



Foto di Ingrid

Humulus lupulus. Il valore del luppolo per la produzione di birra è dovuto principalmente alle molecole aromatiche e amare presenti nella resina secreta dai coni della pianta.

Luppolo: fonte di molecole amaricanti con potenziale attività nella prevenzione dell'obesità e del diabete

Humulus lupulus L., comunemente chiamato luppolo, lo conosciamo prevalentemente per la sua importanza nel settore della birrificazione ma, in realtà, ha una storia millenaria di utilizzo in medicina popolare le cui tracce risalgono al periodo preistorico. Sono infatti numerose le testimonianze relative all'utilizzo del luppolo nella tradizione a partire da alcune piuttosto fantasiose, come il suo impiego per allontanare i demoni durante la notte o eliminare le impurità dal sangue, ad altre con fondamenta empiriche e poi scientifiche. In questo articolo saranno illustrati alcuni riscontri scientifici nell'impiego del luppolo nella prevenzione dell'obesità e del diabete.

- * **Ludovica Lela**
- * **Maria Ponticelli**
- * **Luigi Milella**

Le tribù dei nativi americani usavano il luppolo come sedativo, antireumatico, analgesico, antinfiammatorio, per favorire l'eliminazione dei calcoli renali e per il trattamento dei dolori intestinali. In India la farmacopea ayurvedica raccomanda il luppolo per trattare l'irrequietezza associata a tensione nervosa, mal di testa e indigestione, mentre nella medicina cinese viene utilizzato per la cura dell'insonnia e la dispepsia. In particolare, l'uso tradizionale del luppolo come trattamento per i disturbi dell'umore (irrequietezza, ansia) e disturbi del sonno è stato riportato dal *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) e anche dell'*European Medicines Agency's* (EMA) *committee* [1]. Per tutto il XIX secolo fu usato come ingrediente in molte specialità farmaceutiche, tra cui i cosiddetti "amari di luppolo" un popolare tonico di erbe in una soluzione alcolica al 30%. Il luppolo è infatti ricco di principi attivi amaricanti particolarmente presenti nelle inflorescenze femminili note per essere ricche

di ghiandole resinose secernenti una sostanza giallastra ed amara, la luppolina. Quest'ultima è composta da oli essenziali, α -acidi (umulone, adumulone e coumulone), β -acidi (lupulone, adlupulone e colupulone), e polifenoli (es. flobafeni, xantumolo), noti, insieme ai loro prodotti di ossidazione, per aromatizzare e conferire alla birra la sua caratteristica amarezza [2, 3].

I composti amaricanti

Il valore del luppolo per la produzione di birra è dovuto principalmente a queste molecole aromatiche e amare presenti nella resina secreta dai coni del luppolo tanto che oggi si parla di una vera e propria "corsa al luppolo" e dell'introduzione di birre così amare da superare le 110 IBU, indice di misura dell'amarezza, la quantità massima di "unità" di amaro rilevabili dall'uomo. D'altro canto la recente letteratura scientifica si è concentrata sul ruolo dei

composti amaricanti del luppolo, al di là della loro importanza per industria, verificando se potessero giocare un ruolo nella prevenzione della sindrome metabolica e delle patologie ad esse correlate come obesità e diabete. Recenti evidenze scientifiche hanno, infatti, dimostrato la capacità degli estratti di questa specie di spiegare un'azione anti-obesogenica mediante attivazione dei recettori del gusto amaro espressi a livello gastro-intestinale [4]. Generalmente, quando si parla di "recettori del gusto", il pensiero si volge al cavo orale ove queste strutture proteiche sono coinvolte nella percezione dei sapori (salato, dolce, amaro, grasso e dell'umami). Tuttavia, essi sono espressi in tutto l'organismo rendendo il corpo, citando le parole di Montesquieu, *"una macchina le cui strutture e leggi determinano le sue capacità percettive"*. In particolare, nell'uomo sono stati individua-

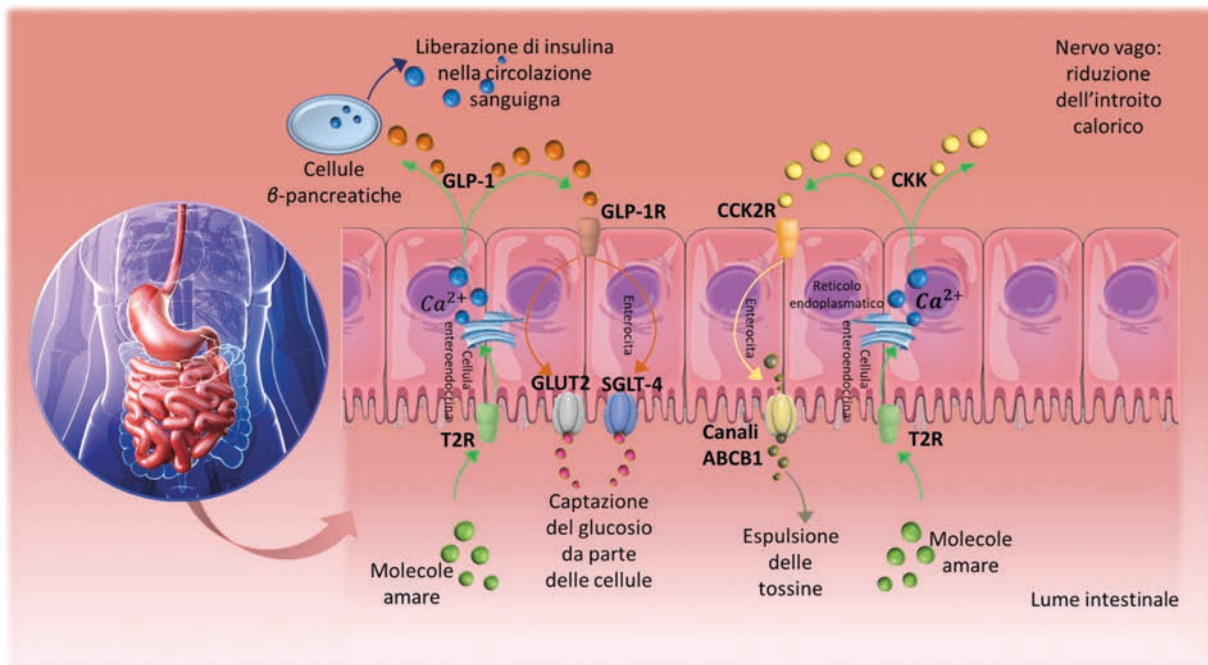
ti 3 tipi di recettori codificanti per il gusto dolce ed umami (TAS1R1, TAS1R3 e TAS1R2) e 25 per il gusto amaro [5]. Questa diversità nei recettori del gusto amaro può essere considerata come il risultato dell'evoluzione biologica di ciascun essere vivente in risposta alle sostanze tossiche che generalmente vengono percepite come amare. Grazie a questa diversità i recettori del gusto, ed in particolare modo quelli del gusto amaro (TAS2R), sono coinvolti nella regolazione di numerose attività fra cui quella del sistema immunitario, endocrino, nonché del senso di benessere [6]. Recenti ricerche hanno infatti suggerito un legame tra i recettori del gusto amaro e il sistema degli endocannabinoidi (EC), implicato non solo nel rafforzamento dei circuiti di ricompensa (di qui il senso di benessere), ma anche nella modulazione dell'assunzione di cibo e nel controllo del metabolismo dei lipidi e del

Foto di Rita



Humulus lupulus.
In India la farmacopea ayurvedica raccomanda il luppolo per trattare l'irrequietezza associata a tensione nervosa, mal di testa e indigestione.

Figura 1: Le cellule enteroendocrine esprimono recettori del gusto amaro (T2R), la cui attivazione da parte di molecole di gusto amaro porta alla secrezione di ormoni anoressizzanti come il peptide 1 simile al glucagone (GLP-1) e la colecistochina (CKK). Il GLP-1 induce il pancreas a rilasciare insulina, con conseguente riduzione dei livelli di glucosio nel sangue. La CKK, per attivazione del nervo vago, riduce l'appetito e quindi l'assunzione di cibo. Abbreviazione: P-glicoproteina 2 (ABCB1), recettore del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1R), recettore della colecistochina (CKK2R), trasportatore del glucosio 2 (GLUT2), cotrasportatori sodio-glucosio 4 (SGLT-4).



glucosio in diversi organi periferici, in particolare nel fegato e nel tessuto adiposo [7, 8]. A tal proposito un ruolo determinante è svolto dai TAS2R espressi a livello gastrointestinale (Figura

1) in quanto coinvolti nella regolazione della secrezione di ormoni gastrointestinali, dello svuotamento e della motilità gastrointestinale, regolando così la sensazione di fame e sazietà. Si

è visto infatti come i TAS2R giochino un ruolo essenziale nella regolazione del rilascio di ormoni oressigeni (grelina e motilina) ed anoressigeni [peptide glucagone simile 1 (GLP-1), pepti-

Humulus lupulus () Il luppolo sembra costituire una potenziale fonte di composti amaricanti in grado di prevenire l'incremento del peso corporeo e quindi l'obesità e di svolgere un ruolo nel diabete di tipo 2 grazie alla regolazione dei livelli glicemici.



Foto di R. Longo

de YY (PYY) e colecistochinina (CKK) noti per influenzare la stimolazione del senso di fame e sazietà, rispettivamente [9]. Analisi condotte su modelli murini e clinical trials hanno inoltre dimostrato come tali recettori siano in grado di indurre una riduzione del peso corporeo e dell'insulino-resistenza [10].

Alla base di tale attività sembrerebbe esserci la capacità delle molecole amaricanti del luppolo di indurre la secrezione di incretine (CKK e GLP-1) coinvolte nella riduzione della glicemia post-prandiale e dell'introito calorico mediante attivazione di specifici TAS2R (TAS2R1, TAS2R14 e TAS2R40) espressi a livello gastrointestinale [4, 11]. Per citare alcuni trials

clinici, somministrando, nella condizione di digiuno, a uomini sani Amarasate™ (estratto di luppolo della Nuova Zelanda ottenuto mediante l'utilizzo dei CO₂ supercritica) alla dose di 500 mg, si è visto un aumento dei livelli di CKK in seguito all'assunzione di cibo [12]. La CKK agisce modulando la capacità dei neuroni afferenti vagali di rispondere ai segnali legati all'assunzione di cibo per cui un deficit nella sua segnalazione, come dimostrato in modelli murini, determina aumento ponderale e obesità. Sulla base di queste evidenze si potrebbe quindi correlare al possibile aumento dei livelli di CKK con la riduzione del peso corporeo, ed in particolare del grasso addominale, osservata in uno studio

clinico randomizzato a doppio cieco condotto su pazienti obesi trattati con estratto di luppolo maturo [13]. Inoltre il coinvolgimento dei composti amaricanti del luppolo in queste attività è stato confermato da un altro trial clinico in cui la somministrazione di *iso*-umulone (prodotto di ossidazione dell'umulone) determinava non solo una riduzione del peso corporeo ma anche una significativa riduzione dei livelli di glucosio ematico ed emoglobina glicata (HbA1) in pazienti con diabete di tipo 2 [14].

Conclusioni

Tali evidenze rappresentano quindi una prova di come il luppolo possa costituire una potenziale fonte di composti

Gastrokey
armonia ed equilibrio naturale
delle funzioni gastriche.

Acidità, nausea, bruciori, digestione lenta e reflusso?

Gastrokey omeostat® sostiene l'equilibrio fisiologico dello stomaco armonizzandone le funzioni.

Per saperne di più:
www.fitomedical.com

A base di:
Triphala,
Scutellaria,
Zenzero,
Liquirizia

Il luppolo viene utilizzato nella medicina cinese per la cura dell'insonnia e la dispepsia.



Foto di Megan Hansen

amaricanti in grado di prevenire l'incremento del peso corporeo e quindi l'obesità e di svolgere un ruolo nel diabete di tipo 2 grazie alla regolazione dei livelli glicemici. Vale la pena evidenziare con chiarezza che gli studi citati fanno riferimento a test basati sull'utilizzo di estratti di luppolo e non della birra che contiene anche carboidrati ed alcool il cui metabolismo, in seguito ad assunzione, segue il rilascio di una certa quantità di energia con un indice glicemico particolarmente elevato [15]. Tuttavia, si vuole sottolineare l'importanza dei composti amaricanti e la meravigliosa complessità del nostro organismo e come l'utilizzo millenario delle sostanze amaricanti trovi, ancora oggi, un elevato e rinnovato interesse per la salute dell'uomo. Sebbene la strada per il conferimento dell'attività anti-obesogenica e anti-diabe-

tica ai composti amaricanti del luppolo e di altre specie vegetali amare, esplicita mediante attivazione dei recettori dell'amaro, è ancora lunga ma la ricerca scientifica ha messo in evidenza quanto promettenti possano essere le attività biologiche di queste molecole. Citando Tito Lucrezio Caro non resta altro che dire *"Di mezzo al fonte della gioia sgorga una vena d'amaro"* e, magari, anche qualche chilo in meno.

*** UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA BASILICATA, Dipartimento di Scienze**

Bibliografia

- Zanoli P. and Zavatti M., "Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L.", Journal of ethnopharmacology, 2008.
- Ponticelli M., Russo D., Faraone I. et al., "The promising ability of *Humulus lupulus* L. Iso- α -acids vs. diabetes, inflammation, and metabolic syndrome: A systematic review", Molecules.
- Lela L., Ponticelli M., Caddeo C. et al., "Nanotechnological exploitation of the antioxidant potential of *Humulus lupulus* L. extract", Food Chemistry.
- Walker E. G., Lo K. R., Pahl M. C. et al., "An extract of hops (*Humulus lupulus* L.) modulates gut peptide hormone secretion and reduces energy intake in healthy-weight men: a randomized, crossover clinical trial", The American Journal of Clinical Nutrition.
- Jeruzal-Świątecka J., Fendler W., and Pietruszewska W., "Clinical role of extraoral bitter taste receptors", International journal of molecular sciences.
- Harmon C. P., Deng D., and Breslin P. A., "Breslin, Bitter taste receptors (T2Rs) are sentinels that coordinate metabolic and immunological defense responses", Current opinion in physiology, 2021.
- Mennella I., Fogliano V., Ferracane R. et al., "Microencapsulated bitter compounds (from *Gentiana lutea*) reduce daily energy intakes in humans", British Journal of Nutrition, 2016.
- Chou W. L., "Therapeutic potential of targeting intestinal bitter taste receptors in diabetes associated with dyslipidemia", Pharmacological Research.
- Xie C., Wang X., Young R. L. et al., "Role of intestinal bitter sensing in enteroendocrine hormone secretion and metabolic control", Frontiers in Endocrinology.
- Rezaie P., Bitarafan V., Horowitz M. et al., "Effects of Bitter Substances on GI Function, Energy Intake and Glycaemia-Do Preclinical Findings Translate to Outcomes in Humans?", Nutrients.
- Dunkel A., Hofmann T., and Di Pizio A., "In silico investigation of bitter hop-derived compounds and their cognate bitter taste receptors", Journal of Agricultural and Food Chemistry.
- Ingram J. R., Walker E. G., Pahl M. C. et al., "Activation of Gastrointestinal Bitter Taste Receptors Suppresses Food Intake and Stimulates Secretion of Gastrointestinal Peptide Hormones in Healthy Men", European Obesity Summit (EOS).
- Morimoto-Kobayashi Y., Ohara K., Ashigai H. et al., "Matured hop extract reduces body fat in healthy overweight humans: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study", Nutrition journal.
- Yajima H., Ikeshima E., Shiraki M. et al., "Isohumulones, bitter acids derived from hops, activate both peroxisome proliferator-activated receptor α and γ and reduce insulin resistance", Journal of Biological Chemistry.
- De Gaetano G., Costanzo S., Di Castelnuovo A. et al., "Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document", Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.