



Enotera

Oenothera biennis

Nome botanico

Oenothera biennis L. (*Onagraceae*)

Parti usate

Olio estratto dai semi.

Componenti principali

Acidi grassi poliinsaturi contenuti nella frazione lipidica del seme: acido γ -linolenico (GLA; ω -6) ed altri acidi grassi poliinsaturi.

Attività farmacologica

Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) sono iprecursori di numerose sostanze (prostaglandine, leucotrieni, ecc.) che agiscono ubiquitariamente nell'organismo come modulatori di funzioni biologiche diverse.

Impiego clinico

Integrazione dietetica di acido γ -linolenico. Sindrome premestruale. Dermatiti croniche ed eczema atopico. Prevenzione di patologie legate all'invecchiamento: ipertensione e malattia aterosclerotica, artrite reumatoide, ecc.

Controindicazioni

Nessuna controindicazione nota.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante allattamento: in conformità con la prassi medica generale, il prodotto non deve essere impiegato senza prima avere sentito il parere del medico.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

In rari casi lievi disturbi gastrointestinali.

Note Bibliografiche

Composizione

L'olio di Enotera (o Onagra) viene utilizzato per il suo contenuto in acido gamma-linolenico (GLA), acido grasso poliinsaturo della serie ω -6 definito semiessenziale, che nella droga raggiunge un tenore medio del 7-14%. L'olio ottenuto dai semi di *Oenothera biennis*, contiene inoltre elevate quantità di acidi grassi poliinsaturi (PUFA), principalmente della serie ω -6, tutti presenti come trigliceridi. Il GLA è un acido grasso molto raro negli alimenti; si trova solo nel latte materno¹ e in poche fonti vegetali, quali l'olio di Borragine (*Borago officinalis*), di Enotera (*Oenothera biennis*) e di Ribes nero (*Ribes nigrum*). Si ritrova poi anche in alcuni funghi. La stereospecificità del GLA varia a seconda dell'olio di origine. Esso è concentrato in posizione sn-2 nell'olio di Borragine, mentre è concentrato in posizione sn-3 nell'olio di Enotera e nell'olio di Ribes.

Farmacocinetica

La farmacocinetica del GLA è stata studiata nel volontario sano, con somministrazione del composto a digiuno, 2 volte al dì (7:00 a.m e 7:00 p.m.). La biodisponibilità sistemica del GLA è risultata piuttosto elevata, con un picco plasmatico riscontrato dopo (4.4 ± 1.9) ore dalla somministrazione del mattino e dopo (2.7 ± 1.2) ore dalla somministrazione della sera².

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per l'*Oenothera biennis* sono:

Integrazione di acidi grassi essenziali. Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA, Polinsaturated Fatty Acids) si caratterizzano per la presenza di doppi legami, o legami insaturi, sulla catena lipidica: il numero e la posizione di questi doppi legami insaturi contraddistingue il singolo lipide. Gli acidi grassi essenziali (chiamati EFA, Essential Fatty Acids o AGE, Acidi grassi Essenziali) costituiscono un particolare gruppo di acidi grassi poliinsaturi; in particolare sono quelli che non possono essere sintetizzati dall'organismo umano ma devono essere introdotti con la dieta. Esistono otto serie differenti di acidi grassi essenziali, ma le principali sono la serie omega-6 e la serie omega-3. Queste

¹ La fonte più ricca di GLA è il latte materno; il latte vaccino o di soia non ne contengono. Il neonato richiede sei mesi per attivare la delta-6-desaturasi, e ciò spiega l'importanza dell'allattamento al seno rispetto a quello artificiale. (*Physicians' Desk Reference (PDR) for Nutritional Supplements. Prima edizione italiana, CEC & Planta Medica, 2003*)

² "γ-linolenic acid shows an absorption-elimination pattern after the oral administration and its AUC_{24h} and C_{max} are significantly increased over the baseline values. After the evening administration, t(max) is shorter (2.7 ± 1.2 h) than after the morning administration (4.4 ± 1.9 h)." (*Martens-Lobenhoffer J, Meyer FP. Pharmacokinetic data of γ-linolenic acid in healthy volunteers after the administration of evening primrose oil. Inter J Clin Pharmacol Ther 1998; 36:363-6.*)

due principali classi di EFA si distinguono in base alla posizione del primo doppio legame rispetto al carbonio terminale (ovvero, si parla di serie omega-3 e omega-6 quando il primo doppio legame della catena carboniosa è posto, rispettivamente, a 3 e 6 atomi di distanza dal carbonio metilico, convenzionalmente indicato come carbonio 1 o carbonio ω).

Nell'ambito della serie ω -6, il cui capostipite è l'acido linoleico (LA) (C18:2, n-6), ricopre un ruolo di rilievo il suo diretto derivato acido gamma-linolenico (GLA) (C18:3, n-6)³; da esso si formano poi gli acidi arachidonico (AA) (C20:4, n-6) e docosapentaenoico (C22:5, n-6). Nell'ambito della serie ω -3 il capostipite è invece l'acido α -linolenico (ALA) (C18:3, n-3), dal quale si formano i più noti acidi grassi EPA e DHA. Le fonti naturali di LA e dei PUFA omega-6 sono vegetali: olio di mais, di soia, di girasole, di oliva, di borragine, di enotera, di ribes nero, ecc.; mentre l'acido alfa-linolenico e i PUFA omega-3 si trovano solo nell'olio di lino e di noci, nel pesce, nell'olio di pesce e nei crostacei. Gli acidi grassi essenziali sono componenti indispensabili delle membrane che rivestono le cellule e sono i precursori degli eicosanoidi, una famiglia di sostanze ormono-simili che include una notevole varietà di molecole fra cui prostaglandine, trombossani, leucotrieni. Come gli ormoni, gli eicosanoidi operano come sistemi di controllo e quindi con azioni fra loro di tipo opposto regolando numerose funzioni fisiologiche fondamentali quali il tono della parete vascolare e la fluidità ematica, lo sviluppo e la funzionalità del tessuto nervoso, il corretto funzionamento di tiroide, surrenali, mucose, mantengono la pelle morbida ed elastica, modulano l'attività del sistema immunitario e le reazioni infiammatorie⁴.

Effetti sul metabolismo delle prostaglandine (PG) e dei leucotrieni (LTs). Vedi monografia Borragine (*Borago officinalis*), a pag. 87

Sindrome premestruale. Secondo alcuni AA, la sindrome premestruale riconoscerebbe fra i suoi meccanismi patogenetici una eccessiva produzione di prolattina – assoluta o relativa – nei giorni precedenti il ciclo mestruale. La prostaglandina E₁, prodotta a partire da alcuni acidi grassi poliinsaturi, contribuisce ad attenuare gli effetti di una iperprolattinemia. Per questo motivo, alcuni AA hanno suggerito l'uso dell'olio di *Oenothera biennis* nel trattamento della sindrome premestruale, ed i risultati di 3 sperimentazioni cliniche in doppio cieco controllate con placebo, ne dimostrano l'efficacia terapeutica: i sintomi che più di altri rispondono al trattamento, sono la depressione e

³ "I numeri tra le parentesi stanno a indicare che LA e GLA hanno rispettivamente a 2 e 3 doppi legami nella loro catena, la quale è composta da 18 atomi di carbonio. Questi doppi legami sono in configurazione *cis*, e ciò significa che i loro due atomi di idrogeno si trovano dalla stessa parte del piano formato dal doppio legame. I legami *cis* separati da un gruppo metilene danno una forma elicoidale alle molecole degli EFA." (*Physicians' Desk Reference (PDR) for Nutritional Supplements. Prima edizione italiana, CEC & Planta Medica, 2003*).

⁴ "The importance of omega-3 essential fatty acids in the diet is now evident, as well as the need to return to a more physiologic omega-6/omega-3 ratio of about 1-4/1 rather than the ratio of 20-16/1 provided by current Western diets. (...) It is only for the past 150 years that omega-3 fatty acids have been decreased in Western diets due to agribusiness and food processing." (*Simopoulos A. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Experimental Biology and Medicine. 2008; 233 (6):674-688*).

l'irritabilità, il dolore o la tensione al seno, e la ritenzione idroelettrolitica tipica della sindrome premestruale⁵. Secondo studi più recenti, tuttavia, le evidenze cliniche a supporto dell'efficacia del GLA e/o dell'olio di Enotera nel trattamento della sindrome premestruale sarebbero insufficienti a raccomandarne l'uso terapeutico⁶.

Mastalgia. Un'altra patologia ginecologica – collegata alla sindrome premestruale – che sembra ottenere un beneficio dal trattamento con acidi grassi poliinsaturi è la mastalgia, con una riduzione della sintomatologia dolorosa pari al 45% ed al 27%, rispettivamente, nella mastopatia ciclica e non-ciclica⁷. L'olio di *Oenothera biennis* è usato da molte donne ed è considerato dai ginecologi come un trattamento efficace e convalidato della mastopatia ciclica⁸, determinando una riduzione significativa del dolore e della tensione in una percentuale delle donne trattate compresa fra il 64% ed il 92%⁹. Secondo studi più recenti, tuttavia, le evidenze cliniche a supporto dell'efficacia dell'olio in questa condizione specifica non sarebbero sufficienti a raccomandarne l'uso terapeutico^{10,11}.

⁵ "(...).There is evidence that prostaglandin E₁, derived from dietary essential fatty acids, is able to attenuate the biologic actions of prolactin and that in the absence of prostaglandin E1 prolactin has exaggerated effects. **Attempts were made, therefore, to treat women who had the premenstrual syndrome with γ-linolenic acid, an essential fatty acid precursor of prostaglandin E₁**...Three double-blind, placebo-controlled studies, one large open study on women who had failed other kinds of therapy for the premenstrual syndrome and one large open study on new patients all demonstrated that evening primrose oil is a **highly effective treatment for the depression and irritability, the breast pain and tenderness, and the fluid retention associated with the premenstrual syndrome.**" (Horrobin DF. *The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome. J Reprod Med* 1983; 28: 465-8).

⁶ "...The current evidence suggests that oral evening primrose oil does not provide clinically significant improvement in persons with atopic dermatitis, and that it is also likely ineffective for the treatment of cyclical mastalgia and premenstrual syndrome. However, most trials to date have significant methodologic flaws and must be considered preliminary." (Bayles B, Usatine R. *Evening primrose oil. Am Fam Physician. 2009 Dec 15;80(12):1405-8*).

⁷ "Results of randomised trials and open studies in 291 patients with severe persistent breast pain showed that...in patients with cyclical mastalgia good or useful responses were obtained with danazol in 70%, with bromocriptine in 47%, **and with evening - primrose oil in 45%**. The equivalent response rates in patients with non-cyclical mastalgia were 31%, 20%, and 27% respectively." (Pye JK, Mansel RE, Hughes LE. *Clinical experience of drug treatments for mastalgia. Lancet* 1985; 2: 373-7).

⁸ "Because of a recently completed trial which demonstrated that dietary fat reduction improved the symptoms of cyclical mastopathy, we have carried out a critical review of other studies of treatment for this disorder... Bromocriptine, danazol, **evening primrose oil**, tamoxifen and reduction of dietary fat intake **were classified as definitely effective.**" (Goodwin PJ, Neelam M, Boyd NF. *Cyclical mastopathy: a critical review of therapy. Br J Surgery* 1988; 75: 837-44).

⁹ Gateley CA, Miers M, Mansel RE, Hughes LE. *University Drug treatments for mastalgia: 17 years experience in the Cardiff Mastalgia Clinic. J Royal Soc Med* 1992; 85: 12-5.

¹⁰ "...We have conducted a meta-analysis on trials on mastalgia published in the English language. Study was restricted to randomised controlled trials comparing Bromocriptine, Danazol, Evening primrose oil (EPO) and Tamoxifen with placebo. The analysis was carried out on the REVMAN statistical package. Weighted mean difference in the pain score in favour of Bromocriptine was -16.31(95% CI -26.35 to -6.27). Danazol produced a significant benefit with a mean pain score difference -20.23(95% CI -28.12 to -12.34). EPO did not offer any advantage over placebo in pain relief, mean pain score difference being -2.78 (95% CI -7.97 to 2.40). Tamoxifen achieved a relative risk (RR) of pain relief of 1.92 (95% CI 1.42-2.58)." (Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. *Evidence-based management of Mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. Breast. 2007 Oct;16(5):503-12.*

¹¹ Goyal A, Mansel RE. *A randomized multicenter study of gamolenic acid (Efamast) with and without antioxidant vitamins and minerals in the management of mastalgia. Breast J* 2005;11(1):41-47.

Eczema atopico ed altre dermatiti. L'impiego dell'olio di *Oenothera biennis* nell'eczema atopico deriva dall'osservazione che soggetti con dermatite o tendenza a sviluppare una dermatite atopica, presentano una ridotta attività della Delta-6-desaturasi, l'enzima che converte l'acido linoleico in GLA. Il profilo plasmatico dei fosfolipidi presenta una elevazione dell'acido cis-linoleico ed una diminuzione dei suoi metaboliti (18:3 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6, 22:4 n-6 e 22:5 n-6), compreso il GLA¹². Inoltre, in questi soggetti l'incidenza di effetti collaterali gastrici da FANS (farmaci antiinfiammatori non steroidei) è eccezionalmente più elevata rispetto ai soggetti di controllo, a conferma di una ridotta produzione di prostaglandine a partire dagli acidi grassi poliinsaturi e, quindi, di una maggiore sensibilità ad una inibizione delle ciclo ossigenasi (COX) a livello gastrico da parte dei FANS¹³. In effetti, le ricerche cliniche hanno confermato le premesse sperimentali, ed un miglioramento della dermatite è osservato dopo somministrazione di olio di *Oenothera biennis*¹⁴. Una metanalisi (Dicembre 2006) ha valutato la letteratura esistente per quanto riguarda l'effetto dell'olio di Enotera in pazienti affetti da eczema atopico, conclude che il prodotto può essere considerato ragionevolmente efficace. Sono stati inseriti 26 lavori clinici di accettabile qualità, che hanno coinvolto in totale 1207 pazienti. L'analisi dei risultati mostra una significativa riduzione della gravità dell'eczema, della secchezza cutanea e del prurito nei soggetti trattati con *Oenothera biennis*, che diviene evidente dopo 4-6 settimane. D'altra parte, questo effetto viene ridotto e mascherato dall'uso concomitante e sempre più frequente dei corticosteroidi topici¹⁵. L'effetto clinico è accompagnato

¹² "We have measured all the essential fatty acids (EFA) in plasma phospholipids in forty-one adults with atopic eczema and fifty normal controls. The major dietary n-6 EFA, linoleic acid, was significantly elevated, but all its metabolites, 18:3n-6, 20:3n-6, 20:4n-6, 22:4n-6, and 22:5n-6 were significantly reduced... **These observations suggest that atopic eczema is associated not with any defect of EFA intake, but with abnormal metabolism, possibly involving the enzyme Δ-6-desaturase.** Treatment with oral evening primrose oil produced partial correction of the n-6 EFA abnormality, but had no effect on the n-3 EFAs." (Manku MS, Horrobin DF, Morse NL, Wright S, Burton JL. *Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic eczema. Br J Dermatol* 1984; 110: 643-8).

¹³ "In the plasma phospholipids of a group of 50 young adults with atopic eczema, there was an elevation of cis-linoleic acid associated with a deficit of γ-linolenic acid and of the prostaglandin precursors, dihomο-γ-linolenic acid and arachidonic acid. **This suggests that atopics have a deficit in the function of the δ-6-desaturase enzyme which converts linoleic acid to γ-linolenic acid... Atopic patients may be exceptionally sensitive to side effects of non-steroidal anti-inflammatory agents.** They fail to flush in response to application of niacin compounds to the skin, a reaction mediated by prostaglandins. A deficit of prostaglandin precursors would explain both of these observations. That the observed biochemical deficit plays a causative role in the manifestations of atopy was indicated by the fact that **in a double-blind, placebo-controlled crossover trial, γ-linolenic acid in the form of evening primrose oil, partially corrected both the biochemical abnormalities and the clinical state.**" (Manku MS, Horrobin DF, Morse N, Kyte V, Jenkins K, Wright S, Burton JL. *Reduced levels of prostaglandin precursors in the blood of atopic patients: defective δ-6-desaturase function as biochemical basis for atopy. Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine* 1982; 9: 615-28).

¹⁴ "...At the end of the fifth month, 24 (96%) patients of Evening primrose oil (EPO) group and 8 (32%) patients of placebo group showed improvement. There was significant difference in outcome of treatment between two groups (P < 0.00001). No significant adverse effect was reported by any patient/guardian at any point of assessment. **Evening primrose oil is a safe and effective medicine in management of atopic dermatitis (AD).** However, since not all researchers across the world have found the same good result, further large trials are needed." (Senapati S, Banerjee S, Gangopadhyay DN. *Evening primrose oil is effective in atopic dermatitis: A randomized placebo-controlled trial. Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:447-52).

¹⁵ "The global incidence of atopic eczema is escalating. While new treatment options are becoming available, previous treatments with certain confirmed benefits are still worth investigating as safe and effective therapies. One such treatment, Efamol **evening**

da una modifica del profilo plasmatico degli acidi grassi poliinsaturi a favore del GLA¹⁶. L'olio è risultato particolarmente efficace nei bambini con dermatite atopica¹⁷.

Una metanalisi condotta alla fine degli anni '80 su 9 sperimentazioni cliniche in doppio cieco ha confermato l'attività dell'olio nell'eczema atopico - particolarmente evidente sul prurito - e la correlazione fra efficacia terapeutica e livelli plasmatici di GLA¹⁸, a fronte di una buona tollerabilità e sicurezza di uso del prodotto¹⁹. Nel frattempo è emerso molto più chiaramente il ruolo degli acidi grassi poliinsaturi nel normale trofismo cutaneo e, in particolare, nel mantenimento di una

primrose oil (EPO), was proven efficacious in a 1989 meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. A decade of further testing and subsequent independent reanalysis of 26 clinical studies including 1207 patients presented here, establishes that Efamol EPO has a simultaneous, beneficial effect on itch/pruritus, crusting, oedema and redness (erythema) that becomes apparent between 4 and 8 weeks after treatment is initiated. However, the magnitude of this effect is reduced in association with increasing frequency of potent steroid use. This and other confounding variables that are now being reported in the literature may account for historically reported inconsistent patient response. Recent research has uncovered unique complexities in fatty acid metabolism and immune response in the atopic condition beyond those previously reported and may well have identified a subcategory of non-responders and has helped established those that can consistently derive significant benefit. (...)" (Morse NL, Clough PM. *A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials of Efamol evening primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries?* *Curr Pharm Biotechnol.* 2006 Dec;7(6):503-24).

¹⁶ "In a double-blind trial patients with atopic eczema received either oral evening primrose oil (EPO) (n = 14) or placebo (n = 11) for 12 weeks. **In the EPO group a statistically significant improvement was observed in the overall severity and grade of inflammation and in the percentage of the body surface involved by eczema as well as in dryness and itch.** Patients in the placebo group showed a significant reduction in inflammation. **The patients receiving EPO showed a significantly greater reduction in inflammation than those receiving placebo.** Evening primrose oil caused a significant rise in the amount of dihomoylinolenic acid in the plasma phospholipid fatty acids." (Schalin-Karrila M, Mattila L, Jansen CT, Uotila P. *Evening primrose oil in the treatment of atopic eczema: effect on clinical status, plasma phospholipid fatty acids and circulating blood prostaglandins.* *Br J Dermatol* 1987; 117:11-9).

¹⁷ "Essential fatty acids are claimed to have positive effects in atopic diseases. In a double blind, placebo controlled, parallel group study 58 out of 60 children, with atopic dermatitis and the need for regular treatment with topical skin steroids, completed a 16 weeks' treatment period with either Epogam evening primrose oil or placebo capsules... **The study demonstrated significant improvements of the eczema symptoms.**" (Hederos CA, Berg A. *Epogam evening primrose oil treatment in atopic dermatitis and asthma.* *Archives of Disease in Childhood* 1996; 75: 494-7).

¹⁸ "**γ-Linolenic acid...** has been reported of value in the treatment of atopic eczema. Nine controlled trials of evening primrose oil were performed in eight centres. Four of the trials were parallel and five cross-over... In the analysis of the parallel studies, **both patient and doctor scores showed a highly significant improvement over baseline (P<0.0001) due to EPO: for both scores the effect of EPO was significantly better than placebo...** The effects on itch were particularly striking... When the improvements, or otherwise, in clinical condition were related to changes in plasma levels of dihomoylinolenic and arachidonic acids, **it was found that there was a positive correlation between an improvement in clinical score and a rise in the fatty acid levels.**" (Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JC, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ. *Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response.* *Br J Dermatol* 1989; 121: 75-90).

¹⁹ "**Recently a defect in the function of the enzyme δ-6-desaturase has been discussed as a major factor in the development of atopic eczema...** Several plants, including evening primrose, are known to be fairly rich in γ linolenic acid. Hence, substitution of γ-linolenic acid in patients prone to developing atopic eczema seems like a feasible concept. During the last few years different clinical trials have been performed. **Controlled trials following a parallel study design showed marked improvement in atopic eczema...** At present, **evening primrose oil in doses used for the treatment of atopic eczema is considered safe.**" (Kerscher MJ, Kortring HC. *Treatment of atopic eczema with evening primrose oil: rationale and clinical results.* *Clinical Investigator* 1992; 70: 167-71).

fisiologica idratazione della pelle²⁰. Grazie a queste proprietà, gli oli ricchi di PUFA omega-6 sono anche entrati a far parte dell'armamentario cosmetico, utilizzati in molte preparazioni per pelli secche e/o danneggiate specifiche per evitare una eccessiva evaporazione cutanea di acqua. E sono sempre più numerosi i dermatologi che consigliano un supplemento di GLA nelle dermatiti atopiche e in tutte le condizioni cutanee nelle quali è desiderabile mantenere una normale idratazione cutanea²¹. Infine, ricerche biochimiche e farmacologiche hanno dimostrato che l'olio di *Oenothera biennis* è in grado di modificare la funzionalità e la reattività di linfociti e di mediatori coinvolti nei processi infiammatori cronici e nelle risposte immunitarie²². In uno studio clinico controllato su 14 pazienti affetti da dermatite atopica venivano misurati i livelli sierici di gamma interferone e di IgE in aggiunta ai dati clinici pre- e post-terapia, per vedere se l'eventuale effetto benefico dell'olio di Enotera potesse dipendere da un meccanismo immunologico. Si è visto che al termine del trattamento il miglioramento clinico era evidente, con un significativo aumento ($p < 0,01$) dei livelli sierici di interferone gamma e un significativo calo ($p < 0,05$) dei livelli sierici di IgE. Questi dati indicano che l'effetto positivo dell'olio di Enotera sulla dermatite atopica può dipendere, almeno in parte, dalla sua capacità di aumentare l'interferone gamma e di ridurre le IgE²³. L'osservazione

²⁰ "Biophysical skin parameters are indicators of age-related structural and functional changes in skin tissues. This randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy adults tested the effect of Efamol evening primrose oil [EPO, a gamma-linolenic acid (GLA) containing vegetable oil] on skin moisture, transepidermal water loss (TEWL), redness, firmness, elasticity, fatigue resistance and roughness. Efamol EPO was administered orally in soft gel capsules, 3 x 500 mg b.i.d. for 12 weeks. Measurements were taken at baseline and at weeks 4 and 12. The two treatment groups did not differ at baseline and at week 4. **At week 12, however, all measured variables, with the exception of skin redness, were significantly different in the EPO group compared with placebo. Skin moisture, TEWL, elasticity, firmness, fatigue resistance and roughness had significantly improved by 12.9, 7.7, 4.7, 16.7, 14.2 and 21.7%, respectively. The two-sided levels of significance in favor of the EPO treatment ranged between 0.034 and 0.001.** These findings lend further support to the notion that GLA is a conditionally essential fatty acid for the skin, i.e. it is unable to synthesize GLA, and therefore depends on preformed GLA for optimal structure and function." (Muggli R. *Systemic evening primrose oil improves the biophysical skin parameters of healthy adults. Int J Cosmet Sci.* 2005 Aug;27(4):243-9).

²¹ "Atopic dermatitis is a common inflammatory skin condition that usually affects children. It is a chronic disease, with periods of remission and flare-ups, that adversely affects the quality of life of patients and their families. **Aggressive therapy with emollients is an important intervention for patients with atopic dermatitis.** (...)" (Buys LM. *Treatment options for atopic dermatitis. Am Fam Physician.* 2007 Feb 15;75(4):523-8).

²² "Lymphocytes play an important role in cell-mediated immunity and have been implicated in inflammatory and autoimmune diseases... **These effects, along with inhibitory effects upon the functions of other cells involved in the immune response, in particular monocytes and macrophages, indicate that certain unsaturated fatty acid-containing oils (particularly evening primrose oil and fish oil) may be of benefit in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases.**" (Calder PC. *The effects of fatty acids on lymphocyte functions. Braz J Med Biol Res* 1993; 26: 901-17).

²³ "To see if evening primrose oil (EPO) could be more effective in a certain type of atopic dermatitis, we administered EPO to 14 atopic dermatitis patients characterized by itchy dry scaly skin. Furthermore, **we measured serum levels of γ -interferon (IFN- γ) and IgE in addition to the clinical severity before and after the treatment to find out whether the treatment effect of EPO is related with an immunological mechanism.** After the treatment, the extent of the skin lesions and the pruritus were markedly reduced in all patients. While serum IFN- γ levels were significantly increased ($p < 0.01$) after the treatment up to those of the normal control group, serum IgE levels showed a significant decrease ($p < 0.05$), failing to normalize completely. We concluded that EPO could be highly effective in the treatment of a grossly non-inflammatory type of atopic dermatitis. The restoration of serum IFN- γ levels indicates that **evening primrose oil (EPO) might exert its effect through the modulation of the immunological mechanism involving IFN- γ .**" (Yoon S, Lee J, Lee S. *The therapeutic effect of evening primrose oil in atopic*

apre la possibilità all'uso dell'olio in molte patologie su base disreattiva infiammatoria e/o allergica.

Artrite reumatoide ed artrite psoriasica. La possibilità di modificare quali- e quantitativamente la produzione endogena di prostaglandine, ha fatto pensare ad un uso dell'olio di *Oenothera biennis* nell'artrite reumatoide ed in altre malattie reumatiche. In effetti, la somministrazione di 450 mg/die di GLA per 12 settimane in soggetti con artrite reumatoide ha migliorato in maniera significativa il quadro flogistico e degenerativo articolare, consentendo una riduzione del dosaggio dei FANS a tutto vantaggio della tollerabilità gastrica e della compliance del paziente²⁴. La rigidità articolare mattutina sembra il sintomo più sensibile ad un trattamento con GLA alla dose di 540 mg/die, permettendo al paziente una maggiore autonomia di movimento ed una migliore qualità di vita²⁵. Una metanalisi (2003) che ha valutato le evidenze cliniche sull'efficacia della somministrazione di acido gamma-linolenico nel trattamento dell'artrite reumatoide, evidenzia una modesta ma significativa riduzione del dolore, della rigidità e del gonfiore articolare²⁶.

Nell'artrite psoriasica, la somministrazione di acidi grassi poliinsaturi modifica la produzione di prostaglandine, ma è probabile che un effetto terapeutico possa essere raggiunto solo con elevati

dermatitis patients with dry scaly skin lesions is associated with the normalization of serum gamma-interferon levels. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2002 Jan-Feb;15(1):20-5).

²⁴ "In rheumatoid arthritis (RA) benefit from non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is mediated through inhibition of the cyclo-oxygenase enzyme, thereby decreasing production of the 2 series prostaglandins (PGs)... Treatment with evening primrose oil (EPO) which contains γ -linolenic acid (GLA) leads to production of the 1 series PGs, e.g., PGE₁, which has less inflammatory effects. Also LT production is inhibited... In this study 16 patients with RA were given 540 mg GLA/day (EPO), 15 patients 240 mg EPA and 450 mg GLA/day (EPO/fish oil), and 18 patients an inert oil (placebo)... **Results at 12 months showed a significant subjective improvement for EPO and EPO/fish oil compared with placebo.** In addition, by 12 months the patients receiving EPO and EPO/fish oil had significantly reduced their NSAIDs. After 3 months of placebo those receiving active treatment had relapsed. Despite the decrease in NSAIDs, measures of disease activity did not worsen. **It is suggested that EPO and EPO/fish oil produce a subjective improvement and allow some patients to reduce or stop treatment with NSAIDs. There is, however, no evidence that they act as disease modifying agents.**" (Belch JJ, Ansell D, Madhok R, O'Dowd A, Sturrock RD. *Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. Ann Rheum Dis 1988; 47: 96-104).*

²⁵ "Forty patients with rheumatoid arthritis and upper gastrointestinal lesions due to non-steroidal anti-inflammatory drugs entered a prospective 6-month double-blind placebo controlled study of dietary supplementation with γ -linolenic acid 540 mg/day. Nineteen patients received active therapy (as evening primrose oil 6 g/day) and 21 received placebo (olive oil 6 g/day)... **Other results showed a significant reduction in morning stiffness with γ -linolenic acid at 3 months** and reduction in pain and articular index at 6 months with olive oil. **Whilst γ -linolenic acid may produce mild improvement in rheumatoid arthritis, olive oil may itself have hitherto unrecognized benefits.**" (Brzeski M, Madhok R, Capell HA. *Evening primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side-effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Rheumatol 1991; 30: 370-2).*

²⁶ "The purpose of this study was to conduct a systematic review to examine the evidence for the use of herbal medicines for RA based on randomized clinical trials (RCTs). A computerized search of eight electronic databases and the bibliographies of identified articles resulted in 14 studies meeting the inclusion criteria. Two raters independently extracted data and rated the trials for quality. Results. **There is moderate support for gamma-linolenic acid (GLA), which is found in some herbal medicines, for reducing pain, tender joint count and stiffness.** (...) In general, herbal preparations were relatively safe to use." (Soeken KL, Miller SA, Ernst E. *Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review Rheumatology 2003; 42: 652-659).*

dosaggi²⁷.

Sperimentalmente, l'olio di *Oenothera biennis* è risultato attivo nel prevenire la gastropatia o l'ulcera gastrica indotta da FANS²⁸, probabilmente con un meccanismo legato ad una aumentata sintesi di prostaglandine citoprotettive. L'osservazione è da tenere in considerazione, perché la tollerabilità dei soggetti in trattamento con FANS per altra patologia (p.e., artrite reumatoide) potrebbe essere sensibilmente migliorata da un supplemento dietetico con olio di Enotera.

Ipertensione e gestosi gravidica. L'olio di *Oenothera biennis* è stato proposto nella prevenzione dell'ipertensione gravidica. Infatti, la somministrazione di un supplemento di acidi grassi poliinsaturi nel secondo trimestre di gravidanza ha determinato una riduzione della sensibilità vascolare ad una infusione di angiotensina II. È probabile, quindi, che un trattamento con acidi grassi poliinsaturi possa contribuire a rallentare lo sviluppo di una ipertensione nell'ultimo trimestre di gravidanza in donne a rischio²⁹. Positivi effetti sono stati osservati con l'olio di *Oenothera biennis* in associazione con magnesio nel trattamento della pre-eclampsia³⁰.

Morbo di Raynaud. L'olio di *Oenothera biennis* è stato proposto nel trattamento del morbo di Raynaud, la cui gravità è generalmente attenuata da un trattamento con prostaglandina E₁ (PGE₁). Questa prostaglandina è tuttavia instabile e difficile da utilizzare, ed alcuni AA. hanno proposto l'*Oenothera biennis* come suo precursore. In effetti, la somministrazione di *Oenothera biennis* ha ottenuto un certo beneficio terapeutico nel morbo di Raynaud, anche se la misurazione di flusso

²⁷ "Fish oil may be beneficial in the treatment of psoriasis and in RA. We examined the potential benefit of Efamol Marine, a combination of evening primrose oil and fish oil in the treatment of 38 patients with PsA. Patients with PsA were entered in a double-blind placebo controlled study and received either 12 Efamol Marine capsules or 12 placebo capsules daily for 9 months... **In conclusion, this study suggests that Efamol Marine may alter prostaglandin metabolism in patients with PsA, although it did not produce a clinical improvement and did not allow reduction in NSAID requirement.** A larger dose of essential fatty acid may be needed to produce a clinical benefit." (Veale DJ, Torley HI, Richards IM, O'Dowd A, Fitzsimons C, Belch JJ, Sturrock RD. A double-blind placebo controlled trial of Efamol Marine on skin and joint symptoms of psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 954-8).

²⁸ "EPO was investigated for its ability to protect the gastric mucosa against injuries caused by pylorus ligation, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs; aspirin, indomethacin and phenylbutazone), hypothermic restraint stress and necrotizing agents... **The results suggest that EPO rich in LA and GLA possesses both antisecretory and anti-ulcerogenic effects.**" (al-Shabanah OA. Effect of evening primrose oil on gastric ulceration and secretion induced by various ulcerogenic and necrotizing agents in rats. *Food Chem Toxicol* 1997; 35:769-75).

²⁹ "Vascular sensitivity to angiotensin II was determined in the mid-trimester of pregnancy in women after taking a diet with supplemented essential fatty acids and vitamins. The essential fatty acids linoleic and dihomoylinolenic acid were administered as evening primrose oil capsules (Efamol) for one week prior to the study. Vascular sensitivity was then determined in response to 4, 8 and 16 ng/kg/min angiotensin II. Vitamin supplements (Efavit) were given with the Efamol capsules. Seven women have been studied, and their vascular sensitivity compared with controls on normal diet. **The vascular sensitivity was significantly reduced in all the patients on essential fatty acid supplements, and all values fell below the mean of the control group.**" (O'Brien PM, Pipkin FB. The effect of essential fatty acid and specific vitamin supplements on vascular sensitivity in the mid-trimester of human pregnancy. *Clinical and Experimental Hypertension*. 1983; 2: 247-54).

³⁰ D'Almeida A, Carter JP, Anatol A, Prost C. Effects of a combination of evening primrose oil (γ linolenic acid) and fish oil (eicosapentaenoic + docahexaenoic acid) versus magnesium, and versus placebo in preventing pre-eclampsia. *Women and Health* 1992; 19: 117-31.

non hanno evidenziato differenze significative rispetto al placebo³¹.

Fibrosi cistica. È ampiamente noto che i soggetti con fibrosi cistica presentano profonde alterazioni del metabolismo degli acidi grassi nonché dell'assorbimento lipidico. La somministrazione di 330 mg/die di GLA in pazienti con fibrosi cistica ha determinato un significativo cambiamento nel profilo dei fosfolipidi presenti nel plasma. Negli stessi soggetti è stato osservato un miglioramento della capacità vitale respiratoria^{32,33}.

Altre attività. L'olio di *Oenothera biennis* è stato utilizzato con buoni risultati anche in alcune forme di nefropatie sperimentali³⁴; nelle neuropatie sperimentali diabetiche³⁵; nella colite ulcerativa³⁶, nell'obesità refrattaria ad altri tipi di trattamento³⁷; inoltre nelle condizioni di iperreattività e deficit dell'attenzione dei bambini³⁸; nell'asma bronchiale³⁹; nei "flushing" menopausali⁴⁰; nell'Epatite cronica B⁴¹.

³¹ "Prostaglandin E1 (PGE₁) and prostacyclin have been used in Raynaud's phenomenon (RP) but are unstable and require intravenous administration. An alternative approach is to stimulate the body's own PGE₁ production via administration of the precursor essential fatty acid. We studied the effect of 12 capsules/day of evening primrose oil (EPO) on the manifestations of RP. 21 patients received a two week course of placebo, thereafter 11 received EPO for 8 weeks and 10 patients received placebo... **In conclusion patients receiving EPO benefited symptomatically. This was not matched however by any change in objective assessment of blood flow, although changes in platelet behaviour and blood prostanoids were observed.**" (Belch JJ, Shaw B, O'Dowd A, Saniabadi A, Leiberman P, Sturrock RD, Forbes CD. *Evening primrose oil (Efamol) in the treatment of Raynaud's phenomenon: a double blind study. Thromb Haemost* 1985; 54: 490-4).

³² Christophe A, Robberecht E, Franckx H, De Baets F, van de Pas M. *Effect of administration of γ-linolenic acid on the fatty acid composition of serum phospholipids and cholesteryl esters in patients with cystic fibrosis. Ann Nutri Metab* 1994; 38: 40-7.

³³ Dodge JA, Custance JM, Goodchild MC, Laing SC, Vaughan M. *Paradoxical effects of essential fatty acid supplementation on lipid profiles and sweat electrolytes in cystic fibrosis. Br J Nutr* 1990; 63: 259-71.

³⁴ Bi ZQ, Bo YH, Duan JH. *Treatment of chronic renal failure with Oenotera beinnis L in rats with subtotal nephrectomy. Chinese J Inter Med* 1992; 31: 7-10, 59.

³⁵ Cameron NE, Cotter MA. *Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S31-7.

³⁶ Greenfield SM, Green AT, Teare JP, Jenkins AP, Punched NA, Ainley CC, Thompson RP. *A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis. Alim Pharmacol Ther* 1993; 7: 159-66.

³⁷ Haslett C, Douglas JG, Chalmers SR, Weighill A, Munro JF. *A double-blind evaluation of evening primrose oil as an antiobesity agent. International Journal of Obesity* 1983; 7: 549-53.

³⁸ Aman MG, Mitchell EA, Turbott SH. *The effects of essential fatty acid supplementation by Efamol in hyperactive children. J Abnorm Child Psychol* 1987; 15: 75-90.

³⁹ Stenius-Aarniala B, Aro A, Hakulinen A, Ahola I, Seppala E, Vapaatalo H. *Evening primrose oil and fish oil are ineffective as supplementary treatment of bronchial asthma. Ann Allerg* 1989; 62: 534-7.

⁴⁰ Chenoy R, Hussain S, Tayob Y, O'Brien PM, Moss MY, Morse PF. *Effect of oral gamolenic acid from evening primrose oil on menopausal flushing. BMJ* 1994; 308: 501-3.

⁴¹ Jenkins AP, Green AT, Thompson RP. *Essential fatty acid supplementation in chronic hepatitis B. Alim Pharmacol Ther* 1996; 10: 665-8.

Tollerabilità. L'olio di Enotera può causare sintomi gastrointestinali, come nausea, vomito, flatulenza, diarrea; in alcuni casi può provocare cefalea⁴². Nonostante alcuni testi riferiscano che la droga può rendere manifesta una epilessia del lobo temporale in soggetti che facciano uso di farmaci epilettogeni quali p.e. le fenotiazine^{43,44}, studi più recenti dimostrano che in realtà non vi sono controindicazioni all'uso del GLA né dell'olio di *Oenothera biennis* in queste condizioni specifiche⁴⁵. Uno studio clinico ha valutato l'effetto di una miscela di olio di pesce e olio di Enotera sui livelli plasmatici di acidi grassi liberi in donne in gravidanza. La miscela in questione non ha causato alcuna alterazione della gravidanza e nessuna incidenza di anomalie nei nuovi nati; gli unici effetti avversi osservati sono stati moderati disturbi gastrointestinali⁴⁶.



⁴² Bayles B, Usatine R. Evening primrose oil. *Am Fam Physician*. 2009 Dec 15;80(12):1405-8.

⁴³ Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2200-11.

⁴⁴ Evening primrose. In: *Herbal Medicine. A guide for health-care professionals*. Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD (eds), The Pharmaceutical Press, London, 1966:110-113.

⁴⁵ "The concern that evening primrose oil might cause epilepsy or seizures, or reduce the threshold for seizures, originated from two papers published in the early 1980s. These original reports are re-examined, and the association of evening primrose oil with seizures is shown to be spurious. Not only are linoleic acid and gamma-linolenic acid safe in epilepsy, with prolonged oral administration of linoleic acid and alpha-linolenic acid (in a 4:1 mixture) protecting rats from having seizures in four different epilepsy models, but the evening primrose oil-derived omega-6 fatty acid arachidonic acid inhibits sodium ion currents and synaptic transmission, while the evening primrose oil-derived eicosanoid prostaglandin E(1) appears to have anticonvulsant activity. In light of these findings, it is suggested that **formularies should now remove seizures or epilepsy as a side-effect of evening primrose oil**, and should remove a history of seizures or epilepsy as a contraindication to taking evening primrose oil." (Puri BK. *The safety of evening primrose oil in epilepsy. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2007 Aug;77(2):101-3)..

⁴⁶ Geppert J, Demmelmair H, Hornstra G, Koletzko B. Co-supplementation of healthy women with fish oil and evening primrose oil increases plasma docosahexaenoic acid, gamma-linolenic acid and dihomo-gamma-linolenic acid levels without reducing arachidonic acid concentrations. *Br J Nutr*. 2008 Feb;99(2):360-9.