

## Dai recettori dell'aldosterone alla liquirizia: storia di una collaborazione con l'Australia e...tanta nostalgia

*Decio Armanini*

Dal 1981 al 1982 ho passato un anno in Australia lavorando presso il MRC del Prince Henry's Hospital della Monash University di Melbourne. Dopo numerosi anni, in occasione di un altro viaggio a Melbourne, avevo cercato di nuovo la struttura in South Yarra, ma purtroppo era stata rasa al suolo ed un nuovo centro era stato aperto a Claiton.

Il Prof. JW Funder a cui mi lega una particolare amicizia e riconoscenza era allora il responsabile del Centro e tuttora ci vediamo in occasione dei vari Congressi.

Ho lasciato numerosi ricordi e amici a Melbourne ove di nuovo ho passato altri due mesi nel 1996 presso il Children Hospital dell'Università di Melbourne presso il centro di endocrinologia Pediatrica diretto dal prof G Warne, alloggiando in una casetta vittoriana in Elgin street. Per tale soggiorno ho usufruito del programma di scambi di docenti fra le Università di Melbourne e di Padova.

Ho lasciato in Australia molti ricordi e soprattutto ho incamerato un bagaglio scientifico che mi è servito per proseguire il filone di ricerca.

La mia prima permanenza in Australia è stata un'esperienza scientifica importante, anche perché ho potuto sviluppare un progetto a cui tenevo particolarmente, legato allo studio dei recettori dell'aldosterone, un ormone prodotto dal surrene che regola il metabolismo dell'acqua, del sodio e del potassio e che attualmente sembra anche implicato anche in numerose patologie cardiovascolari.

Durante la permanenza a Melbourne, dopo aver acquisito le tecniche di dosaggio dei recettori dell'aldosterone mediante radioreceptorassay, con il prezioso aiuto di Z. Krozowski, mi sono dedicato allo studio di sostanze esogene che potevano mimare l'effetto dell'aldosterone. In particolare avevo studiato l'affinità dei derivati della liquirizia per il recettore dell'aldosterone nel rene e successivamente, con l'aiuto del Prof B. Adam e di G. Golan del Repatriation Hospital di Heidelberg, ho valutato l'effetto in vivo nel ratto di tali derivati della liquirizia sull'escrezione di sodio e potassio.

Uno dei primi lavori pubblicati in Australia aveva dimostrato come il carbenoxolone, derivato della liquirizia, si leghi direttamente al recettore dell'aldosterone ed eserciti un'azione diretta nel ratto sulla escrezione di sodio e potassio (1).

Successivamente abbiamo dimostrato che anche il principio attivo della liquirizia può causare un effetto diretto sul recettore dell'aldosterone (2).

Di ritorno a Padova abbiamo fatto uno studio, in cui sono state coinvolte delle collaboratrici del Prof. Funder in visita presso il nostro centro, sull'effetto del carbenoxolone direttamente nell'uomo, dimostrando che la sostanza è in grado di esercitare sia un'azione diretta sul recettore dell'aldosterone, quando assunta ad alte dosi, sia di bloccare l'accesso dell'aldosterone al suo recettore attraverso l'inibizione di un enzima renale, la 11 idrossisteroide-deidrogenasi di tipo 2, favorendo quindi l'insorgenza di un'ipertensione simile a quella provocata dall'aldosterone ma dovuta al legame del cortisolo al recettore dell'aldosterone (3). Un effetto analogo in vivo è stato successivamente dimostrato per la liquirizia (4).

Negli anni successivi la radice della liquirizia è rimasta uno dei miei più importanti campi di ricerca anche considerando che in Italia e in altri paesi i suoi estratti sono comunemente usati per migliorare l'alito e come rinfrescante. Abbiamo anche svolto numerosi studi sulla storia della sostanza che è usata da millenni in medicina e tante applicazioni oggi dimostrate scientificamente erano note sin dall'antichità (5).

Nel 1985, durante un soggiorno in Germania a Monaco di Baviera, avevo messo a punto una metodica per misurare i recettori dell'aldosterone nei linfociti umani e mediante tale metodica avevo potuto studiare numerose situazioni cliniche, di cui la più importante era stata una collaborazione con John sullo pseudoipoadosteronismo, una situazione clinica in cui vi sono tutti i segni della mancanza dell'aldosterone ma in realtà l'aldosterone è molto elevato ma non attivo. Abbiamo dimostrato che la malattia è dovuta ad una incapacità dell'aldosterone di legarsi al suo recettore (6). Successivi studi hanno poi evidenziato che vi erano delle mutazioni del recettore stesso a confermare il nostro riscontro preliminare.

Negli ultimi anni abbiamo sviluppato ulteriori studi sulla liquirizia, utilizzando metodiche varie anche di espressione genica.

I lavori più importanti hanno evidenziato che la liquirizia ha un'azione di blocco parziale della sintesi di testosterone (7). Tale situazione nel maschio non è rilevante, dato che l'ormone non scende sotto i valori di norma durante l'assunzione della sostanza, mentre nella femmina, in cui il testosterone ha valori più bassi, si nota una riduzione degli ormoni maschili tale da avere applicazioni terapeutiche sia negli stati di irsutismo che nella sindrome dell'ovaio policistico (8,9). In tali situazioni si deve tenere presente che l'uso prolungato a dosi elevate di liquirizia può sempre dare effetti indesiderati come l'ipertensione e l'ipokalemia e quindi la sostanza deve essere somministrata come un farmaco.

Un altro studio ha evidenziato come la liquirizia trovi utile applicazione nell'obesità. L'acido glicirretinico, principio attivo della liquirizia, infatti è in grado anche di bloccare un enzima del tessuto grasso, la 11 idrossisteroide deidrogenasi di tipo 1. Tale enzima di solito attiva il cortisone a cortisolo favorendo

l'incorporazione di trigliceridi negli adipociti. Il suo blocco riduce la disponibilità di cortisolo e pertanto anche quella di trigliceridi negli adipociti. Infatti, l'uso per os di liquirizia riduce la massa grassa corporea. È interessante che tale riduzione non si accompagna ad una riduzione del peso corporeo in quanto la liquirizia per la sua azione aldosteronosimile fa anche trattenere liquidi e quindi aumenta l'acqua corporea (10).

In uno studio successivo abbiamo anche dimostrato che una crema a base di acido glicirretinico è in grado di ridurre in modo significativo il grasso sottocutaneo superficiale delle cosce in donne volontarie dopo due mesi di trattamento. Tale effetto è stato dimostrato sia con la misurazione della circonferenza dell'arto in un punto premarcato, sia con la misurazione dello spessore dello strato di grasso superficiale mediante ecografia (11). Tale preparato ha trovato applicazione clinica nell'obesità sottocutanea localizzata, in quanto si è dimostrato che non vi sono ripercussioni sul metabolismo idrico valutato misurando i parametri ormonali che sono influenzati dalla liquirizia.

Di recente abbiamo dimostrato che la liquirizia è in grado anche di modificare la regolazione del paratormone in particolare alzandolo in modo significativo ma senza portarlo su valori elevati. Si è visto che il PTH a dosi fisiologiche è in grado di migliorare il metabolismo calcico osseo (12).

Da tutti questi studi si vede come l'aver frequentato il MRC del Prince Henry's Hospital è stato il punto di inizio di una buona parte della mia produzione scientifica, mantenendo il contatto con persone a cui devo molta riconoscenza e amicizia. Quello però che sia io che mia moglie ricordiamo con molto piacere e nostalgia sono anche vari viaggi in Australia non solo per lavoro ma talora anche abbinando meravigliose vacanze, come a Palm Cove, Port Douglas, Surfer Paradise e la costa di Adelaide etc, sia in macchina (una Datsun con 300.000 chilometri) sia con altri mezzi.

### References

- 1-[Armanini D, Karbowski I, Krozowski Z, Funder JW, Adam WR](#). The mechanism of mineralocorticoid action of carbenoxolone. *Endocrinology*. 1982;111:1683-6
- 2-[Armanini D, Karbowski I, Funder JW](#). Affinity of liquorice derivatives for mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;19:609-12.
- 3-[Armanini D, Scali M, Zennaro MC, Karbowski I, Wallace C, Lewicka S, Vecsei P, Mantero F](#). The pathogenesis of pseudohyperaldosteronism from carbenoxolone. *J Endocrinol Invest*. 1989 ;12:337-41.
- 4-[Armanini D, Lewicka S, Pratesi C, Scali M, Zennaro MC, Zovato S, Gottardo C, Simoncini M, Spigariol A, Zampollo V](#). Further studies on the mechanism of the mineralocorticoid action of licorice in humans. *J Endocrinol Invest*. 1996;19:624-9.
- 5-[Fiore C, Eisenhut M, Ragazzi E, Zanchin G, Armanini D](#). A history of the therapeutic use of liquorice in Europe. *J Ethnopharmacol*. 2005 ;99:317-24.
- 6-[Armanini D, Kuhnle U, Strasser T, Dorr H, Butenandt I, Weber PC, Stockigt JR, Pearce P, Funder JW](#). Aldosterone-receptor deficiency in pseudohypoaldosteronism. *N Engl J Med*. 1985;313:1178-81.
- 7-[Armanini D, Bonanni G, Palermo M](#). Reduction of serum testosterone in men by licorice. *N Engl J Med*. 1999 ;341:1158.
- 8-[Armanini D, Mattarello MJ, Fiore C, Bonanni G, Scaroni C, Sartorato P, Palermo M](#). Licorice reduces serum testosterone in healthy women. *Steroids*. 2004;69:763-6.
- 9-[Armanini D, Castello R, Scaroni C, Bonanni G, Faccini G, Pellati D, Bertoldo A, Fiore C, Moghetti P](#). Treatment of polycystic ovary syndrome with spironolactone plus licorice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006
- 10-[Armanini D, De Palo CB, Mattarello MJ, Spinella P, Zaccaria M, Ermolao A, Palermo M, Fiore C, Sartorato P, Francini-Pesenti F, Karbowski I](#). Effect of licorice on the reduction of body fat mass in healthy subjects. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:646-50.
- 11-[Armanini D, Nacamulli D, Francini-Pesenti F, Battagin G, Ragazzi E, Fiore C](#). Glycyrrhetic acid, the active principle of licorice, can reduce the thickness of subcutaneous thigh fat through topical application. *Steroids*. 2005;70:538-42
- 12-[Mattarello MJ, Benedini S, Fiore C, Camozzi V, Sartorato P, Luisetto G, Armanini D](#). Effect of licorice on PTH levels in healthy women. *Steroids*. 2006;71:403-8

### **Decio Armanini MD**

Professore di Endocrinologia

Università di Padova

Via Ospedale 105, 35100 Padova Italia

Email: decio.armanini@unipd.it

Testo originale in italiano