

# Innovativa formulazione di quercetina a elevata biodisponibilità

## Studio pilota in atleti di triathlon

Antonella Riva<sup>1</sup>, Jacopo A. Vitale<sup>2</sup>, Gianni Belcaro<sup>3,4</sup>, Shu Hu<sup>3,4</sup>, Beatrice Feragalli<sup>3,4</sup>, Giulia Vinciguerra<sup>3,4</sup>, Marisa Cacchio<sup>3,4</sup>, Ezio Bonanni<sup>3,4</sup>, Luca Giacomelli<sup>5</sup>, Roberto Eggenhöfner<sup>5</sup>, Stefano Togni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Indena, Milano

<sup>2</sup>IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

<sup>3</sup>Irvine Labs, Università degli Studi "G.d'Annunzio" Chieti-Pescara

<sup>4</sup>International Agency for Pharma-Standard Supplements, Spoltore, Pescara

<sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate Surgical Sciences and Integrated Diagnostics, Università di Genova, Genova  
antonella.riva@indena.com

**Parole chiave:** Quercetina, Integratore alimentare, Resistenza fisica, Phytosome®, Fitosoma®

### SUMMARY

**A novel highly-bioavailable quercetin in triathlon athletes:**

**A pilot registry study**

Oxidative stress is associated with delayed recovery and higher risk of post-training pain in triathlon athletes. Therefore, supplementation with antioxidant compounds may have a role in enhancing recovery. Quercetin presents marked antioxidant activity. In this pilot registry study, we evaluated the effects of the supplementation with a novel proprietary delivery form (phytosome®) of quercetin in amateur triathlon athletes (§).

We employed a specific study model of triathlon according to the "Sprint" distance. The individual triathlon training included repetition of the run 8 times in 14 days. A group of athletes (n=23) used quercetin phytosome® supplementation (one tablet of 250 mg quercetin phytosome® twice daily). A control group (n=25) did not use supplementation. All subjects attended a baseline measurement run and a second final measurement run at day 14. At the end of the study, subjective performance, post-training pain, cramps, time to full recovery and oxidative stress were measured.

No side effects were reported. The improvement of time to complete the run was greater in subjects on quercetin supplementation compared with the control group (-11,3% vs -3,9%; p<0,05). Training was considered more valuable in the quercetin group compared with controls (p<0,05). Similarly, post-run muscular pain, cramps, localized pain and the post-exercise recovery time were all considered better with the supplementation (p<0,05). Oxidative stress was also reduced (p<0,05).

This pilot study suggests that the oral supplementation with quercetin phytosome® may result in improved training and performance in amateur triathlon athletes.

### Riassunto

Lo stress ossidativo è associato al lento recupero e al rischio più elevato di dolore post-allenamento negli atleti di triathlon; pertanto, l'integrazione con composti naturali antiossidanti può avere un ruolo importante nel migliorare la condizione degli sportivi nella fase successiva allo sforzo fisico. La quercetina presenta una marcata attività antiossidante. In questo studio pilota abbiamo valutato gli effetti dell'integrazione con una nuova formulazione di quercetina a elevata biodisponibilità, atta quindi a migliorarne l'assorbimento negli atleti amatoriali di triathlon (§).

Abbiamo impiegato uno specifico modello di studio del triathlon in base alla distanza "Sprint" secondo cui l'allenamento individuale includeva la ripetizione della corsa 8 volte in 14 giorni. Un gruppo di atleti (n=23) ha assunto l'integratore alimentare (una compressa da 250 mg di quercetina Fitosoma® due volte al giorno), mentre un gruppo di controllo (n=25) non ha assunto l'integrazione. Tutti i soggetti hanno partecipato a una sessione di allenamento all'inizio dello studio e a una seconda sessione di allenamento al giorno 14. Alla fine dello studio sono state misurate le prestazioni soggettive, il dolore post-allenamento, i crampi, il tempo per raggiungere il completo recupero e lo stress ossidativo.

(§) da: Riva A, Vitale JA, Belcaro G et al (2018) Quercetin phytosome® in triathlon athletes: a pilot registry study.

Minerva Med 109:285-289

Non sono stati segnalati effetti collaterali durante la supplementazione. Il miglioramento del tempo per completare l'intera sessione di triathlon è stato maggiore nei soggetti che avevano assunto quercetina rispetto al gruppo di controllo (-11,3% vs -3,9%;  $p < 0,05$ ). L'allenamento è stato considerato più efficace nel gruppo che aveva assunto quercetina rispetto ai controlli ( $p < 0,05$ ). Allo stesso modo, il dolore muscolare post-corsa, i crampi, il dolore localizzato e il tempo di recupero post-esercizio sono risultati migliori con l'integrazione ( $p < 0,05$ ). Anche lo stress ossidativo è stato ridotto ( $p < 0,05$ ). Questo studio pilota suggerisce che l'integrazione orale con quercetina Fitosoma® può migliorare allenamento e prestazioni in atleti di triathlon amatoriali.

## Introduzione

La resistenza è definita nello sport come la capacità della forza muscolare di continuare o completare una prova nonostante la fatica, lo stress o altre condizioni avverse (1). Gli atleti di triathlon necessitano di alti livelli di resistenza per completare la loro competizione, e una pronta ripresa dopo l'allenamento è fondamentale per ottenere livelli di resistenza maggiori (1,2). Lo stress ossidativo è stato associato a recupero ritardato e a maggiore rischio di dolore post-allenamento negli atleti di triathlon (2-4). A tal fine, l'integrazione con composti antiossidanti nelle fasi di allenamento e post-gara potrebbe avere un ruolo nel miglioramento della fase di recupero. La quercetina è uno dei polifenoli più abbondanti, comunemente presente in frutta e verdura (5). Questo flavonoide è dotato di marcata attività antiossidante, nonché di proprietà antinfiammatorie (6). Inoltre, la quercetina agisce come un potente scavenger di specie reattive dell'ossigeno, chela i metalli di transizione ed esercita un effetto protettivo contro la perossidazione lipidica (6). Studi precedenti hanno riportato che la quercetina esercita un effetto protettivo sulla pelle, riducendo i segni di infiammazione dell'epidermide danneggiata (6,7). In questo studio pilota abbiamo valutato gli effetti dell'integrazione con una nuova formulazione di quercetina a elevata biodisponibilità\*, atta quindi a migliorarne l'assorbimento negli atleti amatoriali di triathlon.

## Materiali e Metodi

Sono stati considerati per la selezione atleti non professionisti di triathlon di età compresa tra 30 e 40 anni.

Nel nostro studio abbiamo impiegato un modello di valutazione specifico del triathlon secondo la distanza "Sprint": i) un percorso di nuoto di 750 m all'aperto in acqua di mare, ii) un percorso in bicicletta di 20 km (12 miglia), e iii) una corsa di 5 km, come riportato in altri studi (2,3). L'allenamento è stato condotto presso la spiaggia di Pescara. Per mantenere le condizioni il più standard possibile, il periodo di allenamento si è svolto a luglio, quando la temperatura media sulla spiaggia di Pescara intorno alle 19:00 era circa di 21-28°C. I tempi di esecuzione medi per ciascuna delle tre specialità sono stati circa 12-15 minuti, 40 e 25 minuti, rispettivamente, con una media totale prevista di circa 100 minuti.

Gli atleti dilettanti in grado di eseguire il triathlon in circa  $100 \pm 15$  minuti sono stati inclusi nello studio, che è stato condotto secondo la Dichiarazione di Helsinki. Il comitato etico locale ha approvato il protocollo di studio e tutti i soggetti hanno firmato un consenso informato prima dell'inclusione.

L'allenamento individuale di triathlon includeva la ripetizione delle distanze definite 8 volte in 14 giorni nello stesso ambiente. La dieta era completamente libera e priva di integratori alimentari, dietro consiglio degli sperimentatori. È stato consentito un unico integratore di sali minerali (Polase®).

Un gruppo di atleti ( $n=23$ ) ha utilizzato la supplementazione in studio (una compressa da 250 mg di quercetina Fitosoma® (QF) due volte al giorno, con la prima colazione e la cena). QF è un'innovativa formulazione di quercetina a elevata biodisponibilità, costituita da una dispersione solida in una matrice a base di lecitina atta a consentirne un maggiore assorbimento. La sua composizione è la seguente: quercetina anidra (34-42%), lecitina di girasole (40%) e altri eccipienti per uso alimentare (20%). Il gruppo di controllo ( $n=25$ ) non ha utilizzato la supplementazione con QF, tuttavia ha seguito gli stessi programmi di allenamento e nutrizionali. Gli atleti erano liberi di decidere se prendere o meno la supplementazione di QF.

Per valutare le prestazioni, tutti i soggetti hanno eseguito un allenamento su distanza "Sprint" all'inizio dello studio e un secondo allenamento su distanza "Sprint" dopo 14 giorni. Queste valutazioni non erano competitive ma piuttosto cronometriche; il tempo finale per

\*Quercetin phytosome® (Indena, Milano)

completare ciascuna prova è stato registrato per ciascun partecipante. Alla fine del periodo di studio, una scala analogica visiva (VAS score, intervallo: 0-10) è stata usata per valutare la performance soggettiva, il dolore post-allenamento e i crampi.

È stato misurato il tempo per raggiungere il completo recupero. Inoltre, lo stress ossidativo è stato valutato misurando i radicali liberi plasmatici (test d-ROMS) (8). Le valutazioni di laboratorio routinarie sono state eseguite al basale e poco prima dell'ultima prova.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con il programma Sigma plot (Systat Software). È stato utilizzato il test ANOVA a due vie per confrontare le differenze nelle prestazioni nei due gruppi; il valore <0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

I due gruppi erano comparabili in termini di genere (maschi/femmine: 16/7 e 16/9, rispettivamente) ed età (media: 33 anni in ciascun gruppo).

Non sono stati segnalati effetti collaterali o problemi di tolleranza; la compliance al supplemento è stata del 100%.

Tutti i soggetti hanno completato le valutazioni di base e la misurazione finale.

Tutti i soggetti nei due gruppi hanno migliorato significativamente le prestazioni dopo allenamento rispetto al basale ( $p < 0,05$ ), sia nella misurazione del tempo totale sia nelle singole tre specialità della gara di triathlon rispetto ai valori di base (Tab. 1).

Il miglioramento, tuttavia, era maggiore nei soggetti che hanno avuto l'integrazione con quercetina rispetto al gruppo di controllo. La variazione finale nel tempo totale (espressa in secondi, comprese le transizioni tra le 3 specialità sportive) era -11,3 e -3,9% nel gruppo quercetina e nel gruppo controllo, rispettivamente.

La Figura 1 mostra le valutazioni dei parametri soggettivi dopo due settimane di allenamento. Complessivamente l'allenamento è risultato più efficace nel gruppo che aveva assunto quercetina rispetto al gruppo di controllo ( $p < 0,05$ ). Il dolore muscolare post-allenamento, i crampi, il dolore localizzato e le tensioni mu-

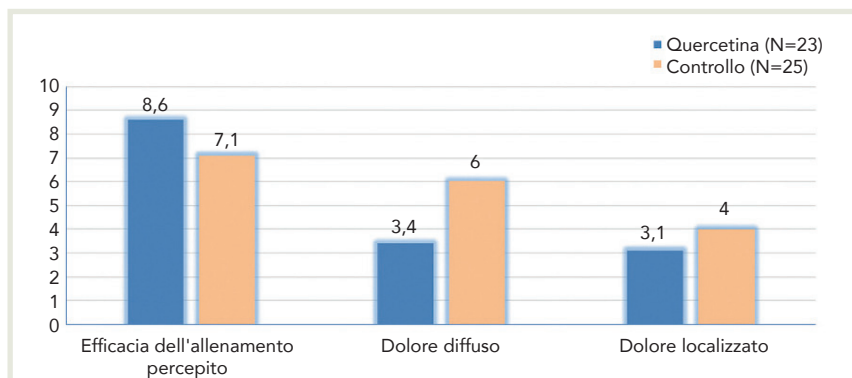
	Quercetina		Controllo	
	Basale	2 settimane	Basale	2 settimane
Nuoto, s	856±227	728±273*	858±237	794±216
Bici, s	2315±490	2047±428*	2240±482	2127±515
Corsa, s	1560±314	1423±288*	1535±333	1489±365
Totale, s (compreso fasi di transizione e riposo)	6113±424	5425±380*	6033±470	5797±499

\* $p < 0,05$  vs controllo

**Tabella 1** - Risultati del Triathlon Sprint (100 minuti) al basale e dopo un allenamento di 2 settimane

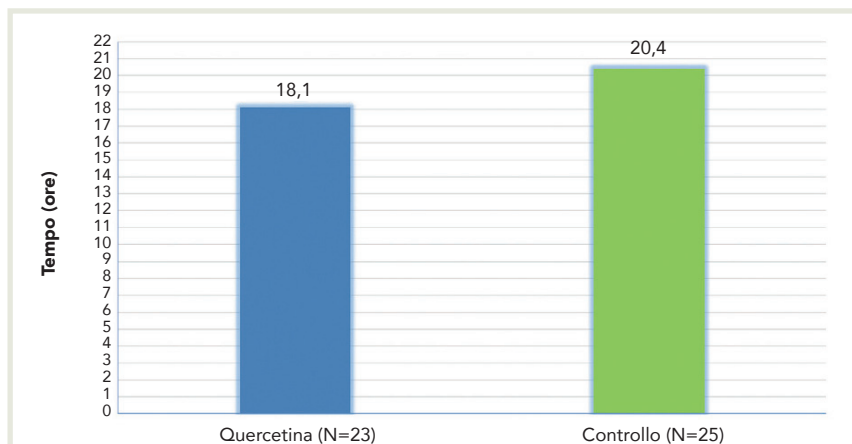
scolari sono risultati significativamente ridotti nel gruppo che aveva assunto l'integratore rispetto al controllo ( $p < 0,05$ ). Similmente, il tempo di recupero post-esercizio è significativamente inferiore ( $p < 0,05$ ) (Fig. 2).

Anche lo stress ossidativo è risultato ridotto con l'integrazione di quercetina, come indicato dalla misurazione dei radicali liberi plasmatici ( $392 \pm 31$  e  $431 \pm 22$  unità Carr per gruppo quercetina e gruppo controllo, rispettivamente ( $p < 0,05$ )).



**Figura 1** - Valutazioni dei parametri soggettivi (VAS score) in atleti amatoriali di triathlon dopo 2 settimane di allenamento

$p < 0,05$  gruppo quercetina vs gruppo controllo per tutti i confronti



**Figura 2** - Tempo di recupero post-esercizio (ore) in atleti amatoriali di triathlon dopo 2 settimane di allenamento

$p < 0,05$  gruppo quercetina vs gruppo controllo

Al termine dello studio, nei soggetti del gruppo quercetina si sono misurati livelli più bassi di bilirubina non coniugata rispetto ai controlli ( $0,68 \pm 0,3$  vs  $0,89 \pm 0,3$  mg/dl; +15,0% rispetto al basale nel gruppo quercetina e +43,5% nel gruppo di controllo;  $p < 0,05$ ) e livelli inferiori di lattato deidrogenasi ( $343 \pm 38$  vs  $411 \pm 24$  U/l; + 11,4% rispetto al basale nel gruppo quercetina e + 33,9% in quello di controllo;  $p < 0,05$ ). Non sono state segnalate altre alterazioni rilevanti nei parametri di laboratorio.

## Discussione

L'uso della quercetina in quanto tale è stato finora limitato per la sua bassa biodisponibilità, che è determinata da un cattivo assorbimento gastrointestinale (9).

La tecnologia Phytosome® è un approccio consolidato in grado di garantire buoni tassi di assorbimento dei composti desiderati. Fondamentalmente questa tecnologia consente di ottenere una dispersione solida, ottimizzata e stabile di composti che altrimenti sarebbero scarsamente solubili mediante l'uso di un tensioattivo naturale, la lecitina e altri eccipienti per uso alimentare. Uno studio di farmacocinetica nell'uomo ha dimostrato un miglioramento di 20 volte l'assorbimento per la forma fitosomiale rispetto alla quercetina normale (sulla base di equivalenza in peso, ovvero 500 mg di quercetina Fitosoma® contenente 200 mg di quercetina pura contro 500 mg di quercetina pura) (10).

In questo studio pilota, l'integrazione con QF è risultata associata a prestazioni e resistenza migliorate rispetto all'assenza di integrazione in atleti amatoriali di triathlon.

Il miglioramento è stato particolarmente evidente in termini di riduzione del tempo necessario per completare un modello validato di triathlon secondo la distanza "Sprint" (2,3).

Più specificamente, i soggetti che avevano assunto QF sono stati in grado di ridurre i tempi per completare il percorso di circa il 10% rispetto al basale, dopo un allenamento intensivo di 2 settimane. In termini pratici, secondo la nostra esperienza, una variazione del 5% circa in una competizione simile con 1000 iscritti può consentire a un soggetto di passare dall'800° posto a circa il 700°.

Questo notevole vantaggio può essere dovuto al miglioramento dell'efficacia dell'allenamento e alla riduzione del dolore dopo l'allenamento, come suggerito dalla valutazione soggettiva degli atleti coinvolti. In effetti, una migliore preparazione con più basso livello di affaticamento, migliore recupero, più facilità negli sforzi e migliore qualità delle prestazioni può risultare in un'e-

sperienza di triathlon più piacevole e meno stressante, portando infine a migliorare le prestazioni.

Attualmente c'è una notevole confusione sul ruolo della supplementazione con antiossidanti nell'esercizio fisico. La supplementazione con vitamina C è stata dimostrata ridurre lo sviluppo della capacità di resistenza (11), e l'opinione che l'esercizio fisico e gli antiossidanti potrebbero competere l'uno contro l'altro è suggerita da studi che dimostrano che l'integrazione con antiossidanti abroga gli effetti benefici dell'esercizio sull'insulino-resistenza (12).

Dato che l'esercizio fisico aumenta il consumo di ossigeno e l'attività mitocondriale, le specie reattive dell'ossigeno potrebbero paradossalmente mediare non solo il danno cellulare associato all'esercizio, ma anche esercitare un effetto benefico. In questi studi "negativi" sono stati usati antiossidanti diretti come vitamina C e vitamina E. Questi composti sono antiossidanti diretti, cioè reagiscono direttamente e neutralizzano i radicali liberi e le specie reattive dell'ossigeno, mentre la quercetina e i polifenoli potenziano le risposte antiossidanti endogene del corpo ed esercitano un'attività antiossidante indiretta attraverso la stimolazione del sistema antiossidante cellulare mediata da Nrf2 e l'espressione di geni citoprotettivi.

È importante sottolineare che nel nostro studio i soggetti che hanno assunto quercetina hanno mostrato una riduzione dello stress ossidativo rispetto ai controlli. La riduzione dello stress ossidativo provoca un miglioramento delle prestazioni nel triathlon (4). Data la ben documentata attività antiossidante e antinfiammatoria della quercetina (6,7), è possibile ipotizzare che questa integrazione abbia contribuito a migliorare le prestazioni e la resistenza nei soggetti valutati, senza alcun evento avverso.

È importante considerare che nel presente studio è stata utilizzata un'integrazione orale con quercetina Fitosoma®. La tecnologia Phytosome® consente di migliorare la farmacocinetica del composto attivo, aumentandone quindi l'assorbimento e la biodisponibilità (13,14).

L'integrazione con QF ha ridotto la bilirubina non coniugata e la lattato deidrogenasi (un enzima abbondante nei globuli rossi e rilasciato nel flusso sanguigno dopo la loro rottura) rispetto al gruppo di controllo. Anche se questo risultato richiede ulteriore convalida in studi dedicati, potrebbe suggerire l'associazione tra l'integrazione con QF e il miglioramento del metabolismo, soprattutto del fegato.

Inoltre, la bilirubina non coniugata è considerata un marker di emolisi (15), pertanto è possibile ipotizzare un effetto protettivo della quercetina sui globuli rossi, che potrà essere indagato in ulteriori studi.

## Conclusioni

Sebbene con tutte le limitazioni intrinseche di uno studio pilota, i risultati di questa analisi suggeriscono che l'integrazione orale con QF può migliorare l'allenamento e le prestazioni in atleti di triathlon dilettanti.

## Bibliografia

- Mujika I (2017) Quantification of training and competition loads in endurance sports: methods and applications. *Int J Sports Physiol Perform* 12(Suppl 2):S29-217
- Vinciguerra MG, Belcaro G, Cacchio M (2015) Robuvit® and endurance in triathlon: improvements in training performance, recovery and oxidative stress. *Minerva Cardioangiol* 63:403-409
- Vinciguerra G, Belcaro G, Bonanni E et al (2013) Evaluation of the effects of supplementation with Pycnogenol® on fitness in normal subjects with the Army Physical Fitness Test and in performances of athletes in the 100-minute triathlon. *J Sports Med Phys Fitness* 53:644-654
- Neubauer O, Reichhold S, Nics L et al (2010) Antioxidant responses to an acute ultraendurance exercise: impact on DNA stability and indications for an increased need for nutritive antioxidants in the early recovery phase. *Br J Nutr* 104:1129-1138
- Kelly GS (2011) Quercetin. Monograph. *Altern Med Rev* 16:172-194
- Maramaldi G, Togni S, Pagin I et al (2016) Soothing and anti-itch effect of quercetin phytosome in human subjects: a single-blind study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 9:55-62
- Togni S, Maramaldi G, Pagin I (2016) Quercetin-phytosome® 2% cream: evaluation of the potential photoirritant and sensitizing effects. *Esperienze Dermatol* 18:85-87
- Cornelli U, Belcaro G, Cesarone MR et al (2013) Analysis of oxidative stress during the menstrual cycle. *Reprod Biol Endocrinol* 11:74
- Massi A, Bortolini O, Ragno D et al (2017) Research progress in the modification of quercetin leading to anticancer agents. *Molecules* 22:E1270
- Riva A, Ronchi M, Petrangolini G et al (2019) Improved Oral Absorption of Quercetin from Quercetin Phytosome®, a New Delivery System Based on Food Grade Lecithin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 44(2):169-177
- Paulsen G, Cumming KT, Holden G et al (2014) Vitamin C and E supplementation hampers cellular adaptation to endurance training in humans: a double-blind, randomised, controlled trial. *J Physiol* 592:1887- 901
- Bobeuf F, Labonté M, Khalil A, Dionne IJ (2010) Effects of resistance training combined with antioxidant supplementation on fat-free mass and insulin sensitivity in healthy elderly subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 87:e1-3
- Franceschi F, Feregalli B, Togni S et al (2016) A novel phospholipid delivery system of curcumin (Meriva®) preserves muscular mass in healthy aging subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20:762-766
- Riva A, Togni S, Giacomelli L et al (2017) Effects of a curcumin-based supplementation in asymptomatic subjects with low bone density: a preliminary 24-week supplement study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21:1684-1689
- Levitt DG, Levitt MD (2014) Quantitative assessment of the multiple processes responsible for bilirubin homeostasis in health and disease. *Clin Exp Gastroenterol* 7:307-328