemia, l'integrazione con L-arginina favorirebbe una vasodilatazione endotelio dipendente e la produzione di NO. La discrepanza tra i risultati riscontrati negli studi condotti a carico dell'enzima *in vivo* ed

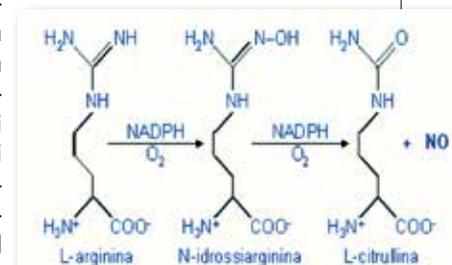
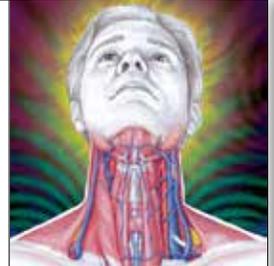


Figura 1.
Sintesi
schematica
dell'ossido
nitrico a
partire dalla
L-arginina



in vitro, è nota come paradosso dell'arginina, per il quale esistono alcune spiegazioni. Le NOS potrebbero essere inibite dalla dimetilarginina asimmetrica (ADMA), che è notoriamente elevata in caso di ipercolesterolemia, ipertensione, diabete, preclampsia, fumo e invecchiamento.

Elevati livelli di dimetilarginina asimmetrica (ADMA) sono associati ad un aumento del rischio di coronaropatie. L'ADMA inibisce la ossido nitrico sintasi ed i livelli plasmatici di ADMA risultano elevati nei pazienti con ipertensione, ipercolesterolemia, diabete di tipo 2 e nefropatie terminali. Nel futuro, l'ADMA potrebbe divenire un ulteriore parametro biochimico per la routine clinica volta ad identificare un elevato rischio di eventi cardiovascolari al di là dei parametri tradizionali utilizzati oggi. In un modello di regressione multivariata approssimato per i fattori biochimici dei pazienti, soltanto i livelli di ADMA si sono dimostrati significativi marcatori del rischio di coronaropatie. (Am Heart J 2006; 152: 493.e1-8).



Nitrile ossido



L'NO è una sostanza abbastanza ubiquitaria prodotta appunto a partire dall'amminoacido L-arginina in una reazione multi-step catalizzata dall'enzima ossido nitrico sintetasi (figura 1, pag 5). Quest'ultimo esiste in numerose isoforme, alcune costitutive (cellule endoteliali, piastrine, sistema nervoso) ed altre inducibili (macrofagi, leucociti polimorfonucleati, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce, epatociti) e ciò dà ragione all'ampia distribuzione dei siti di produzione dell'importante mediatore nel nostro organismo⁴.

Nei sistemi biologici, l'NO agisce come un importante messaggero intra- e inter-cellulare regolando numerosissime funzioni, in primis quella dell'endotelio vascolare¹. Infatti, in seguito ad adeguata stimolazione (meccanica o chimica), le cellule endoteliali producono l'NO che, in parte, diffonde nel compartimento ematico, riducendo l'aggregabilità delle piastrine e l'adesività dei leucociti alle pareti dei vasi sanguigni, e, in parte, raggiunge la sottostante muscolatura liscia vascolare inducendone il rilascio. I conseguenti effetti anti-aggre-

ganti, anti-infiammatori ed anti-ipertensivi sono ritenuti di grande importanza nella prevenzione dell'aterosclerosi¹.

Poiché la ridotta biodisponibilità dell'NO è ritenuta responsabile dell'insorgenza e/o dell'aggravamento di numerose quanto diffuse patologie, quali l'ipertensione arteriosa e l'aterosclerosi^{2, 6-9} numerosi studi hanno valutato la possibilità di aumentare la sintesi endogena del mediatore centrato sull'azoto attraverso l'integrazione alimentare. La strada più battuta, in tal senso, è stata la somministrazione di L-arginina per via orale, infatti, come si è detto in precedenza, questo amminoacido semi-essenziale¹⁰ è il diretto precursore dell'NO².

In tale contesto, studi condotti su animali da laboratorio hanno dimostrato che l'integrazione alimentare con L-arginina, favorendo la sintesi di NO, accelera la guarigione di ulcere in ratti diabetici Sprague-Dawley,¹¹ migliora la disfunzione endoteliale in hamster resi sperimentalmente iperlipemici-iperlipemici¹² ed esercita un effetto benefico sull'ipertensione ed il me-



8

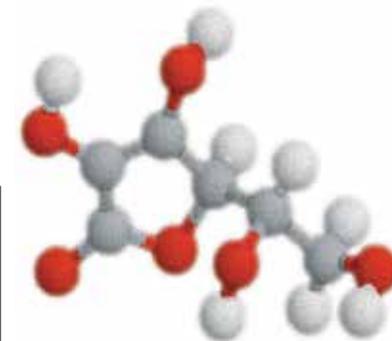
tabolismo lipidico in ratti diabetici¹³. Questi favorevoli effetti, confermati recentissimamente anche in ratti resi diabetici mediante streptozotocina,¹⁴ dimostrano che è sperimentalmente possibile, attraverso l'aggiunta di L-arginina alla dieta, migliorare la sintesi endogena di NO e invertire gli effetti sfavorevoli dovuti ad una ridotta biodisponibilità del mediatore. Studi condotti sull'uomo hanno confermato ed esteso le potenziali indicazioni "terapeutiche" della L-arginina che, sia come tale – grazie all'attività immuno- ed endocrino-modulatrice – sia, soprattutto, come precursore dell'NO, si sta rivelando particolarmente utile nel trattamento di numerosissime patologie, dalle varie forme cliniche della cardiopatia ischemica, quale l'angina pectoris, alla claudicatio intermittens, dall'ipertensione arteriosa all'insufficienza cardiaca congestizia, dalla preeclampsia alla disfunzione erettile.¹⁶⁻¹⁹ Infine, esperimenti condotti su topi indicano che la L-arginina migliora le prestazioni muscolari in regime di esercizio aerobico attraverso un aumento della produzione di NO, e ciò conferma il già noto ruolo

di questo amminoacido sulle performance atletiche.²¹

Nel complesso, quindi, i dati sperimentali e quelli clinici qui analizzati, dimostrano univocamente che l'aggiunta di moderate quantità di L-arginina alla dieta abituale può migliorare alcune condizioni fisio-patologiche attraverso un aumento della sintesi endogena dell'NO, importantissimo mediatore biologico, di cui l'amminoacido è il diretto precursore.

Oggi sono disponibili numerose formulazioni orali a base di L-arginina, tra le quali andrebbero preferite quelle arricchite con antiossidanti. Infatti, in talune circostanze, quali quelle legate allo stress ossidativo (squilibrio fra produzione ed inattivazione di specie reattive dell'ossigeno, quali l'anione superossido) l'NO, pur prodotto in quantità adeguate, viene rapidamente convertito in sottoprodotti biologicamente inattivi o addirittura tossici (es. perossinitrito). Pertanto, sebbene la L-arginina possa esercitare di per sé un'azione anti-radicalica,²² la presenza di un antiossidante nella sua formulazione è potenzialmente in grado di aumentare in maniera più efficiente la "bio-

Inositolo nicotinato



disponibilità" dell'NO, sia fornendo il precursore fisiologico (L-arginina) sia neutralizzando le specie chimiche reattive che tenderebbero ad inattivarlo.

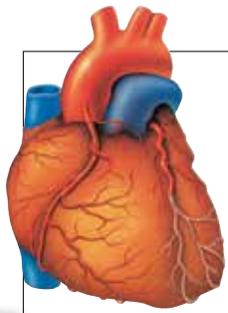
INOSITOLO NICOTINATO

L'inositolo nicotinato è una forma di rilascio dell'acido nicotinic utilizzato per il trattamento delle iperlipidemie, delle problematiche vascolari periferiche, compresa la malattia di Raynaud, la claudicatio intermittens, la malattia di Burger. La possibile attività ipolipemizzante dell'inositolo nicotinato è legata alla sua conversione metabolica ad acido nicotinic. L'inositolo nicotinato ha mostrato una qualche attività in alcuni soggetti affetti da malattia di Raynaud e da claudicatio intermittens. Le caratteristiche della malattia di Raynaud comprendono una vasocostrizione intensa ed una iperaggregazione piastrinica. L'attività ipolipemizzante e vasodilatatoria dell'inositolo è probabilmente

mediata dalle piastrine.

La maggior parte degli studi che riguardano l'acido nicotinic può essere applicata all'inositolo nicotinato. In un'indagine in doppio cieco, controllata verso placebo, 23 pazienti affetti da malattia di Raynaud hanno ricevuto, in maniera randomizzata, placebo o 4 g/die di inositolo esanicotinato durante la stagione fredda. Il trattamento con l'inositolo esanicotinato ha prodotto un numero minore di disturbi, per intensità e durata, rispetto ai controlli.





Picnogenolo

Il termine picnogenolo si riferisce ad una miscela di procianidine estratte dal Pino marittimo. Studi *in vitro* hanno dimostrato che il picnogenolo può proteggere le cellule dalla perossidazione lipidica e dal danno indotto da varie tossine ossidative. In modelli animali *in vivo* il picnogenolo ha mostrato che è in grado di diminuire il danno da riperfusion postischemica. Dati preliminari suggeriscono che il picnogenolo esercita un'attività vasodilatatoria, inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina ed aumenta la microcircolazione promuovendo l'aumento della resistenza capillare. Può inibire l'aggregazione piastrinica e l'ossidazione del colesterolo LDL.

Studi clinici hanno dimostrato che il picnogenolo riduce in maniera statisticamente significativa i livelli di colesterolo totale e LDL, mentre aumenta i livelli di HDL. Inoltre è stata dimostrata la capacità del picnogenolo di stimolare la sintesi endoteliale di ossido nitrico e simultaneamente svolgere un'azione vasodilatatrice. In uno studio condotto in doppio cieco è stato dimostrato che il picnogenolo riduce in maniera significativa

i valori della pressione sistolica in pazienti ipertesi mediamente da 140 mm Hg a 132 mm Hg

Potrebbe aiutare al mantenimento dei livelli di alcuni antiossidanti e principalmente della vitamina A e vitamina E.

Molti di questi effetti sono stati evidenziati da studi *in vitro*. In un trial clinico eseguito, il picnogenolo ha inibito l'aggregazione delle piastrine indotta dal fumo in modo più significativo alla dose di 200 mg che a dosi di 100 o 150 mg. Nei disordini vascolari, comprese le varicosità venose e l'insufficienza venosa cronica, il trattamento con picnogenolo è risultato efficace.

Il picnogenolo è un potente antiossidante che lavora in combinazione con la vitamina C e la vitamina E prevenendo i danni causati al sistema cardiovascolare dai radicali liberi.

Assieme alla vitamina C il picnogenolo possiede un particolare valore nello stabilizzare le pareti dei vasi sanguigni, inclusi i capillari. Si è dimostrato che il picnogenolo si lega alla elastina, la più importante molecola di elasticità, e la protegge dalla degradazione enzimatica.

Vitamine

VITAMINA C

La vitamina C è il principale antiossidante dell'organismo. Quantità ottimali di vitamina C proteggono efficacemente il sistema cardiovascolare contro l'ossidazione biologica. La vitamina C è anche un co-fattore per una serie di enzimi importanti per un più efficiente metabolismo del colesterolo, dei trigliceridi e di altri fattori di rischio. L'attività antiossidante della vitamina C è marcata e sembra giocare un ruolo determinante nell'efficacia cardioprotettiva delle vitamine. Diversi studi hanno dimostrato che la vitamina C, da sola o in associazione con altri nutrienti, inibisce significativamente l'ossidazione del colesterolo LDL. Questo effetto è più consistente quando la vitamina C è in associazione con la vitamina E, ma si è anche osservato quando la vitamina C è somministrata da sola. In quest'ultimo caso alcuni autori ipotizzano che essa agisca risparmiando o riciclando la vitamina E, un'attività che è stata osservata *in vitro*. In soggetti fumatori, nei quali il problema dell'ossidazione lipidica è particolarmente serio, i risultati sono contrastanti. Uno tra gli studi meglio disegnati, che ha previsto l'impiego di un sistema di misurazione dell'ossidazione lipidica particolarmente sensibile, ha evidenziato che i forti fumatori beneficiano della somministrazione di vitamina C.

L'integrazione di vitamina C, in alcuni studi, ha anche dimostrato di essere in grado di ridurre in misura significativa i livelli plasmatici di colesterolo totale, mentre altri studi non hanno ottenuto questo risultato. Inoltre sono



tola E, Valsecchi G, Galluccio E, Chierchia SL, Margonato A. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2004. 3 (7): 933-935.

19. Stanislavov R, Nikolaova V. Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine. *J Sex Marital Ther.* 2003. 29 (3): 207-213.

20. Battaglia C. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod.* 1999. 14 (7): 1690-1697.

21. Maxwell AJ, Ho H-KV, Le CQ, Lin PS, Bernstein S, Cooke JP. L-arginine enhances aerobic exercise capacity in association with augmented nitric oxide production. *J Appl Physiol.* 2001. 90: 933-938.

22. Jablecka A, Checinski P, Krauss H, Micker M, Ast J. The influence of two different doses of L-arginine oral supplementation on nitric oxide (NO) concentration and total antioxidant status (TAS) in atherosclerotic patients. *Med Sci Monit.* 2004. 10 (1): CR29-CR32.

23. Fried R, Merrell WC. The arginine solution. 1999. Warner Books.

24. Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002 Apr;40(4):158-68.

25. Schafer A, Chovanova Z, Muchova J, Sumegova K, Liptakova Durackova Z, Hogger P. Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract (Pycnogenol). *Bio-med Pharmacother.* 2006 Jan;60(1):5-9. Epub 2005 Oct 26.

26. Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, Pellegrini L, Ledda A, Vinciguerra G, Ricci A, Gizzi G, Ippolito E, Fano F, Dugall M, Acerbi G, Cacchio M, Di Renzo A, Hosoi M, Stuard S, Corsi M. Comparison of Pycnogenol and Dafflon in treating chronic venous insufficiency: a prospective, controlled study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006 Apr;12(2):205-12.

27. Vinciguerra G, Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, Stuard S, Ricci A, Di Renzo A, Hosoi M, Dugall M, Ledda A, Cacchio M, Acerbi G, Fano F. Cramps and muscular

pain: prevention with pycnogenol in normal subjects, venous patients, athletes, claudicants and in diabetic microangiopathy. *Angiology.* 2006 May-Jun;57(3):331-9.

28. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, Ledda A, Di Renzo, Stuard S, Dugall M, Pellegrini L, Gizzi G, Rohdewald P, Ippolito E, Ricci A, Cacchio M, Cipollone G, Ruffini I, Fano F, Hosoi M. Diabetic ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006 Jul;12(3):318-23.

29. Stanislavov R, Nikolaova V. Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-arginine. *J Sex Marital Ther.* 2003 May-Jun;29(3):207-13. ks.



NITROS

PRINCIPI ATTIVI PER DOSE	PER BUSTINA	*VNR%
L-Arginina	2500 mg	
Inositolo	100 mg	
Pino marittimo E.S. 95% in OPC	100 mg	
Vitamina C	60 mg	75%
Vitamina E	5 mg	41,6%

*VNR%: Valore Nutritivo di Riferimento.

FORMA FARMACEUTICA
Bustine da 6,5 g cadauna

PROPRIETÀ DEI COMPONENTI SECONDO LA LETTERATURA SCIENTIFICA

Azione antiossidante, antiaggregante piastrinica, vasoprotettrice, vasodilatatrice, riduzione del colesterolo totale ed LDL, aumento delle HDL, aumento della resistenza capillare. Tali proprietà ne hanno consentito l'utilizzo in studi clinici condotti su insufficienza circolatoria centrale e periferica, cardiopatia ischemica, claudicatio intermittens, malattia di Raynaud, ipertensione arteriosa, aterosclerosi, disfunzioni erettili a base vascolare, performance atletiche.

POSOLOGIA

Una bustina al giorno o secondo parere medico.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità nota ad uno dei componenti il prodotto

PRECAUZIONI

In mancanza di dati di sicurezza per impieghi a lungo tempo, si sconsiglia l'uso in caso di gravidanza od allattamento al seno senza controllo medico.

INTERAZIONI

Nessuna alle dosi consigliate.

EFFETTI INDESIDERATI

Nessuna alle dosi consigliate.

Effetti sulle capacità di guida e sull'uso di macchinari: nessuno.

Avvertenze: Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Conservare in luogo fresco e asciutto.

Prodotto non testato su animali.

NITROS

