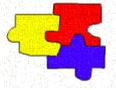


FITOTERAPIA APPLICATA



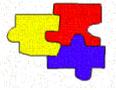
Giovanni Chetta

Agosto 2021

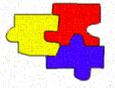


Indice

Premessa	4
Fitoterapia Applicata	5
Cenni storici.....	5
Piante medicinali e droghe.....	6
Piante medicinali.....	6
Droghe.....	7
Preparati fitoterapici.....	8
Descrizione	8
Alimenti	11
Polveri.....	11
Granulati.....	12
Compresse.....	12
Pastiglie	12
Capsule e pillole	12
Estratti (F.U. X)	13
Estratti secchi	15
Estratti fluidi (F.U. X)	15
Tinture Madri (T.M.).....	15
Tinture F.U.....	16
Macerati glicerici (gemmoderivati o meristemoderivati)	16
Oli essenziali	17
Idroliti (F.U. X)	19
Pomate	20
Succhi	21
Sciroppi.....	22
Preparati minori	22
Preparati di nuova generazione	23
Fitocomplesso e principi attivi	25
Descrizione	25
Glucidi o zuccheri	27
Glicosidi	28
Alcaloidi	29
Polifenoli.....	30
Essenze	31

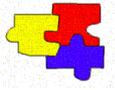


Resine e balsami vegetali	32
Altri principi attivi.....	32
Potenzialità, limiti e controindicazioni	33
Studio del “terreno”	35
Microbiota.....	37
Microbiota e Microbioma	37
GALT	38
Adattogeni.....	40
Epigenetica e fitogenomica.....	44
Descrizione	44
Nutraceutici.....	47
Antocianine o antociani	49
Curcumina	49
Quercetina.....	51
Resveratrolo	52
Fisetina	53
Licopene	54
Epigallo-catechina-3-gallato (EGCG)	55
Capsaicina o capsicina.....	56
Indolo-3-carbinolo (I3C), diindolimetano (DIM) e sulforafano	57
Nuovi nutraceutici.....	61
Iperglicemia.....	61
Sindrome metabolica	61
Glicazione	64
Squilibri ormonali	73
DEHA e Cortisolo	73
Testosterone	76
GH.....	76
Intossicazione	78
Disintossicazione	81
Fasi epatiche.....	81
Drenaggio	84
Conclusione	86
Bibliografia	87



Premessa

Intento di questo lavoro è approfondire l'importanza e le possibilità di applicazione integrata della fitoterapia nell'ambito di una scienza multidisciplinare che considera il “network” costituito dai principali sistemi di regolazione dell'organismo umano. Alla luce delle recenti sulla matrice extracellulare (MEC) e il sistema connettivo tale scienza non può che estendersi dalla PNEI (Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia) alla PNECI (Psico-Neuro-Endocrino-Connettivo-Immunologia). Tenendo conto che quest'ultima non rappresenta certamente un punto di arrivo ma semmai di partenza verso una scienza i cui confini, forse infiniti, connettono il micro al macrocosmo grazie a molteplici funzioni strutturanti una vorticoso rete globale di tensegrità.



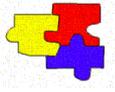
Fitoterapia Applicata

Cenni storici

Fin dalla preistoria l'uomo ha imparato a curarsi con le piante, che rappresentano quindi la forma più antica di medicina. Reperti archeologici vecchi di circa 60.000 anni mostrano come perfino l'uomo di Neanderthal conoscesse e utilizzasse achillea, altea e altre piante curative. Il Rgveda, il più antico dei testi Indoeuropei Veda risalente al 4500 a.C., cita circa settanta erbe curative, tra le quali zenzero, cannella, senna, rauwolfia; oltre 3000 anni prima di Cristo i Cinesi disponevano già di oltre duecento prescrizioni a base di qualche dozzina di erbe note ancora oggi per le loro virtù terapeutiche; nel papiro di Ebers, risalente all'Egitto del 1500 a.C. circa, si arriva a descrivere 500 piante medicinale, tra le quali circa un terzo riconosciute utili (tra cui aglio e cipolla) ancora oggi ufficialmente dalla medicina moderna. Importanti nozioni fitoterapiche derivano dai Fenici, dagli Ebrei e naturalmente dai Greci e dai Romani. Tutte le civiltà nel loro susseguirsi hanno lasciato segni del loro utilizzo delle piante medicinali: la civiltà assiro-babilonese con le tavolette di Ninive, la civiltà ebraica con la Sacra Scrittura, la civiltà egizia con il papiro di Smith, la civiltà greca con gli scritti di Aristotele, Ippocrate, Teofrasto, Mitridate, la civiltà romana con quelli di Catone, Dioscoride, Galeno (la cui "teoria degli umori" insieme altre sue opere diedero impronta ai secoli successivi), la civiltà araba con la comparsa delle prime farmacie e del commercio di spezie, profumi e coloranti, la civiltà medievale con la nascita delle prime scuole di medicina e nei monasteri degli orti botanici dove si coltivano le piante medicinali.

La medicina orientale fonda le sue radici nella filosofica taoista dei principi opposti e complementari di Yin e Yang. In Occidente si basa sulla "Dottrina delle Signature" (concetto rielaborato da Paracelso nel 1500 circa) in cui le virtù terapeutiche dei vegetali vengono dedotte da una similitudine di forme con il corpo umano.

La fitoterapia moderna trae le sue origini nel periodo rinascimentale con la nascita delle prime scuole mediche laiche e delle prime università (Scuola medica salernitana sec. XI-XIII, Università di Montpellier sec. XII). Paracelso, i Medici, gli Estensi, Leonardo da Vinci favoriscono la ricerca. Si assiste a un progressivo allontanamento dalla sacralità e dall'empirismo degli alchimisti a favore di una verifica scientifica tramite mezzi di indagine



sempre più sofisticati fino a giungere allo studio sistematico delle piante e la determinazione di regole rigorose per la coltivazione e la raccolta delle erbe medicinali a cura di Carlo Linneo (1707-1778 d.C.).

Piante medicinali e droghe

Piante medicinali

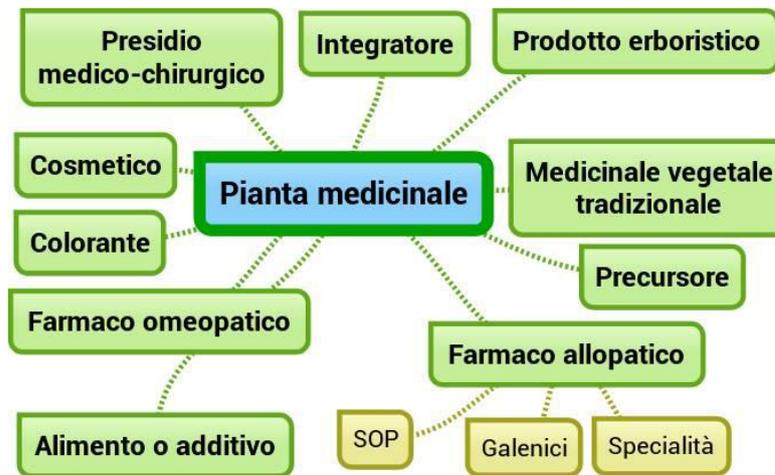
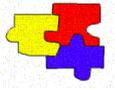
O.M.S. (Organizzazione Mondiale della Sanità) definisce una pianta medicinale; “qualsiasi vegetale che contiene in uno o più dei suoi organi sostanze che possono essere utilizzate come tali a fini terapeutici o che sono i precursori di emisintesi chemio-farmaceutiche”

Secondo una moderna visione epigenetica una pianta medicinale è:

“Una sostanza naturale che agisce a livello genomico favorendo la sintesi di enzimi coadiuvanti le fisiologiche funzioni dell’organismo”.

Le piante medicinali sono in realtà quelle tossiche (tossicità funzionale), in grado di modificare le nostre funzioni metaboliche e i nostri stessi geni. Più le piante sono aromatiche e profumate più sono antisettiche e antibatterica (oli essenziali). Nel 1600 la noce moscata veniva usata come protezione dell’organismo contro la peste, grazie al potere degli oli essenziali. Gli inglesi cedettero l’isola, l’attuale Pulau Run dell’Indonesia, agli olandesi in cambio di un’altra isola, New Amsterdam, l’attuale New York; tutto ciò per avere il monopolio del mercato di noce moscata (che implicò il genocidio della pacifica popolazione delle isole Banda).

Gli estratti vegetali possono interferire col nostro metabolismo, esistono recettori di membrana cellulare e intracellulari per i relativi principi attivi e pertanto possono attivare cascate di reazioni biochimiche.

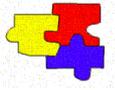


Droghe

La parte della pianta (fiori, foglie, frutti, gemme, fusto, corteccia, radici, ecc.), fresca o secca, spontanea o coltivata, che viene selezionata e poi opportunamente preparata (mondata, triturrata, frammentata, ridotta in polvere, setacciata ecc.) per essere impiegata nei rimedi fitoterapici, costituisce quella che qui viene definita droga. Questo termine deriva da “*droog*” che nell’antico linguaggio olandese significa “*secco*” e indica lo stato di conservazione delle sostanze vegetali di interesse economico. La farmacologia ufficiale (F.U. IX) definisce la droga come “parte, secreto o escreto di piante medicinali che, come tali o come preparazioni, possono essere utilizzate a fini terapeutici o come sostanze ausiliarie per la preparazione di forme farmaceutiche”.

La pratica della coltivazione delle droghe è oggi molto diffusa in quanto consente di ottenere droghe fra loro molto più omogenee sia per la qualità sia per la quantità dei principi attivi in esse contenuti; queste piante potranno infatti essere raccolte tutte in un’area limitata e nello stesso momento; data la variabilità dei costituenti durante il proprio sviluppo, la scelta del giusto momento di raccolta (*tempo balsamico*) per ogni pianta risulta determinante per il suo futuro come pianta officinale. Altro vantaggio è quello di poter effettuare un livello di controllo superiore evitando possibili sofisticazioni. Si ricorre all’utilizzo di piante coltivate anche quando si rischia l’estinzione di una pianta o specie e per venire incontro a incrementi di richieste nel medio e lungo periodo.

Le droghe vegetali possono essere utilizzate allo stato fresco o secco; in assenza di indicazione si intende allo stato secco. Il contenuto in acqua della droga fresca tende a ostacolare i processi



industriali e ne limita e condiziona la conservabilità, per tale motivo l'utilizzo delle droghe fresche è limitato a pochi preparati.

Criteri fondamentali per la *produzione* delle droghe sono:

- Rispetto alle NBF (Norme di Buona Fabbricazione), dei requisiti di Farmacopea (materie prime e metodi);
- Definizione e utilizzo di protocolli standard delle procedure di esecuzione (attenendosi a regole validate) così da ottenere un prodotto dall'azione riproducibile (ossia con efficacia costante).

Secondo F.U. X la droga deve essere titolata (per verificare se rispetta un determinato livello minimo di principi attivi), deve indicare la perdita di principio attivo all'eventuale essiccamento e i trattamenti chimici e/o fisici usati per la conservazione. Se non specificato diversamente, il tenore ammesso in umidità deve risultare inferiore al 10 %.

La conservazione delle droghe può avvenire tramite essiccamento, liofilizzazione, surgelamento e altre metodologie. Esse possono essere inoltre stabilizzate tramite trattamenti di breve durata ad alte temperature e /o alte pressioni.

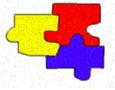
Preparati fitoterapici

Descrizione

I preparati fitoterapici, denominati anche *rimedi* o medicinali *fitoterapici*, sono i farmaci adoperati in fitoterapia ottenuti in varie forme tramite numerose metodologie. In linea generale si tende a preferire i preparati industriali in quanto rispetto a quelli artigianali presentano di norma una riproducibilità superiore, un più rigoroso controllo di qualità e un costo minore. Di norma inoltre va ricercata con i fitoterapici, oltre a una certa specificità qualitativa e quantitativa, l'azione graduale, molteplice e regolativa sull'omeostasi: come dei “diesel” funzionano in maniera progressiva (pertanto occorre costanza e pazienza del paziente).

L'*effetto* delle piante medicinali si classifica in.

- Mite: da utilizzare principalmente in quanto sbagliare le dosi non comporta grandi rischi (la distanza tra dose efficace e nociva è ampia). Es. Biancospino, Melissa, Valeriana, Psillio, Camomilla, Finocchio.



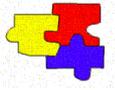
- Medio: da considerarsi con una certa attenzione riguardo la sicurezza. Es. Arnica, Mughetto, Liquerizia, Iperico, Adonide, Senna (abusata spesso nei lassativi), Kava kava (sedativo tolto dal commercio).

- Eroico: si definisce “eroica” la droga di una pianta contenente una sostanza ad azione così potente da oscurare quella di tutti gli altri composti presenti, Sono quindi piante da utilizzare su casi particolari sotto stretta sorveglianza medica (talvolta presentano dei profili d’uso migliori rispetto al principio attivo purificato usato nella medicina classica ma risultano meno pratici quindi, occorre grande esperienza per utilizzarli).. Es. Belladonna, Digitale, Oppio, Colchicina, Gialappa.

La *scelta* del preparato da utilizzare in fitoterapia deve tener conto delle specificità dei vari estratti e del quadro clinico del soggetto. Elementi indispensabili al fine di ottenere la miglior azione terapeutica e la massima sicurezza d’uso (requisiti da rispettare) sono:

- scelta accurata della pianta, della droga e del tempo balsamico della pianta: va indicato genere, specie sottospecie e a volte anche il chemiotipo (in aromaterapia ad es.), origine geografica, modalità di coltivazione (deve essere standardizzata), data di raccolta (utile anche per stabilire data di scadenza);
- scelta del corretto trattamento tecnologico per l’estrazione: calore, solvente ecc.), la standardizzazione dei processi di trattamento (ISO 9002) risulta indispensabile per un prodotto di qualità;
- tenore (titolo) in principi attivi (da preferire) o markers (semplici sostanze di riferimento senza rilievo terapeutico);
- definizione delle migliori modalità d’uso e riguardo possibili controindicazioni, interferenze e incompatibilità;
- indicazione di tempo e modalità di conservazione;
- livello di impurezze e contaminanti (di grande attualità in quanto in molti paesi non vi è una legislazione che tutela sulla salubrità delle piante medicinali), assenza di additivi, adulteranti, sofisticazioni;
- validazione clinica: occorre riproducibilità del prodotto;
- standardizzazione e titolazione di estratti che possono contenere sostanze con azione indesiderata (es. terpeni in arnica o alcaloidi in uncaria);
- innocuità o bassissima tossicità.

Attenzioni preliminari all’uso clinico sono:



- droghe diverse di una stessa pianta possono esercitare effetti diversi (es. tiglio alburno o fiori/brattee);
- estratti di diverso tipo di una stessa droga possono esercitare effetti differenti (es. Ribes nigrum macerato glicerico possiede effetto cortison-like mentre come tintura madre risulta depurativo e diuretico);
- ogni preparato ha i suoi tempi di risposta;
- in caso di allergie o effetti paradossi (opposti a quelli attesi) va interrotta immediatamente la somministrazione;
- prestare attenzione al possibile accumulo: ad es. soggetti obesi possono accumulare sostanze liposolubili che continuano il loro effetti anche dopo la somministrazione con conseguente pericolo in caso di insorgenze allergiche a tale sostanza;
- prudenza massima con piante esotiche e d'uso popolare se poco studiate e/o caratterizzate;
- indispensabile risulta la conoscenza esatta del quadro clinico e della fase del processo patologico (disfunzionale o lesionale) così da utilizzare il corretto rimedio specifico;
- non sempre i preparati in gocce garantiscono una quantità terapeuticamente efficace di sostanze attive. Sono quindi da preferire, perlomeno nel trattamento acuto, gli estratti secchi standardizzati o titolati, sufficientemente studiati sul piano clinico.

La *posologia* orientativa prevede rispetto all'adulto (80kg):

- circa 2/3 nell'adolescente e nell'anziano;
- circa 1/3 nel bambino; secondo la *regola di Clark*: peso (kg) x dose adulto / 68 = Dose pediatrica.

Per preparati in gocce (T.M. tinture madri, M.G. macerati glicerici):

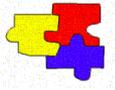
- circa 1 gtt (gocce) per kg di peso corporeo al dì (massimo 100-150 gtt pro die)
- 25-50 gtt pro dose.

Tranne casi particolari, l'assunzione va fatta lontano dai pasti (almeno 1 ora prima o 2 ore dopo) perché i pasti possono ritardare l'assorbimento dei principi attivi.

Solitamente il trattamento dura almeno 3 settimane consecutive, dopo (con 1 settimana - 10 giorni di pausa, si può ripetere).

Come norma precauzionale viene indicato di utilizzare la fitoterapia dai 5 anni in su (la gemmoterapia può venire utilizzata qualche tempo prima); qualora si utilizzi prima va fatto sotto stretto controllo medico.

Dose Adulto = 900 mg/die: 3 (3 dosi da 300mg/die).



Vi è un'ampia scelta di preparati fra cui:

Pianta in toto assunta come alimento, polvere, pianta secca o fresca, succhi, estratti semplici (tinture madri, tinture FU, macerati glicerici, estratti secchi), frazioni di estratti, molecole singole originali o derivate di emisintesi (più attinenti alla biomedicina che alla fitoterapia).

Alimenti

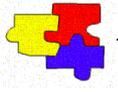
L'assunzione della droga sotto forma di alimento presenta il vantaggio dell'assunzione di tutti o quasi tutti i componenti della pianta. Inoltre questa modalità fa sentire il paziente non medicalizzato. L'impossibilità di poter standardizzare l'aspetto quantitativo e qualitativo dei componenti dell'alimento rende però difficile dimostrarne il livello di efficacia clinica nonché una adeguata personalizzazione della terapia. L'importanza della sana alimentazione resta ovviamente sempre uno dei pilastri fondamentali su cui si base la nostra salute e il nostro intero essere. Si presume che circa il 50% della popolazione dei paesi industrializzati vive in uno stato di carenza vitaminica subclinica in grado di determinare una maggiore vulnerabilità di apparati e organi, in particolare delle mucose. Le stesse RDA (Recommended Daily Allowance) ossia le dosi giornaliere raccomandate, soprattutto riguardo gli antiossidanti, sono ritenute da molti studiosi autorevoli generalmente insufficienti.

Polveri

Rappresenta la prima e più semplice forma di preparazione di una droga o di una loro miscela. Si ricavano direttamente dalle droghe secche per suddivisione meccanica o criofrantumazione a -70 °C, quest'ultima presenta il vantaggio di non liberare calore (ma ovviamente è più costosa).

La F.U. X descrive polveri per uso orale (disperse in acqua o miele, in capsule opercolate o compresse) e per uso topico (incorporate in pomate), di cui ne stabilisce anche le specifiche caratteristiche e le modalità di produzione. La titolazione dei principi attivi oltre che per via chimica può avvenire in maniera biologica (somministrazione a un modello animale da cui si ricavano gli effetti in base alla dose somministrata).

Le polveri, come gli alimenti, contengono il "totum" di principi della droga di partenza, il loro effetto è di norma graduale e più prolungato nel tempo (per la presenza dei principi zavorra) e quindi si adattano in modo efficace soprattutto agli anziani e ai bambini (si stima che la posologia in polvere debba essere mediamente 5 volte superiore a quella in estratto secco corrispondente). Sempre come gli alimenti, i loro effetti risultano però poco riproducibili. Per



tale ragione oggi vengono meno impiegate di un tempo e soprattutto per adsorbire oli essenziali così da meglio somministrarli.

Granulati

Sono aggregati di materiale polverizzato vegetale con un opportuno eccipiente (lattosio, saccarosio, sciroppo semplice, soluzione gelatinosa, metilcellulosa, povidone ecc.). Utilizzati tal quali vengono trattati tramite nebulizzazione con un legante e si disperdono facilmente una volta assorbiti nell'organismo. Il granulato viene spesso preferito alla polvere corrispondente. Di norma si utilizzano come base per preparare compresse, capsule ecc.

Compresse

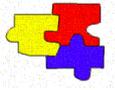
Ottenute per compressione di granulati o estratti secchi. Possono contenere vari tipi di eccipienti (diluenti, leganti, lubrificanti, coloranti, aromatizzanti, disgreganti ecc.). Talvolta può essere presente un film ricoprente (acetato di cellulosa, ftalati) a protezione delle sostanze attive (con aumento della stabilità e della conservabilità) e/o per controllare in modo più preciso il loro rilascio in un particolare tratto del tubo gastroenterico e/o per mascherare gusti sgradevoli (es. per compresse di aglio).

Pastiglie

Le pastiglie presentano una base contenente zuccheri (circa 90 %) o, per i diabetici, mannitolo, xilitolo (che però in quanto polialcoli possono presentare effetti lassativi), assieme ad altri eccipienti (gomme, gelatina ecc.). Le pastiglie vanno sciolte in bocca (in alcuni casi masticate) per un rilascio graduale dei principi attivi a livello soprattutto della cavità orale (o al massimo dello stomaco).

Capsule e pillole

Nelle capsule e nelle pillole il granulato, la polvere (usata ormai molto poco tranne che per alcuni integratori come polline, pappa reale, lievito di birra, polvere di aglio) o l'estratto secco viene racchiuso all'interno di un contenitore di gelatina. Le pillole sono capsule di varie forme il cui contenitore di gelatina risulta saldato e pertanto possono contenere anche liquidi non acquosi. Alcune ditte utilizzano una mescolanza, costituita da estratto secco più polvere della stessa pianta (l'estratto viene diluito con la polvere della pianta stessa piuttosto che con un



eccipiente), definita “*concentrato totale*”; si otterrebbe così un rilascio più modulato dei principi attivi.

Il rivestimento di capsule e pillole può essere scelto in funzione della modalità di rilascio del contenuto: ad esempio un rivestimento gastro-resistente può essere costituito da un derivato della cellulosa, es. UPMCP (idrossi-propilen-metil-cellulosafталato), che diventa disgregabile a pH maggiore di 7 (ambiente alcalino).

Compresse e pillole che devono rilasciare i principi attivi a livello intestinale vanno assunte circa un'ora prima dei pasti.

Dato che le dosi terapeutiche efficaci per i fitoterapici oscillano tra i 200 e i 600 mg, le capsule e le pillole appaiono spesso la soluzione più comoda e ragionevole. Inoltre, come abbiamo visto, la possibilità di proteggere i principi attivi a livello gastrico risulta molto importante sia per i principi attivi gastrolesivi sia per quelli che vengono danneggiati dall'acidità gastrica.

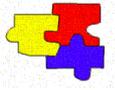
Estratti (F.U. X)

Sono preparazioni concentrate, liquide, solide o di consistenza intermedia, ottenute da materie prime vegetali o animali (es. ghiandole disseccate). In alcuni casi le materie da estrarre possono essere sottoposte ad un trattamento preliminare es. inattivazione di enzimi, triturazione, sgrassatura. Gli estratti si preparano per macerazione, per percolazione o per mezzo di altri procedimenti convalidati usando etanolo o un altro solvente specifico. Se necessario, dopo l'estrazione si effettua la purificazione ossia l'eliminazione delle sostanze indesiderate.

Gli estratti purificati prevedono appunto l'utilizzo di specifiche procedure di purificazione (ad es. per frazionamento ottenuto modificando il pH), si incrementa la proporzione dei principi attivi rispetto ai valori della materia prima. È possibile raffinare ulteriormente aumentando la concentrazione dei singoli componenti mediante tecniche cromatografiche in fase liquida ottenendo così la frazione omologa purificata, che può però avere attività terapeutica anche molto diversa rispetto l'estratto totale.

La *macerazione* consiste nell'estrazione *a freddo*, tramite solvente appropriato e per un tempo prestabilito, di una droga opportunamente setacciata. Spesso precede la percolazione.

La *percolazione* rappresenta oggi la tecnica più importante. Opera in continuo su una droga preventivamente umettata e spesso sottoposta a macerazione. E' un sistema a caduta in cui il solvente fluisce lentamente nel percolatore raccogliendo il percolato. Il residuo della droga viene pressato e il liquido risultante è riunito al percolato. Possono essere aggiunti additivi



facilitanti l'estrazione e conservazione (acidificanti, alcalinizzanti, antiossidanti, antimicrobici).

Lavorando in continuo tale tecnica consente di ottenere il completo esaurimento della droga. Essa ben si adatta alle parti coriacee della droga (in quanto meglio lavorabili) mentre droghe troppo povere di fibra tenderebbero a "impaccarsi" ostacolando così l'intero processo). Anche droghe in grado di assorbire molta acqua aumentando di volume in misura da ostacolare il passaggio del solvente (mucillaginose, con pectine) non risultano processabili con la percolazione.

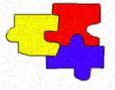
La *concentrazione* risulta essere il passaggio critico che conduce verso gli estratti secchi. In laboratorio si tratta con lo specifico strumento "rotavapor" (a pressione ridotta e bassa temperatura) fino alla consistenza desiderata del liquido (estratti fluidi, molli, secchi). Nel prodotto finale il solvente residuo deve restare sotto i limiti stabiliti.

Sono ammesse anche altre tecniche estrattive es.: macerazione ipobarica (opera sotto vuoto, adatta per i principi attivi molto sensibili alla ossidazione), macerazione dinamica (avviene in maceratori dotati di agitatori), turboestrazione o estrazione a vortice (più veloce e con resa maggiore).

L'*efficienza* del processo estrattivo dipende da diversi fattori:

– grado di suddivisione della droga (indispensabile secondo Farmacopea è che la polverizzazione sia omogenea, più è suddivisa maggiore è la superficie di contatto col solvente ma aumenta anche la tendenza a compattarsi troppo creando difficoltà nella fase di filtrazione), natura chimica dei componenti da estrarre, natura chimica del solvente estrattivo, pH del mezzo, temperatura (un suo innalzamento aumenta l'agitazione termica e la solubilità ma può determinare instabilità di varie sostanze), tempo di estrazione (non deve essere sufficiente ma troppo lungo per evitare fermentazione o alterazione), agitazione (favorisce il mescolamento e quindi il contatto droga-solvente), ricambio del solvente (modalità continua o discontinua).

Va infine sottolineata l'esistenza di *estratti titolati* ossia in cui i principi attivi più importanti vengono quantificati (con possibilità di successivi aggiustamenti tramite materiale inerte o mescolando più lotti di estratti) presentano garanzie sulla presenza dei principi attivi stessi nell'estratto e quindi sulla sua efficacia. Gli *estratti standardizzati* garantiscono inoltre la costanza dell'attività (azione riproducibile) ossia che i principi attivi sono presenti in quantità e qualità costanti.



Estratti secchi

Sono preparazioni solide ottenute per evaporazione del solvente di estrazione, con di norma una perdita del residuo secco (che va indicata) inferiore al 5 % in massa (a meno di diversa prescrizione in monografia).

Possono essere preparati per nebulizzazione o liofilizzazione (crioessiccazione) e possono essere portati al titolo prescritto per mezzo di sostanze inerti (es. lattosio, amido seccato). Vanno conservati in contenitori ermetici al riparo dalla luce e di norma sono confezionati in capsule o compresse.

Gli estratti secchi rispetto alle droghe in toto risultano normalmente più conservabili, più biodisponibili (più veloci e potenti) nonché più riproducibili nell'effetto e quindi anche più semplici da dosare e somministrare (ciò risulta importante specie per le droghe eroiche) grazie alla standardizzazione. Vi è infine una letteratura molto più numerosa rispetto agli estratti liquidi. L'estratto vegetale secco rappresenta pertanto la preparazione di riferimento della moderna fitoterapia.

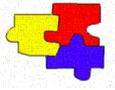
Estratti fluidi (F.U. X)

Preparazioni liquide nelle quali di norma una parte in massa o in volume è equivalente a una parte in massa di materiale originario disseccato. Sono preparabili anche per diluizione di un estratto secco. Se adsorbiti su eccipienti inerti e solubili possono servire a preparare tisane con titolo più preciso.

Tinture Madri (T.M.)

Nate come basi per i prodotti omeopatici, sono estratti alcolici (con gradazione media 50-60°) di *droghe fresche* vegetali (spontanee) o animali (F.U. Francese). L'estrazione si esegue sempre per macerazione (quindi a temperatura ambiente) prolungata (ca. 3 settimane e pertanto possono avvenire anche reazioni secondarie indesiderate). Il rapporto alcool/droga è 1:10 tranne pochi casi (es. calendula, rafano o droghe eroiche in cui risultano consigliabili diluizioni maggiori).

Nella pianta fresca vi è una più ampia presenza di sostanze attive ma la lavorazione di esse impone un intervallo di tempo a partire dalla raccolta estremamente breve; ciò comporta difficoltà produttive. Per tale motivo per alcune droghe non europee (ginseng, eleuterococco) in realtà viene spesso impiegata la pianta secca. La cospicua presenza di alcol (che risulta essere



abbastanza aggressivo sulle mucose) limita il loro utilizzo con epatopatici, bimbi e anziani. Vi è infine ancora una scarsa letteratura medica relativa a queste tinture madri.

Tinture F.U.

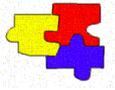
Estratti idroalcolici (alcol 50 e 90°) di *piante secche* in rapporto 1/5 con la pianta (1/10 se eroica). I metodi utilizzati per l'estrazione sono: percolazione, macerazione e diluizione di estratti fluidi. Quest'ultimo processo produce calore con possibili alterazioni dei principi attivi termolabili, ciò invece non comporta problemi con piante utilizzate per il loro contenuto in sali minerali (equiseto, fucus). Talvolta le droghe vengono sottoposte a trattamenti preliminari (inattivazione di enzimi, sgrassatura). In casi eccezionali (da indicare) la Tintura F.U. può essere preparata da droga fresca. Possono in essere semplici o composte da più tinture con gradazione alcolica simile (per evitare precipitazioni che riducono l'efficacia del preparato). Possono essere somministrate tramite tisane e ciò può risultare utile nei casi in cui si rende necessario eliminare l'eccesso di alcol.

Il metodo di produzione risulta codificato in Farmacopea, la quale precisa anche i saggi analitici.

Macerati glicerici (gemmoderivati o meristemoderivati)

Si deve a Georges Netien, professore dell'università di Lione, la nascita della gemmoterapia negli anni '50 che successivamente fu ripresa e sviluppata dal medico belga Paul Henry. Le relative definizioni e fasi di preparazione sono descritte in Farmacopea francese (F.F.), la quale riporta anche l'elenco dei 55 macerati ammessi. Essi sono fitoembrioestratti il cui materiale di partenza, sempre appunto di origine *embrionale e fresco* (meristemi ossia gemme e meno frequentemente radichette, giovani getti, scorze e mai tessuti o droghe adulti), viene raccolto nel periodo di ripresa della vita vegetativa (tardo inverno/inizio primavera o in autunno per i semi), rapidamente ripulito, tritato e poi estratto tramite macerazione (quindi a freddo) per tre settimane utilizzando come solvente una miscela in parti uguali di alcol e glicerolo. Il macerato glicerico "madre" così ottenuto subisce una diluizione finale di dieci volte (1DH ossia prima decimale); il rapporto droga secca/solvente nel prodotto finale è 1:20.

La normale posologia è 30-50 gocce (10-15 gocce giornaliere per ogni 10 kg di peso), 3 volte al giorno, diluite in poca acqua, mantenute per un lasso di tempo in bocca (per favorire l'assorbimento sublinguale) e poi ingerite in genere a stomaco vuoto (come per tutti i rimedi omeopatici). Nel caso acuto si può aumentare la frequenza (il dosaggio può essere raddoppiato



e diviso in 3-4 assunzioni). In commercio sono presenti anche presenti macerati glicerici, denominati FEE, non sottoposti alla diluizione finale. La maggiore concentrazione di questi ultimi consente di ridurre la posologia a 1/5 rispetto allo standard (essendo 5 volte più concentrati); ciò risulta utile per ridurre i danni da alcol. Date le dosi ponderali utilizzate, non si tratta di rimedi omeopatici ma di fitoterapici veri e propri.

L'utilizzo dei meristemi si giustifica col fatto che essi sono ricchi di fattori di crescita che poi scompaiono nei tessuti adulti. Da una loro analisi dei contenuti risultano:

- scarsi metaboliti secondari (tipici dei composti fitoterapici);
- scarsi carotenoidi e clorofille;
- fitormoni (auxine, gibberelline, citochinine, acido abscissico, acido indol-3-acetico ecc.);
- pigmenti fotosintetici;
- proteine (enzimi);
- aminoacidi (asparagina, glutammina, triptofano, alanina, metionina ecc.).

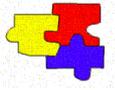
I gemmoterapici permettono di avere risultati terapeutici sicuri e documentati e risultano essere orientati in particolare al drenaggio, al rinnovamento tissutale e al “terreno” in generale del paziente. Essi sono meno indicati in caso di patologie specifiche se non come “sponda” ad altri rimedi). Fra gli effetti loro riconosciuti troviamo:

- azione drenante;
- azione rigenerante e organotrofica specifica;
- attivazione del SRE- Sistema Reticolo-Endoteliale (chiamato a neutralizzare sostanze e organismi estranei);
- azione riequilibrante (es. riequilibrio minerale).

Oli essenziali

Gli oli essenziali sono estratti vegetali, liquidi e volatili, di norma poco solubili in acqua e otticamente attivi, di odore e sapore intenso e pungente, ricavati dall'essenza accumulata in particolari distretti della pianta. Il processo di estrazione si esegue su pianta fresca frammentata mediante distillazione in corrente di vapore o con gas supercritici o per spremitura; altre tecniche riguardano la profumeria (es. enfleurage). Non si utilizza l'estrazione con solvente per uso clinico per il rischio di tracce di solvente residue.

La distillazione con gas supercritici rappresenta il metodo estrattivo più veloce ed efficiente, utilizza basse temperature e consente la totale eliminazione del solvente; inoltre può effettuare la deterpenazione migliorandone così la conservabilità. Talvolta vengono operati ulteriori



processi di purificazione (es. distillazione frazionata) per allontanare certe frazioni (ammine, furocumarine, terpeni, aldeidi ecc.) che ne peggiorano tollerabilità e/o conservabilità.

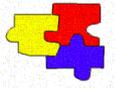
Gli oli essenziali possiedono numerosi e potenti effetti indagati e utilizzati in *aromaterapia*. Gli studi in vitro sull'argomento superano ormai le decine di migliaia in vari settori e hanno dimostrato:

- ampio spettro d'azione per la maggior parte degli oli essenziali (anche su virus e funghi);
- possibili azioni mirate (aromatogramma);
- assenza di induzione di resistenza nei batteri;
- modulazione della risposta immunitaria e riduzione dello stato di stress;
- modifica del microambiente della mucosa;
- moderata o assente dannosità per la bioflora intestinale saprofità;
- contrasto all'insediamento di biofilm e alla cronicizzazione;
- potenziale sinergia con alcune terapie antibiotiche (es. contrasto alle resistenze e dalle complicanze micotiche);
- possibile impiego nella profilassi ambientale.

Purtroppo gli studi compiuti sugli oli essenziali sono difficilmente riproducibili e generalizzabili (passando da modelli in vitro a quelli in vivo), tuttavia la mole di dati ad es. sull'azione antiinfettiva è consistente e non trascurabile. Non trascurabile risulta altresì la via olfattiva, utilizzata da oli essenziali ed essenze, in quanto in grado di indurre effetti sia locali sia sistemici comunicando in maniera specifica con i centri dell'ipotalamo inducendo così risposte di tipo neuroendocrino.

Salvo rarissime eccezioni (es. tea tree oil) si utilizzano in maniera diluita con oli grassi a livello topico per applicazioni locali (es. miscela al 1-3 % di 1-4 oli essenziali in olio di mandorla), di rado per via interna. Particolare attenzione richiede il trattamento delle mucose e vi è infine il rischio di accumulo di oli essenziali in soggetti con molto grasso sottocutaneo se li si utilizza nel massaggio.

Gli oli essenziali col tempo si ossidano, alterano la loro struttura. Ad es. gli oli terpenici (da conifere, rutaceae, limone, arancio, abete ecc.) sono molto delicati, le insaturazioni dei terpeni si rompono formando dei polimeri che solidificano e precipitano rendendoli inutilizzabili in quanto potenzialmente aggressivi sulla cute con conseguente rischio di allergie e irritazione; proprio per eliminare tale pericolo si utilizza talvolta la deterpenazione degli oli essenziali. Di norma pertanto gli oli essenziali vanno conservati al fresco, al buio, in bottiglie scure e ben chiuse, lontano dall'umidità.



Purtroppo esistono in commercio anche fragranze del tutto sintetiche spacciate per oli essenziali. Va inoltre tenuto presente che un Olio essenziale contiene mediamente 200-300 sostanze diverse e in esso i pesticidi possono concentrarsi in maniera considerevole.

Prodotti specifici di ossidazione degli oli essenziali sono le resine (mirra, incenso, benzoino ecc.).

Idroliti (F.U. X)

Tisane, infusi e decotti risultano i più diffusi. In linea generale si tratta di estrazione di sostanze solubili in acqua con perdita di quelle volatili a causa del calore. Questo tipo di estrazione non ha alcun senso in caso di principi attivi liposolubili come ad es. quelli presenti nei semi cardo mariano o per le resine di boswellia.

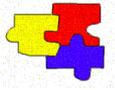
In terapia data la loro scarsa riproducibilità degli effetti vengono ormai poco utilizzati (e poco consigliati); possiedono un ruolo in ambito preventivo, di conforto o come rimedi salutistici come drenanti (purché si rispettino certi criteri). Possono essere anche usate come veicolo per altri preparati (es. le tisane per le tinture madri). In ambito clinico a essi si preferiscono i preparati industriali.

Riguardo le *Tisane (F.N.)* il Formulario Nazionale riporta 16 miscele per tisane di nota efficacia e sicurezza definendole come preparazioni acquose estemporanee ottenute da una o più droga, di uso orale, a scopo terapeutico o come veicolo di altri medicinali. Il rapporto droga-solvente è di 10-20g/litro ossia di alta diluizione e quindi con utilizzo soprattutto depurativo/drenante o topico per bagni (pediluvi, lavande intime), impacchi o collutori.

Caratteristiche stabilite per una tisana salutistica/terapeutica sono:

- omogeneità delle parti (congrua granulometria);
- 4-5 componenti attivi (rimedi base, composti sinergici e coadiuvanti);
- 1-2 correttivi di sapore e/o aspetto e per eventuali effetti indesiderati (es. antispasmodici abbinati ad antrachinonici);
- quantità adeguate di ciascuna droga;
- nessuna incompatibilità;
- preparazione tramite macerazione (a freddo), digestione (a caldo), infusione, decozione.

Va aggiunto che oggi si trovano in commercio anche “Tisane espresso” ossia che vengono estratte con caffettiera tipo moka.

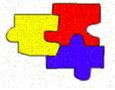


Gli *infusi* riguardano le parti tenere della pianta medicinale (fiori, foglie, steli) e risultano essere preparazioni estemporanee liquide, da consumarsi entro breve tempo, ottenute versando sulle droghe, opportunamente suddivise, acqua bollente e lasciandole a contatto (rapporto 1:10) per un tempo più o meno lungo. Solo nelle F.U. VI e VII si trovano ancora formule di preparazioni ad infusione.

I *decotti* sono relativi a parti coriacee della pianta (rizomi, radici, cortecce) e sono preparazioni estemporanee liquide ottenute bollendo in acqua le droghe opportunamente suddivise (rapporto 1:20); tale processo, denominato decozione, risulta pertanto antibatterico, sterilizza le droghe. In alcuni casi i decotti richiedono correzione del pH (es. per estrarre alcaloidi). La decozione non è utilizzabile con droghe contenenti principi attivi volatili (in quanto andrebbero persi durante la lunga ebollizione). Le alte temperature inoltre possono favorire reazioni irreversibili ed inattivazione di certi principi attivi, es. a tali temperature spesso l'ossigeno sciolto in acqua opera ossidazioni e quindi inattivazione di certi principi attivi. Si tratta quindi di un metodo sicuro ma poco efficiente essendo drastico dal punto di vista dei principi attivi.

Pomate

Sono preparazioni per uso esterno di consistenza semisolida, formulate per essere applicate sulla cute sana o malata oppure su superfici mucose, allo scopo di produrre un'azione medicamentosa locale, favorire la penetrazione transdermica di principi attivi o semplicemente produrre un'azione emolliente e protettiva. Il termine pomata deriva dall'utilizzo in passato della polpa di mele come agente esterno curativo. Le pomate non sono definite dalla farmacopea ufficiale e inserite all'interno della più ampia categoria delle preparazioni semisolidi per applicazione cutanea. Nella loro formulazione più elementare le pomate sono costituite da una base semplice in cui in cui sono disciolti o dispersi uno o più principi attivi. Tra gli eccipienti lipofili od oleosi più comunemente contenuti nelle basi delle pomate si trovano: vaselina o petrolato, burro di cacao, cera d'api, grasso animale (sugna o grasso di maiale, olio di fegato di merluzzo o di pescecane, spermaceti ecc.), olio di mandorle, olio di oliva, olio di semi di girasole, olio di Argan, olio di jojoba. Fra gli eccipienti idrofili spicca la lanolina. Gli eccipienti tipici della medicina popolare (come i grassi animali), pur essendo di facile reperibilità, presentano degli aspetti negativi piuttosto limitanti, come il cattivo odore, la facilità all'irrancidimento (scarsa conservabilità) e l'eccessiva untuosità.



Le pomate vengono implicitamente suddivise in unguenti e creme, a seconda del sistema fisico di cui sono costituite.

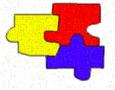
- *Unguenti*: sono preparazioni anidre o quasi, costituite da una base povera di acqua e ricca di sostanze grasse e resinose. Non vengono assorbiti dalla pelle ma formano uno strato superficiale su di essa, che risulta di difficile spalmabilità e particolarmente untuoso; di conseguenza, per le sue proprietà occlusive e "di barriera", questo strato di grasso esplica un vantaggioso effetto emolliente di lunga durata, con riduzione della TEWL (perdita di acqua transepidermica). Per queste caratteristiche sono indicati in generale in tutti i casi di secchezza cutanea marcata (dermatosi secche, squamose a impronta lichenoidale e ipercheratosica ecc.), mentre risultano controindicati in presenza di infiammazioni cutanee significative specie in fase acuta. Essendo privi di acqua, gli unguenti si conservano in genere molto bene rendendo superfluo l'utilizzo di conservanti.

- *Creme*: sono emulsioni formate da due fasi, grassa (O da "olio") ed acquosa (A da "acqua") di cui una prevale sull'altra. Nelle O/A (emulsione olio in acqua, sono le più comuni) prevale la fase acquosa e pertanto sono definite idrofile mentre le A/O (emulsione acqua in olio), in cui è preponderante la fase grassa, vengono denominate idrofobe o lipofile (si avvicinano di più agli unguenti). Le creme vengono impiegate in genere come veicolante per medicinali e principi attivi in quanto, soprattutto le emulsioni O/A, sono facilmente assorbite a livello cutaneo. Le creme più grasse (A/O) risultando piuttosto untuose al tatto trovano invece impiego principalmente nei prodotti la cui funzionalità è legata alla permanenza sulla superficie cutanea (, creme da massaggio, creme antisolari e creme a effetto barriera in generale). Contenendo acqua le creme necessitano di conservanti.

- *Gel*: sono liquidi trasformati in masse gelatinose tramite opportuni gelificanti (pectine, gomma arabica, gomma adragante, colla di pesce, derivati della cellulosa e dell'amido, carbomer ecc.). Sono indicati nelle forme essudative, o qualora sia desiderato un veicolo trasparente, non grasso e non occlusivo oltre che piacevole e rinfrescante.

Succhi

Sempre più i succhi si stanno imponendo all'attenzione dei consumatori. A livello casalingo vanno consumati rapidamente per evitare fenomeni ossidativi. A livello industriale, i succhi si ottengono dalle piante fresche solitamente non particolarmente attive (betulla, ortica, crescione, tarassaco, ravanello ecc.), macerate in acqua, spremute e conservate grazie a pastorizzazione o trattamenti termici rapidi ad alta temperatura; non sono presenti eventuali principi attivi



liposolubili. Purtroppo la stabilità ed l'efficacia reale di questi prodotti non sono state generalmente approfondite sul piano scientifico.

Sciroppi

Sono preparati viscosi per uso interno contenenti almeno il 50 % in saccarosio (solitamente 65-70 %); il saccarosio per ragioni osmotiche, assieme all'aggiunta di opportuni conservanti, serve a contrastare la degradazione microbica del prodotto. Le preparazioni sciroppose sono utilizzate come veicolo per fitoterapici (estratti, oli essenziali). Possono rappresentare la forma idonea veicolare medicinali dal sapore sgradevole, per bambini, anziani e per chi ha difficoltà a deglutire. Il saccarosio può essere sostituito con fruttosio, sorbitolo o ammonio glicirizzato (così da renderli utilizzabili ad es. per i diabetici).

Preparati minori

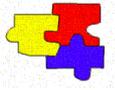
Si tratta di preparati meno comuni o obsoleti in quanto piuttosto instabili, poco conservabili e a composizione molto variabile (appartenenti quindi perlopiù alla tradizione).

Estratti molli ossia di consistenza intermedia tra gli estratti fluidi e i secchi, ottenuta evaporando parzialmente il solvente (residuo secco superiore al 70 % in massa), possono essere addizionati antimicrobici. Sono considerati superati, la F.U.X ne riporta solo per belladonna e poligala.

Gli *alcolaturi* sono preparati ottenuti per macerazione in alcol (solitamente 95°) di droghe fresche. In alcuni casi vengono stabilizzati per estrazione con alcool bollente. In Farmacopea Francese IX presenti alcolaturi di limone e arancio dolce. Non hanno grande rilievo in fitoterapia fatta eccezione per le tinture madri che di fatto sono particolari alcolaturi

Gli *enoliti* (vino medicato o medicinale) sono ottenuti per macerazione (10-15gg) di droghe secche con vino rosso (ricco in tannini che vanno a potenziare quelli di droghe che già li contengono), bianco (per estrarre alcaloidi), liquoroso (per estrazione di resine es. dai chiodi di garofano utilizzati poi per tocature del cavo orale).

Gli *oleoliti* si ottengono per digestione diretta della droga in olio (metodo oggi usato solo per ottenere gli oli aromatici da cucina) o dopo estrazione con solvente ed eliminazione delle tracce



di esso a bagnomaria. Indicati per il solo uso esterno, sono poco comuni e riguardano solo poche piante di (arnica e calendula). Spesso vengono definiti erroneamente oli.

Gli *acetoliti* sono preparati della tradizione ormai non più in uso. I solventi usati per estrarre i principi attivi sono: acido acetico, alcool 90° e acqua.

Gli *alcolati* sono anch'essi preparati minore in fitoterapia, ottenuti per distillazione su bagnomaria del macerato alcolico della droga in alcool 60° per 1-4 giorni. Risultano ricchi di sostanze volatili aromatiche ma naturalmente comportano il rischio sia di perdita dei principi attivi termolabili sia di altre alterazioni.

Gli *idrolati* (acque distillate aromatiche) sono ottenuti tramite distillazione in corrente di vapore dalle droghe fresche. Sono solitamente limpide e odorose. Non sono presenti in F.U.

Le *acque coobate* derivano dalla “coobazione” e cioè ulteriore distillazione di un idrolato su un'ulteriore quantità della stessa droga fresca: Vengono utilizzate raramente.

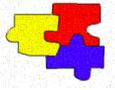
Le *acque aromatizzate* sono ottenute per semplice agitazione dell'olio essenziale aggiunto in acqua (adsorbendo prima lo stesso su polvere inerte e poi filtrando) con proporzione di 1:1000 quindi molto bassa. Inoltre risultano essere poco conservabili.

Preparati di nuova generazione

Con l'avanzare della tecnologia si affacciano nuovi prodotti che vantano particolari caratteristiche. Spesso però non presentano una sufficiente documentazione scientifica su sicurezza ed efficacia. Per tale motivo la maggior parte di loro vanno utilizzati in campo salutistico e non terapeutico. Di seguito una breve descrizione di alcuni dei più rilevanti.

Estratti con solventi costituiti da gas compressi in fase liquida: facili da allontanare e capaci di lavorare a bassissime temperature.

Estratti idro-enzimatici EIE: impiegano processi enzimatici sequenziali per eliminare in modo mirato le macrostrutture molecolari vegetali (polisaccaridiche e proteiche) che racchiudono i

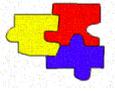


principi attivi; si dovrebbe così ottenere un fitocomplesso più fedele all'originale della pianta stessa.

SIPF - Sospensione Integrale di Pianta Fresca

La pianta fresca, entro 6 – max. 24 h dalla raccolta, viene portata a – 50° utilizzando azoto liquido (con temperatura - 196°) ottenendo così il blocco di tutte le attività enzimatiche. Si sottopone poi a criostrutturazione (evitando così il calore normalmente prodotto per attrito durante la triturazione) ottenendo una pasta omogenea che si sospende in alcol (fino a una concentrazione alcolica del 30% in peso) così da conservare l'arresto dell'attività enzimatica anche a temperatura ambiente. Tramite il processo brevettato di “ultrapressione molecolare” si giunge a una micro-sospensione stabile (per ca. 3 anni) che rappresenta il prodotto fitoterapico. Si somministra durante i pasti con dosi da 5 ml diluiti in poca acqua, ciò riattiva l'attività enzimatica; il preparato contiene in tal modo il contenuto originale della matrice vegetale di provenienza (senza alcuna degradazione enzimatica dovuta a estrazioni, essiccazioni ecc.). Essendo un processo piuttosto costoso viene applicato a poche specie con principi attivi poco solubili e molto delicati (drenanti, rilassanti, circolatori): equisetolo, bardana, carciofo, ippocastano, eucalipto, fucus, meliloto, melissa, spirea, ortica, passiflora, ribes nero, tarassaco. Si commercializzano accompagnate da certificato di analisi.

Liposomi e fitosomi: sono formati con una sonificazione (specifico utilizzo di ultrasuoni) di fosfolipidi in una soluzione acquosa contenente il principio attivo. Si ottengono così dei complessi (micelle di grasso) formati da 1/3 di derivato vegetale e 2/3 di matrice fosfolipidica in cui fosfolipidi formano delle membrane sferiche bilamellari intorno ai principi attivi nella soluzione acquosa (il diametro di tali sfere risulta variabile tra i dieci nanometri e i dieci micron). Le membrane formate sono simili alle membrane cellulari del corpo umano. Tale somiglianza consente loro di trasportare le sostanze bioattive direttamente nella cellula, questo è possibile grazie a una fusione tra liposoma/fitosoma e cellula senza che si usufruisca dei ricettori cellulari. Ciò incrementa l'assorbimento, la concentrazione plasmatica, la durata e l'efficacia di principi attivi erballi altamente idrofili. A parità di dosaggio in principi attivi la biodisponibilità orale della forma lipo e fitosomiale è almeno 3 volte superiore rispetto alla forma libera. I fitosomi sono delle strutture in cui il principio attivo è ancorato alla testa polare del fosfolipide e diventa parte integrante della membrana micellare, diversamente dai liposomi in cui il principio attivo è generalmente contenuto all'interno della struttura micellare formata dai fosfolipidi.



Nanoparticelle: le nanotecnologie, che identificano oggetti e particelle con grandezze comprese tra 1 e 100 nm circa, sono sempre più pervasive dei vari settori industriali e aiutano a sviluppare materiali sempre più avanzati e performanti. Di solito si pensa alle nanoparticelle come a qualcosa di artificiale, ma le stesse molecole biologiche alla base della vita, dai costituenti molecolari del corpo umano, animale e delle piante a forme viventi semplici come i virus, o a materiali inorganici naturali (es. polveri vulcaniche), rientrano nell'ordine di grandezza che identifica questa classe di materiali. A livello di processo di sviluppo, le nanotecnologie potrebbero aiutare a migliorare la texture e il sapore degli alimenti e a ottimizzare la biodisponibilità di nutrienti essenziali (quali vitamine, minerali o enzimi) e principi attivi, che potrebbero venire nano-incapsulati per preservarne le caratteristiche durante la cottura e la successiva metabolizzazione.

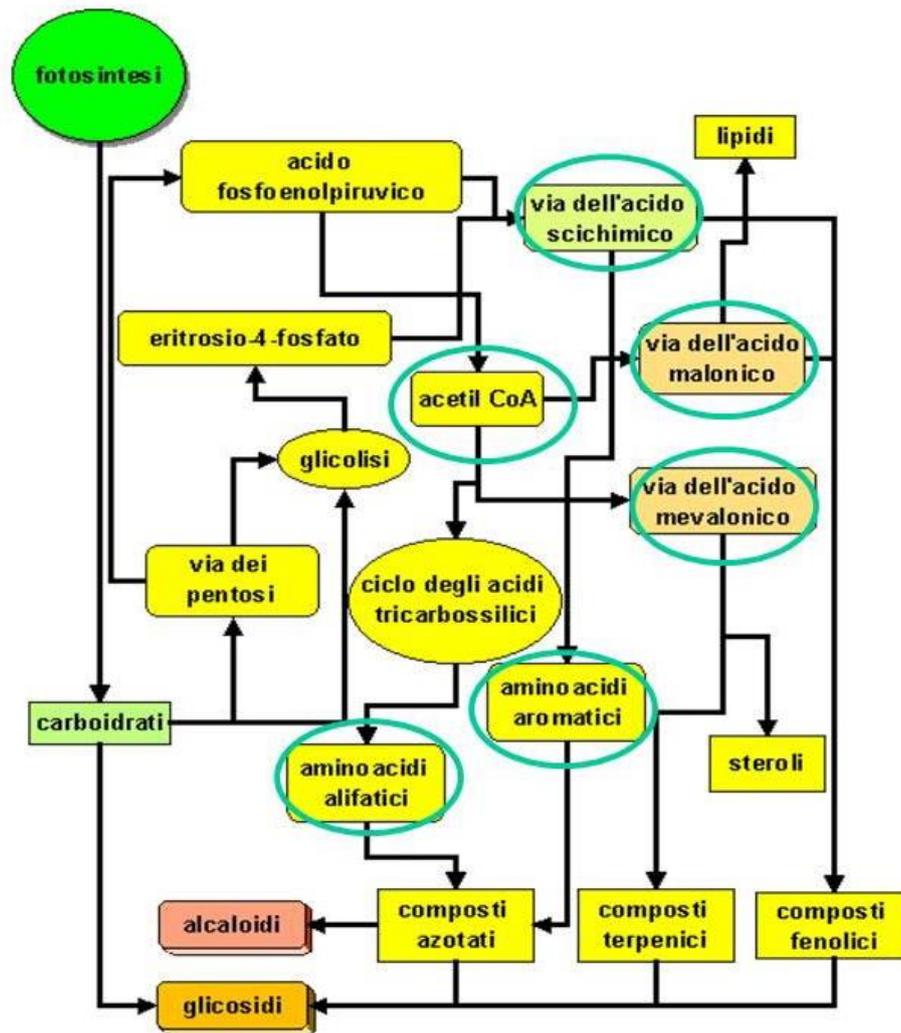
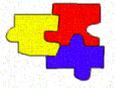
A fianco di queste significative potenzialità, occorre però considerare che i nanomateriali sono una tipologia relativamente recente e ancora largamente inesplorata dal punto di vista della potenziale tossicità per l'uomo e per l'ambiente, soprattutto a lungo termine.

Fitocomplesso e principi attivi

Descrizione

Le vie metaboliche generali del metabolismo primario, ossia atte a modificare e sintetizzare i metaboliti necessari alla crescita e sviluppo, e per questo definiti metaboliti primari (carboidrati, grassi, proteine e acidi nucleici), sono essenzialmente le stesse in tutti gli organismi viventi (presentano solo piccole variazioni).

I *metaboliti secondari* (derivati dal metabolismo secondario) sono di norma presenti solo in determinate cellule specializzate e differenziate, non sono indispensabili alla cellula stessa ma all'organismo nel suo insieme. I ruoli più comuni per i metaboliti secondari delle piante sono di tipo ecologico ossia governano le interazioni fra la pianta e gli altri organismi: pigmenti dai colori brillanti che colorano i fiori attraendo gli impollinatori e i dispersori di semi, composti tossici di difesa da erbivori e microbi, altri composti con funzioni diverse e non tutte ancora chiarite.

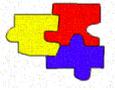


I metaboliti secondari compongono il *fitocomplesso* della matrice vegetale che risulta essere l'insieme delle sostanze presenti in maniera sinergica nella droga attiva ossia:

- principi attivi (a cui si deve il tipo di azione farmacologica);
- principi secondari (modulanti o veicolatori);
- principi inerti o, meglio, zavorra (solubili o non nei liquidi biologici).

I principi secondari e i principi zavorra determinano l'effettiva biodisponibilità e le modalità di latenza dell'azione dei principi attivi. La distinzione tra principi attivi, secondari e inerti è di fatto solo una semplificazione in quanto l'effetto finale è frutto della sinergia fra essi. L'attività di un estratto vegetale, definito come fitocomplesso, deve essere considerata come il risultato dell'azione di tutte le sostanze in esso contenute e non può quindi essere ricondotta al solo effetto di un singolo principio attivo.

I principi attivi presentano anche un'importanza analitica (fungono da marker per identificare con sicurezza una pianta; si cerca oggi di identificare una specie di "impronta digitale" della pianta). Essi inoltre determinano il tipo di estrazione e quindi la preparazione più idonea per



l'uso efficace della pianta (la scelta del tipo di preparato e del suo metodo di estrazione risulta quindi delicata e va effettuata con grande accuratezza e competenza).. La concentrazione dei principi attivi varia nelle diverse parti della pianta e anche in base alla sua zona geografica di origine): occorre ad es. tener presente che alcune piante si devono impiegare soprattutto fresche per non perdere la gran parte della loro efficacia, talvolta invece si richiede un congruo periodo di conservazione e un'adeguata stagionatura.

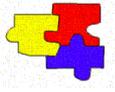
I principi attivi possono causare interazioni con altre sostanze attive o farmaci (es. aumento di biodisponibilità in presenza di saponine, diminuzione con polisaccaridi o tannini) o risultare tossici a certe dosi (es. alcaloidi); suggeriscono pertanto preventive cautele d'impiego tenendo anche conto che i principi attivi non presentano necessariamente lo stesso effetto della pianta intera. Il fitocomplesso che si ritrova negli estratti è comunque un'immagine parziale del fitocomplesso della matrice vegetale originaria. Occorre altresì tener presente che alcuni principi si alterano col passare del tempo, con l'esposizione alla luce e/o al calore, in presenza di altre sostanze (es. ossigeno, acqua) ecc. infine l'utilizzo di principi attivi selezionati (purificati) può limitarne la biodisponibilità, può portare a perdere effetti sinergici e/o utili a moderare eventuali azioni eccessivamente aggressive dei principi attivi stessi.

Il fitocomplesso contiene di norma centinaia di principi attivi (aventi strutture chimiche eterogenee) di cui alcuni vengono di seguito descritti.

Glucidi o zuccheri

Molecole molto solubili in acqua classificate in base ai monomeri glucidi che li compongono:

- monosaccaridi: energetici, lassativi e osmotici ossia trattengono acqua nell'intestino e quindi facilitano l'evacuazione senza irritare le mucose intestinali (pertanto questa dovrebbe essere la via preferenziale per problemi quali stipsi, emorroidi, seppur a effetto più lento rispetto agli irritanti);
- oligosaccaridi: lassativi, osmotici;
- polisaccaridi: mucillagini con effetti lassativi, protettivi, emollienti, idratanti, per contatto diretto con le mucose (per questo ampiamente utilizzate nelle flogosi delle vie respiratorie e genitali, simulano il muco), prebiotici, immunomodulanti (simulano in qualche modo le pareti batteriche), emulsionanti, rassodanti, modulativi dell'assorbimento (possono avere effetto sulla farmacocinetica trattenendo acqua possono anche ritardare l'assorbimento di alcune sostanze in essa solubili), correttivi (data l'instabilità delle mucillagini alle alte temperature, risulta preferibile la loro estrazione a freddo).

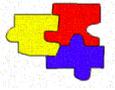


Glicosidi

Sono un gruppo eterogeneo di sostanze ampiamente diffuse nel mondo vegetale (rappresentano fonti di immagazzinamento degli zuccheri) caratterizzate da una porzione zuccherina (definita glicone e composta in genere da glucosio, galattosio o ramnosio) e una non zuccherina (definita aglicone o genina). Così complessati i glicosidi si comportano da pro-farmaci che una volta assunti subiscono (ad es. a opera della microflora intestinale) dei processi di idrolisi enzimatica che separano la parte zuccherina dall'aglicone. Quest'ultimo presenta in genere una notevole attività polivalente farmacologica mentre il glicone contribuisce a modularne l'intensità d'azione, la tossicità e il grado di solubilità dell'intera molecola (e quindi anche il relativo trasporto e assorbimento). Ad es. il glicone è essenziale nell'immagazzinamento di olii essenziali (idrofobi) nel compartimento acquoso dei vacuoli cellulari. Lo stato della bioflora (che varia da soggetto a soggetto) può condizionare fortemente il loro effetto; pertanto spesso è indispensabile ripristinare uno stato di eubiosi della bioflora prima di iniziare il trattamento con essi.

A seconda dell'aglicone si distinguono molti tipi di glicosidi fra cui:

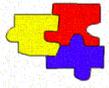
- cardiocinetici: presentano azione inotropica positiva sul cuore ossia ne aumentano la capacità di contrazione muscolare rallentandone però il battito (data la delicatezza dell'azione spesso si preferisce usare il principio attivo così da eliminare la variabilità legata al microbiota intestinale);
- salicilici: antinfiammatori senza gli effetti collaterali dei classici salicilati terapeutici in quanto non contengono acido salicilico ma i suoi precursori es. saligenolo (che però può provocare allergia negli stessi soggetti allergici ai salicilati come l'aspirina), tipici del salice, spirea ulmaria, betulla, pioppo ecc.;
- cianogenetici: possono liberare cianuro, acido cianidrico, che blocca la respirazione e quindi sono assolutamente da evitare in soggetti a rischio, bimbi, anziani, donne in gravidanza);
- iridoidici: antinfiammatori molto utilizzati (presenti ad es. in artiglio del diavolo, tasso barbasso);
- antrachinonici: di ampio utilizzo e talvolta abuso, come lassativi (aggressivi e in più provocano perdita di sali di potassio);
- steroidici: antinfiammatori;



- saponoidi: presentano come aglicone saponine, emulsionanti, abbassano il livello di colesterolo, vasoprotettori, antiedemigeni, lassativi con effetto tensioattivo (quindi irritante sulle mucose);
- triterpenici: antinfiammatori, antiedemigeni, cortison-like;
- flavonoidici: flavonoidi legati a zuccheri con svariati possibili effetti (antiossidanti, diuretici, spasmolitici, vasoprotettori ecc.);
- solforati o glucosinati: abbondanti nelle brassicacee, l'aglicone subisce il riarrangiamento in isotiocianato, sostanza normalmente volatile che determina le proprietà piccanti e rubefacenti alle relative droghe;
- idrochinonici: in molte ericacee, antisettici delle vie urinarie;
- cumarinici: azione capillaro-protettrice ma non solo. Le cumarine infatti sono una famiglia di sostanze naturali molto diffuse nel regno vegetale, derivate dal 5,6-benzo-2-pirone (noto come cumarina dal nome della leguminosa in cui fu isolato nel 1820), presenti in forma libera o glicosidica, che presentano una grande eterogeneità strutturale a cui corrisponde un'ampia gamma di azioni farmacologico-terapeutiche: spasmolitiche, fotosensibilizzanti, anticoagulanti, antinfiammatorie, flebotoniche, antibatteriche, antivirali. Particolare prudenza va posta nell'utilizzo di erbe essiccate a base di cumarina, a causa della capacità di produrre dicumarolo, il quale blocca la sintesi di Vit. K interferendo così col processo di coagulazione del sangue. Tali preparati sono pertanto assolutamente controindicati nei pazienti in terapia anticoagulante (coumadin, warfarin, sintrom) o antiplastrinica (aspirina, clopidogrel). Artiglio del diavolo, boldo, fieno greco e angelica cinese sono esempi di droghe cumariniche per cui sono stati segnalati importanti episodi di interazione farmacologica con aumento dell'attività anticoagulante.

Alcaloidi

Sono molto diffusi nelle piante (ne esistono più di 3000 molecole diverse) e sono attivi fisiologicamente sugli animali anche a concentrazioni molto basse; ciò è spiegabile in quanto rappresentano metaboliti secondari di difesa contro gli erbivori. Gli alcaloidi pertanto sono le sostanze che inducono maggiori effetti sugli organismi animali (spesso intensi e anche tossici, velenosi e psicoattivi) e pertanto sono fra i principi attivi più studiati e utilizzati in farmacologia. Derivano da varie vie biosintetiche e possiedono strutture molto diverse e spesso complesse contenenti un atomo di azoto solitamente all'interno di un anello eterociclico; l'unico dato chimico che li accomuna è la presenza di un gruppo azotato a reazione alcalina (sono fortemente basici). In genere sono insolubili in acqua e solubili in acido (per tale ragione ad es. può essere



utile aggiungere del limone in tisane di piante alcaloidi), alcol, etere o altri solventi organici; a temperatura ambiente sono solidi e incolori, salvo rare eccezioni, e il sapore è fortemente amaro. Gli alcaloidi si trovano perlopiù sotto forma di sali di acidi organici e inorganici (citrico, tannico, solforico, fosforico ecc.), più raramente come glicosidi (combinati con galattosio, ramnosio, destrosio). Gli alcaloidi della serie del tropano (cocaina, iosciamina ecc.) si trovano invece sotto forma di esteri degli acidi tropico, atropico, benzoico, tiglico.

Tra gli innumerevoli alcaloidi citiamo: caffeina (stimolante, alcaloidi dell'oppio (depressivi), alcaloidi dell'atropa belladonna (simili all'atropina ossia con azione anticolinergica), chinidina (azione su ritmo cardiaco), efedrina (effetto bronco-dilatatore e decongestionante nasale), chinino (antielminti e antiprotozoi, usato contro la malaria), ergotamina ed ergometrina (azione a livello uterino), alcaloidi della pervinca del Madagascar (molto attivi contro i tumori).

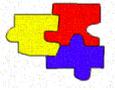
Una pianta viene considerata ad alcaloidi se ne possiede quantità superiori allo 0,1%.

Polifenoli

Di certo il più numeroso tra i gruppi di sostanze fitochimiche presenti nel regno vegetale, ne sono già note oltre 8000 strutture (di cui più di 4000 appartenenti alla classe dei flavonoidi). I polifenoli sono caratterizzati dalla presenza di molteplici gruppi fenolici (composti aromatici derivati dal benzene con legato un ossidrile -OH) associati in strutture più o meno complesse. Sulla base della loro struttura chimica possono essere suddivisi in flavonoidi (che spesso fungono anche da pigmenti colorando i vegetali), in cui è presente una struttura composta da 2 anelli aromatici uniti da un anello eterociclico ossigenato (la struttura di riferimento è il 2 fenil-benzopirone o flavonone), e non flavonoidi, in cui è assente tale struttura. Variazioni strutturali negli anelli permettono di suddividere i flavonoidi in diverse famiglie: flavonoli, flavoni, isoflavoni, antocianine, tannini.

I tannini condensati sono detti anche proantocianidine (OPC) poiché per idrolisi con acidi forti producono antocianidine. I tannini agiscono in maniera energetica a livello delle proteine del muco (quindi sulle mucose) ed enzimatiche, ciò può creare problemi di tolleranza in particolare ai gastropatici. Ulteriori effetti dei tannini sono: astringenti (decotti antidiarroidici usati in medicina popolare), antiessudativi, antisettici, antiinfiammatori, decongestionanti.

In generale tutte le molecole polifenoli che presentano una buona azione antiossidante (evidenti proprietà antiossidanti in vitro) accanto ad altre più specifiche. La pianta utilizza i fenoli per contrastare lo stress o attirare coi colori determinati insetti. La maggior parte delle loro attività biologiche sono state finora attribuite alla capacità di agire da riducenti ma si stanno



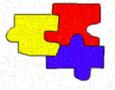
accumulando evidenze che i polifenoli possono esercitare molti altri effetti specifici ancora non del tutto conosciuti. I polifenoli ad es. esercitano effetti sul glutatione e sugli enzimi a esso correlati. I polifenoli ancor più che antiossidanti sembrano pertanto essere sostanze con azione sul nostro genoma; agiscono pertanto non solo per via chimica ma anche in modalità epigenetica. È altresì nota l'esistenza di una stretta correlazione tra antiossidanti endogeni ed esogeni che agiscono in modo strettamente coordinato (vedi par. Drenaggio). I polifenoli inoltre proteggono contro la permeabilità intestinale e favoriscono la selezione di un microbiota in grado di produrre acidi grassi a catena corta che proteggono la mucosa.

Un problema associato all'assunzione dei polifenoli con la dieta è la loro bassa biodisponibilità: essi sono scarsamente assorbibili a meno che non siano combinati con grassi per poi passare attraverso i vasi chiliferi. Quindi presentano azione importante nel lume intestinale ma se assorbiti esplicano la loro azione a livello sistemico. Nei fluidi corporei essi sono presenti non in forma nativa ma sotto forma di metaboliti (solfati, metilati, glucuronati), per opera di intestino e fegato, e vengono facilmente escreti nelle urine. A ciò va aggiunta la considerazione sull'impoverimento generale di principi attivi e oligoelementi in frutta e verdura dovuto alla metodologia di coltivazione, raccolta, trasporto, conservazione della grande distribuzione. La cottura inoltre abbatte in modo considerevole il contenuto polifenolico dell'alimento. Dopo assunzione con la dieta nel circolo sanguigno si trovano pertanto basse concentrazioni di polifenoli (non superiori al micromolare) alle quali le loro proprietà biomediche vengono in parte ridimensionate (da cui la grande utilità della corretta integrazione).

Essenze

La maggioranza delle piante medicinali produce, in quantità più o meno apprezzabili (dallo 0,01 a oltre il 20 %), un'essenza ossia una miscela di sostanze volatili (con relativamente basso peso molecolare) e odorose che permette loro di adattarsi all'ambiente. Le essenze pertanto si distinguono dagli olii essenziali, ampiamente utilizzati in aromaterapia, in quanto questi ultimi rappresentano il prodotto umano ottenuto tramite procedimenti estrattivi.

Le essenze sono molecole di diversa struttura e abbastanza insolubili in acqua e pertanto spesso occorre per veicarle un veicolo oleoso (oli per massaggio, gocce nasali) o suffumigi sfruttando così la via inalatoria che, oltre a effetti locali, può indurre di sistemici attraverso lo stimolo olfattivo che comunica segnali precisi a livello dei centri dell'ipotalamo inducendo risposte di tipo neuroendocrino, di riduzione dello stress ecc.). I terpeni sono usati dalla pianta per tenere lontani funghi e batteri patogeni, la bioflora intestinale, grazie a tale "potere", trae



beneficio da essi a patto che essi arrivino nell'intestino senza subire alterazioni e senza irritare bocca e stomaco. Va ricordato che il processo estrattivo può agire attivamente su questi composti modificandone la struttura (es. la matricina della camomilla si trasforma in distillazione in corrente di vapore in azuleni che hanno effetti antinfiammatori inferiori e colore molto caratteristico), l'acqua a una certa temperatura può scindere sostanze come gli esteri delle essenze che ne rappresentano le molecole più volatili (e spesso più gradevoli).

Le essenze vengono utilizzate sotto forma di oli essenziali in aromaterapia con numerose importanti applicazioni.

Resine e balsami vegetali

Le resine sono miscele terpeniche (in genere essudati naturali o per incisione) derivate dalle essenze per via di polimerizzazione e/o ossidazione. Differiscono dalle essenze per la presenza di mono e sesquiterpeni, di terpeni a elevato peso molecolare e di sostanze di natura fenolica che conferiscono a queste droghe proprietà antisettiche più spiccate. Resine e balsami a loro volta si differenziano per una diversa consistenza (le prime semisolide, i secondi più viscosi) e per un quantitativo di composti mono e sesquiterpenici maggiore nei balsami. I balsami ottenuti dalla distillazione di alcune resine (soprattutto di conifere), in cui la componente terpenica a più basso peso molecolare è stata separata da quella a maggiore peso molecolare, sono noti anche come oleoresine o trementine e possiedono proprietà benefiche generalizzate.

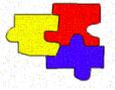
Le resine presentano un potente effetto irritativo sulle mucose (gastrica e intestinale in modo particolare), proprietà purgative, emmenagoghe (stimolano la mestruazione) e abortive. I balsami manifestano attività espettoranti, battericide, antiparassitarie, antisettiche dell'apparato genitale e respiratorio.

La pratica fitoterapica considera balsami anche altre tipologie di prodotto (non essudati) la cui denominazione si riferisce infatti alle proprietà benefiche in senso generale (es. balsamo canforato, balsamo cattolico o dei salesiani).

Altri principi attivi

- *Acidi organici*: alcuni con importanti attività come es. il pool di acidi organici presenti nel fitocomplesso di carciofo che svolgono un ruolo importante di sostegno dell'attività del ciclo di Krebs e di disintossicazione epatica;

- *Proteine ed enzimi*: es. il fitocomplesso dell'ananas risulta molto ricco di bromeline, lectine (tossiche contatto mucosa, aggressiva sulle membrane cellulari ma al contempo spesso interessanti per alcune azioni che possono svolgere quando assorbite), proteine di valore



nutrizionale (es. nei semi di cardo mariano, enzimi presenti nel gel di aloe enzimi (molto importanti in quanto, fra gli altri effetti, aiutano la digestione);

- *Lipidi*: spesso insaturi, sono protettivi, emollienti, lassativi, ricostituenti;

- *Micronutrienti* (vitamine e oligoelementi): es. selenio in aglio e germanio in aloe (svolgono ruoli importanti nel coadiuvare processi di guarigione, riparazione, riequilibrio, prevenzione);

- *Principi antibiotici*: varie strutture non sempre ben identificate.

Potenzialità, limiti e controindicazioni

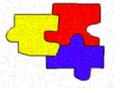
Indiscutibilmente la fitoterapia rappresenta ancora oggi una disciplina medica importante nonché quella più utilizzata dalla popolazione. Le cifre parlano chiaro: circa l'80 % dell'umanità si rivolge a metodi naturali per curarsi (in particolare in Cina, India, Africa); sono circa 13.000 le piante impiegate in terapia nel mondo (meno di 1/10 in Europa e USA) anche se solo lo 0,5% delle circa 300.000 specie vegetali presenti sulla terra (molte e importanti di esse in via di estinzione) è stato indagato scientificamente. Pochi sono ancora gli studi rigorosamente clinici ma esistono importanti esempi di rimedi naturali in biomedicina o medicina allopatrica.

La Fitoterapia si è evoluta in *3 tronconi fondamentali*:

- 1) Popolare: empirica, analogica (fondata sulle analogie), utilizza tisane alimentazione (un po' folcloristica ma che va comunque in qualche modo tenuta presente);
- 2) Biomedica: strettamente legata al "evidence based", non di terreno, utilizza estratti standard e principi attivi isolati, aderente 100% quindi ai canoni della medicina classica;
- 3) Funzionale o Integrata: quella auspicata, ossia che coniuga tradizione ed "evidence based" (sa guardare alla specificità della singola persona utilizzando varie preparazioni).

La fitoterapia è a favore della *scienza*, è proprio grazie allo sviluppo scientifico che la fitoterapia è divenuta credibile e propositiva, rivisitando un patrimonio antichissimo di conoscenze in adesione ai principi scientifici.

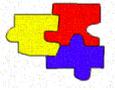
La fitoterapia pone in primo piano il rapporto fra fitocomplessi e individuo. L'individuazione del profilo completo di una pianta (biotipologia) aumenta la specificità della terapia. Questo approccio (caratterizzazione biotipologica dei rimedi) può migliorare anche l'efficacia e l'accettabilità di terapie farmacologiche.



La fitoterapia non è medicina alternativa (in Italia è classificata come *Medicina Non Convenzionale MNC*), usa specifici rimedi vegetali per prevenire, risolvere o correggere patologie ben determinate (talvolta anche gravi) anche in associazione con farmaci.

Rispetto alla terapia farmacologica e alla biomedicina allopatrica:

- si presta ad un uso prolungato nel tempo grazie alla minore tossicità e alla maggior specificità dei rimedi usati;
- si presta alla profilassi/prevenzione di varie affezioni;
- si presta alla regolazione di squilibri occasionali (malattie disfunzionali, sindromi psicosomatiche o somatoformi e quindi con grossa componente psicologica nella loro origine e sviluppo e che spesso denotano una distonia neurovegetativa che va controllata e assistita) e alla terapia di problemi cronici (che non sempre trovano soluzioni nella medicina tradizionali);
- cura il rapporto terapeuta-paziente, a partire dall'ascolto *evitando protocolli preconfezionati* a favore di percorsi individuali potendo così realizzare una vera gradualità e personalizzazione della strategia terapeutica;
- considera la depurazione ed il drenaggio essenziali nel percorso terapeutico;
- favorisce la responsabilizzazione del paziente, rendendolo più solido nella sua voglia di recupero (empowerment) e nella sua aderenza alle terapie (compliance), considerando ciò uno strumento di guarigione;
- non si limita a risolvere un sintomo tramite un approccio sostitutivo (ad es. con insulina in caso di diabete) o compensativo/soppressivo (ad es. con antidolorifico) ma tende a ripristinare e consolidare un equilibrio (non si considera solo l'organo bersaglio ma la situazione generale), vuole ascoltare l'organismo, valutare le capacità di risposta, capire quali sono le risorse a disposizione dell'organismo a 360 gradi senza ostacolarle o inibirle ma assecondandole, rinforzandole e mobilitandole verso la guarigione (fiducia nella capacità di autoguarigione dell'organismo), si interessa ai rimedi di fondo (che guardano al vari sistemi di regolazione dell'organismo, alla soglia di tolleranza allo stress individuale, ai disturbi minori ecc.);
- non è quindi sintomatica ma può mitigare il dolore (a differenza dei farmaci di sintesi che mirano a farlo sparire) conservando il *valore del sintomo e del riposo* come forma autentica di terapia, evitando così anche il rischio di provocare situazioni irreversibili (come può accadere ad es. utilizzando un arto lesionato sotto effetto di antidolorifici);
- se correttamente utilizzata non presenta importanti effetti collaterali, o meglio secondari, in quanto questi ultimi vengono utilizzati per personalizzare sempre più la terapia (anziché



considerarli effetti indesiderati) arrivando così a limitarli/eliminarli ottimizzando al contempo la terapia;

- non fa miracoli e va usata con giudizio (o evitata) nelle malattie gravi e/o acute.

Ippocrate nel “La natura della donna” così indica come il malessere non va legato a una sola causa eziologica circoscritta: “(...) *Chi intende intraprendere in modo corretto la trattazione di questi argomenti (cioè la natura e le malattie della donna), deve cominciare innanzitutto dal divino, poi individuare le costituzioni fisiche delle donne, le età, le stagioni ed i luoghi nei quali vivono: i luoghi freddi predispongono al flusso, quelli caldi danno secchezza e ritenzione sanguigni*”.

La proposta soppressiva o sostitutiva non deve essere l’unica risposta possibile, anche se nelle emergenze e in altri stati morbosi presenta una sua plausibilità e può risultare indispensabile. Quando il processo morboso va oltre la semplice disfunzione, con danni a cellule, organi o apparati si manifesta la patologia conclamata; solo in quest’ultimo caso è spesso necessaria la risposta inibitoria o sostitutiva fornita dai farmaci di sintesi di cui vanno sempre tenuti presenti alcuni limiti:

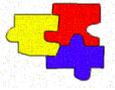
- rischio di diluizione o spostamento dell’aggressione patogena su livelli differenti (non si rimuove causa di fondo con conseguente rischio di complicazioni);
- l’azione sostitutiva mortifica la reattività biologica naturale con conseguente rischio di effetti rebound e di invio di segnali fuorvianti al sistema che cerca di riequilibrarsi;
- assenza di intervento drenante e rischio di maggiore congestione d’organo (non basta bere per drenare).

La “restitutio ad integrum” dovrebbe essere fra gli obiettivi della medicina.

Il ragionamento a monte degli interventi nella medicina naturale non è tanto usare rimedi più o meno vegetali ma osservare, rispettare e, se possibile, favorire le risposte omeostatiche ed allostatiche (quelle più generali ossia dei vari sistemi dell’organismo nel loro insieme) dell’organismo, per favorire i processi di riparazione e autoguarigione.

Studio del “terreno”

L’organismo va valutato secondo tre differenti punti di vista:



- 1) Assetto strutturale potenziale e geneticamente determinato (genotipo);
- 2) Espressione concreta funzionale, frutto degli equilibri raggiunti (fenotipo);
- 3) Condizioni ambientali, stile di vita, “abitudini psichiche” (ambiente).

L'equilibrio di un sistema organico è infatti dinamico e metastabile, frutto di continui successivi aggiustamenti, nel caso di organismi complessi come l'essere umano, di complicati e sofisticati sistemi di regolazione. Lo stato di salute è quindi la risultante finale di un certo numero di aggiustamenti determinati da fattori quali:

- stato fisiologico e relativo livello di efficienza nel funzionamento di cellule od organi;
- condizione nutrizionale generale (riguardante macro e micronutrienti);
- energia/lavoro di adattamento richiesto da stress fisico/fisiologico e/o psichico.

Ogni equilibrio raggiunto possiede un suo preciso costo metabolico. Quando tale costo diviene insostenibile si rompe lo stato di equilibrio e inizia il processo morboso.

Ogni patologia risulta pertanto la manifestazione di almeno tre fattori:

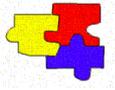
- aggressività del fattore esogeno inducente;
- efficienza difensiva complessiva dei sistemi endogeni;
- situazione genetica attuale.

La combinazione/interazione di questi elementi determina la situazione risultante.

Salvo rari casi, non si effettua una corretta terapia solo individuando e agendo su un “organo bersaglio”, occorre ma preservare/sostenere il sistema definito “terreno”.

Terreno è l'insieme dei fattori costituzionali e acquisiti che preesistono alla comparsa della malattia e che possono favorirne l'insorgenza o condizionarne la prognosi (previsione sul decorso e soprattutto sull'esito di un determinato quadro clinico). Il terreno funge di fatto da sistema “tampone” riguardo tutti ciò che è in grado di apportare qualche effetto sul nostro essere.

Intervenire sullo stile di vita (e sull'ambiente) deve essere parte integrante dell'atto terapeutico; ad es. in caso di patologie croniche del benessere non si ottiene di norma un miglioramento senza una modifica dello stile di vita.

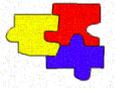


Microbiota

Microbiota e Microbioma

Occorre partire dal presupposto che non sono le cellule gli elementi costitutivi più numerosi del nostro organismo bensì i microrganismi. In esso infatti sono presenti circa 6.000 miliardi di cellule, 60.000 miliardi di batteri e 380.000 miliardi di virus (virioni). Uno studio più recente (Sender R., Fuchs S. et al, 2016), sostiene invece che in una persona adulta di 70 Kg, il numero di cellule umane è dell'ordine di 3.0×10^{13} mentre i batteri presenti sono 3.8×10^{13} , con una massa totale di 0.2 Kg (rapporto ca. 1:1) ossia il nr. di cellule umane è ca. uguale al nr. di cellule microbiche; si tratta in ogni caso di numeri di consistenza tale da necessitare una grande considerazione. Difatti gli esseri umani vengono ora definiti organismi *olobionti* cioè entità biologiche risultanti dalla somma dei contributi di cellule propriamente dette umane e di cellule microbiche,

Il microbiota è rappresentato dall'insieme dei microrganismi (batteri, archei, eucarioti unicellulari ecc.) che convivono con l'organismo umano senza danneggiarlo (saprofiti) in condizioni di normale funzionamento del sistema immunitario. Nelle relative pubblicazioni scientifiche si usa spesso il termine *microbioma* come sinonimo di microbiota anche se diversi

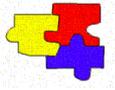


autori, intendono quest'ultimo come l'insieme dei soli geni di questi microrganismi. Non è raro, però, trovare i due termini usati come sinonimi. Ulteriori ricercatori infine ritengono che questi microrganismi possiedano una tale influenza sulla nostra fisiologia che dovrebbero essere considerati parte integrante del stesso genoma. Di certo però, comunque lo si voglia definire, molto della nostra fisiologia e della nostra salute dipende dal microbiota o microbioma, data l'impressionante quantità di sostanze da esso prodotte e/o metabolizzate.

Il microbiota colonizza praticamente ogni superficie dell'organismo umano in qualche modo in contatto con l'ambiente esterno: pelle (strati esterni e profondi), vie aeree, canale alimentare, vie urinarie. L'apparato di gran lunga più ampiamente colonizzato è quello digerente: si stima che il colon da solo contenga più del 70% del microbiota totale. Ciò si deve sia alla sua estensione (l'intestino tenue è lungo circa 4-5 metri con una superficie di circa 300 metri quadrati) sia perché rappresenta un ambiente ideale per la colonizzazione di microrganismi contenendo tutti i tipi di substrato utili per la loro sopravvivenza e crescita. La *flora batterica intestinale* è composta principalmente da microrganismi anaerobi obbligati (che vivono esclusivamente in ambienti privi di ossigeno) e in misura minore da anaerobi facoltativi (che possono vivere con e senza ossigeno) e aerobi (che vivono solo in presenza di ossigeno). A oggi ne sono state individuate ca. 35.000 specie diverse di cui le colonie più numerose sono rappresentate dalle specie Bacteroidetes e Firmicutes e, in misura minore, Actinobacteria, Fusobacteria e altre.

GALT

Il termine *MALT* – Mucose Associated Lymphoid Tissue (tessuto linfoide associato alla mucosa) indica un tessuto linfoide diffuso a livello delle mucose dell'organismo (del tratto gastrointestinale e uro-genitale, tiroide, polmoni, occhi, pelle ecc.), organizzato non a formare un organo ma sotto forma di noduli e cellule isolate, il cui ruolo è assicurare una completa risposta immunitaria ossia sia umorale (linfociti B - anticorpi) sia cellulo-mediata (linfociti T) in risposta in seguito a stimoli antigenici locali e sistemici. Il MALT può essere schematizzato in vari comparti, fra essi il GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) ossia il tessuto linfoide associato all'intestino, assume una particolare importanza. Il GALT infatti ospita la maggior parte del sistema immunitario (80% in età pediatrica, 60-65% in età adulta. Una delle funzioni dinamiche del microbiota è lo sviluppo del sistema immunitario (innato e adattativo) e il mantenimento della tolleranza immunitaria.



Uno sbilanciamento del microbiota, in particolare nei primi 1000 gg di vita (gravidanza e I e II anno di vita) ma anche dopo, può comportare infiammazioni croniche con produzione incontrollata di citochine (es. Interleuchina 6) in grado di provocare cambiamenti di umore e stress con conseguente ulteriore alterazione del microbiota. Lo sviluppo di questo “circolo vizioso” può determinare un’alterazione della mucosa, a livello delle giunzioni serrate: aumento della permeabilità intestinale, ulteriore attivazione del GALT causato dall’ingresso di elementi estranei. Questa infiammazione può col tempo trasferirsi a livello sistemico fino a indurre patologie autoimmuni. Influenza asse cervello-(si può alterare barriera) intestino.

Di fatto esiste quindi un’influenza reciproca dell’*asse cervello – intestino*. Lo stesso meccanismi coinvolge l’asse ipotalamo-ipofisi-surrene con possibili conseguenze quali, stati ansiosi, depressivi, alterazioni delle attività biologiche di tiroide, ormoni sessuali ecc.

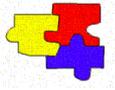
La *ricerca* in questo campo incontra la difficoltà di raccogliere campioni rappresentativi e di creare modelli di laboratorio rappresentativi dell’ambiente intestinale. Uno dei progetti più importanti volti allo studio del microbiota è lo Human Microbiome Project (HMP).

Alterazioni del microbiota (es. in animali germ free) sono state chiaramente correlate a squilibri nella risposta immunitaria e in disturbi comportamentali. Ulteriori promettenti indagini stanno riguardando il possibile coinvolgimento del microbiota in patologie nervose come morbo di Parkinson, sclerosi multipla, demenze, sindrome da fatica cronica, ADHD (sindrome iperattività bimbi), autismo, encefalopatie varie.

Tutto ciò apre ovviamente interrogativi su tanti farmaci che si prescrivono forse con troppa leggerezza, ad es. gli antibiotici. La somministrazione di antibiotici a livello sperimentale solleva pesanti interrogativi sulle possibili conseguenze anche sulla specie umana. Come se non bastasse, un recente studio pubblicato su Nature nel 2013 da Lisa Maier e coll. “Blooming in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution”, segnalerebbe come almeno il 25 % dei farmaci impiegati in terapia (antipsicotici e antidepressivi, antiulcera, chemioterapici) possa agire sul microbiota umano con almeno tre spiacevoli conseguenze:

- 1) Induzione di resistenze batteriche;
- 2) Variabilità e imprevedibilità nella risposta alla terapia;
- 3) Ulteriori possibili conseguenze di medio lungo periodo sull’organismo riguardanti il metabolismo e lo sviluppo del sistema immunitario e di quello nervoso.

Nei fitocomplessi sono spesso presenti sostanze modulatrici e/o favorenti il corretto sviluppo e differenziazione del microbiota (prebiotici) quali: polisaccaridi non assimilabili (es. pentosani),

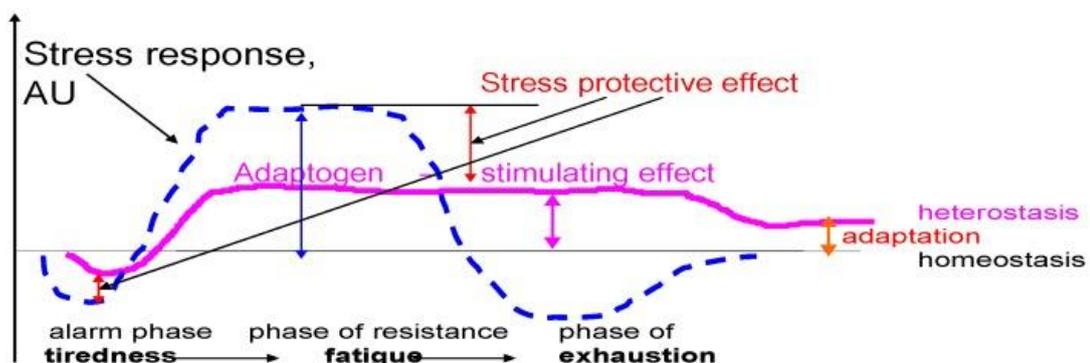


polifenoli con azione di substrati o chelanti metallici, acidi organici, olii essenziali, varie sostanze antiossidanti, colagoghe e coleretiche. D'altro canto, studi dimostrano l'inefficacia dell'approccio fitoterapeutico in caso di disbiosi (disbacteriosi ossia squilibrio/alterazione microbica) del microbiota intestinale in quanto non più in grado di attivare i principi attivi delle piante.

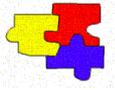
Adattogeni

La risposta organica di adattamento all'ambiente è massima fra i 20 e i 30 anni di età, la sua efficienza diminuisce nel tempo, fino a dimezzarsi oltre i 70 anni circa. La risposta allo stress, associata a processi morbosi oltre che fisiologici (gravidanza, menopausa ecc.), è aspecifica ed è associata a vari cambiamenti biologici: secrezione di ormoni e/o mediatori metabolici (metabolismo di glucosio, acidi grassi ecc.), degenerazioni tissutali (gastrite, colon irritabile ecc.), alterazione di umore (malumore, ansia, depressione), cenestesi (riduzione della normale sensazione di benessere) ed efficienza fisica (spossatezza ecc.).

La fitoterapia dispone di specifici strumenti, definiti appunto adattogeni (inesistente in farmacologia allopatica), che possono modulare tutti questi aspetti simultaneamente. Un adattogeno: fitoterapico infatti sostiene l'organismo non in maniera specifica ma globalmente, senza creare stress ma aiutandolo a sostenerlo ed eliminarlo. L'adattogeno, in altre parole, interviene sui meccanismi di adattamento dell'organismo innalzando la soglia di tolleranza dello stress.



Gli adattogeni aumentano lo stato di resistenza non specifica allo stress e diminuiscono la sensibilità agli stressor, ciò determina una protezione dallo stress e prolunga la fase di resistenza



(effetto stimolante). Invece della fase di esaurimento, si raggiunge un nuovo equilibrio (omeostasi) ad un livello più elevato, ossia si ottiene l'*eterostasi*. Più è alto il livello raggiunto, migliore sarà la capacità di adattamento allo stress.

Il termine adattogeno è riservato alle piante medicinali caratterizzate da proprietà proprie e di natura diversa da quelle di semplici piante toniche che offrono una gestione degli stati di affaticamento temporaneo (astenia funzionale).

Tutto inizia nel 1943 con la decisione del governo dell'ex Unione Sovietica di avviare studi su *Schisandra chinensis* allo scopo di individuare sostanze naturali in grado di aumentare le capacità e le potenzialità umane durante la seconda guerra mondiale. Il farmacologo russo Nicolai Lazarev, che ha cercato di definire il tipo di azione di alcune piante come il ginseng, ha così creato nel 1947 il concetto di "adattogeno" che caratterizza *"una sostanza farmacologica capace di indurre in un corpo uno stato di maggiore resistenza non specifica che contrastava i segnali di stress e si adattava ad uno sforzo eccezionale"*. Nei primi anni '60, il lavoro di N. Lazarev fu continuato dal suo studente Israel Brekhman, in particolare sull'eleuterococco, e definì tre criteri per caratterizzare un adattogeno:

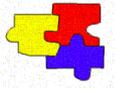
1. Aumenta la resistenza del corpo contro aggressori di diversa natura (fisici, chimici o biologici) in modo non specifico;
2. Presenta un'influenza normalizzante indipendentemente dai cambiamenti delle norme fisiologiche;
3. Mostra un'assenza di tossicità e influenza le normali funzioni del corpo

Un adattogeno è quindi un rimedio vegetale, senza equivalenti nei normali farmaci, che presenta le seguenti caratteristiche:

- aumenta la resistenza aspecifica dell'organismo, prevenendo e antagonizzando le modificazioni indotte dallo stimolo nocivo, a prescindere dalla sua natura (azione normalizzante);
- migliora la performance rispetto alla media, senza indurre un successivo brusco calo al di sotto della media stessa (come accade con gli stimolanti);
- non comporta effetti collaterali o tossici negativi.

Gli adattogeni si possono di norma impiegare in stati disfunzionali o al confine con le patologie conclamate (borderline).

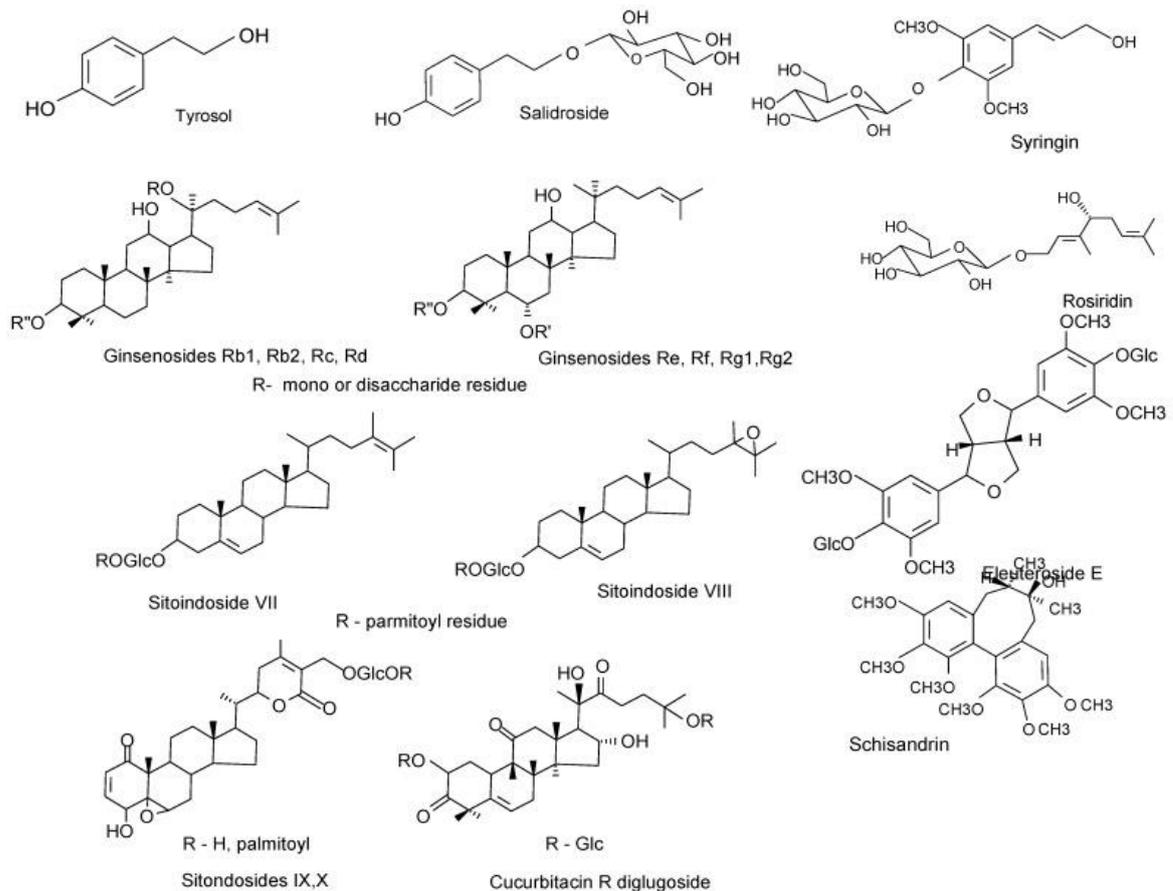
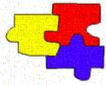
L'effetto stimolante e antifatica degli adattogeni è stato documentato sia negli animali sia nell'uomo tramite innumerevoli studi. Fra gli sviluppi più interessanti vi sono studi che indicano chiaramente come alcune sostanze adattogene possono attivare i meccanismi protettivi delle



cellule e ciò ne determina un aumento del tasso di sopravvivenza sia in vitro sia in vivo. Questi studi hanno indagato gli effetti sulla regolazione dell'attività degli chaperones molecolari Heat Shock Proteins (Hsp70 e altri mediatori di stress chiave). Gli *chaperones molecolari* sono proteine, presenti in tutti i compartimenti cellulari eucariotici (nucleo, citosol, reticolo endoplasmatico, mitocondri e cloroplasti), la cui principale funzione è la prevenzione di associazioni non corrette e aggregazione non ripiegate di catene polipeptidiche, sia in condizioni fisiologiche sia in condizioni di stress. Gli chaperones molecolari assicurano pertanto il mantenimento fisiologico della struttura delle proteine, al pari di “direttore lavori”, tramite:

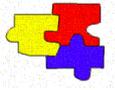
- ottenimento e il mantenimento del corretto stato conformazionale delle catene polipeptidiche appena sintetizzate;
- corretto assemblaggio di complessi multi-enzimatici;
- partecipazione al mantenimento o alla creazione di uno stato di parziale di denaturazione delle proteine favorendone così il trasporto attraverso le membrane dei mitocondri o dei plastidi (cloroplasti);
- stabilizzazione delle proteine danneggiate formatesi a seguito di stress chimici e/o fisici facilitandone la rigenerazione o la degradazione.

Alcuni loro principi attivi hanno una struttura steroidica (ciclopentanoperidrofenantrenica) che riporta a molecole chiavi regolatrici dei sistemi viventi animali e vegetali. Molecole con questa struttura sono ad es. gli ormoni sessuali, i surrenalici, la vitamina D. Tale struttura di base rappresenta quindi un carrier di segnali biochimici molto importanti.



Nella figura sovrastante vi sono i principi attivi isolati in: *Rhodiola rosea* (tirosolo, salidroside, rosiridina), *Eleuterococcus senticosus* (siringina, eleuteroside E), *Schisandra chinensis* (schizandrina), *Panax ginseng* (ginsenosidi), *Withania somifera* (sitoindoside), *Brionia alba* (glucoside curcubitacina R).

Chimicamente infatti i principi attivi adattogeni sono in genere fenoli complessi o triterpeni tetraciclici / steroidei. I composti fenolici comprendono fenilpropanoidi e derivati del feniletano (es. salidroside (rodioside), rosavin, siringina, triandrina, tirosolo) e lignani (eleuteroside E e schisandrina B). Essi sono strutturalmente simili alle catecolamine ossia i mediatori del sistema simpatico-surrenale (SAS *sympathoadrenal system*) o asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) coinvolti nella prima fase (attivazione) della reazione fisiologica di risposta allo stress. I triterpeni tetraciclici, come curcubitacina R diglucoside, ginsenosidi e glicosidi fitosterolici (ad es. steril glicosidi - SG, eleuteroside A, sitoindoside, daucosterolo) assomigliano strutturalmente ai corticosteroidi che agiscono come ormoni dello stress coinvolti nell'inattivazione protettiva della reazione di stress. Inoltre, è stato scoperto che il glucoside monoterpenco rosiridina, isolato nella *Rhodiola rosea*, inibisce in vitro le



monoamino ossidasi A e B dimostrando il suo potenziale effetto benefico nella depressione e nella demenza senile

Gli adattogeni vengono anche distinti in: immunostimolanti (aumentano le difese immunitarie), nootropici (migliorano le funzioni cerebrali), anabolizzanti (attivano vie metaboliche del metabolismo basale come la sintesi delle proteine), tonici (attenuano gli stati di insufficienza dell'organismo o di alcuni dei suoi organi), geriatrici (contrastano problematiche e patologie tipiche dell'età avanzata).

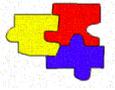
Da notare infine che nella medicina tradizionale cinese il concetto di "adattogeno" è presente da migliaia di anni sotto il concetto di "tonici superiori", che regolano le varie funzioni e aumentano l'energia, promuovendo la salute generale senza trattare molte malattie specifiche.

Il termine adattogeno viene spesso applicato alle piante, anche quando i criteri di un adattogeno non sono soddisfatti, come l'importante e significativo effetto adattativo generale sullo stress che coinvolge l'intero organismo e i suoi principali organi e funzioni. Particolare attenzione meritano certamente gli adattogeni più ampiamente studiati: *Rhodiola rosea*, *Schisandra chinensis* ed *Eleutherococcus senticosus*, *Panax ginseng*, *Withania somiphora*, *Brionia alba*. Altre piante considerate adattogene sono: *Curcuma*, *Uncaria*, *Cordyceps*, *Maca delle Ande*), *Aloe*, *Liquerizia*, *Iperico*, *Astragalo*, il fungo *Cordyceps sinensis*, l'alga marina *Fucus*.

Epigenetica e fitogenomica

Descrizione

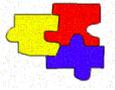
L'epigenetica rappresenta una scienza in continua evoluzione dall'inizio del nuovo secolo grazie a innumerevoli studi scientifici. C.H. Waddington e D.L. Nanney hanno definito l'epigenetica: "*Lo studio dei cambiamenti dell'espressione genica, reversibili o irreversibili, che non dipendono da mutazioni del DNA e che possono essere anche ereditabili (eredità di tipo mitotico o, se riguardanti le cellule germinali, di tipo meiotico); l'assetto del DNA resta tale ma varia l'espressione genica*". Con *epigenoma* si intende l'insieme dei fenomeni che comportano e regolano questo tipo di modifiche del DNA ossia della sua espressione e non della sua sequenza. In un certo senso, l'epigenoma rappresenta il software di controllo del "hardware genoma", ossia il flusso di informazioni, provenienti dall'ambiente o dall'interno



dell'organismo, che interagisce con le informazioni codificate nei geni. La *segnatura epigenetica* descrive i meccanismi, reversibili o irreversibili, ereditari o non ereditari, attraverso i quali l'espressione di un gene viene favorita o inibita; è l'epigenoma a regolare quale gene debba essere attivato o silenziato e questo è di grande interesse sia nell'ambito della prevenzione (es. delle patologie cronico-degenerative) sia terapeutico. Le modifiche epigenetiche sono quindi specifiche “impronte” che coinvolgono meccanismi molecolari in grado di alterare o determinare l'attività di un gene ma non la sua sequenza nucleotidica definita nel DNA. Il fenotipo è quindi determinato non dal genotipo in sé, ma dalla sovrapposizione a esso di “un'impronta” che ne influenza il comportamento funzionale. Il meccanismo epigenetico che porta dal genotipo al fenotipo è sotteso a un complesso network di concatenati fattori e reazioni chimico-fisiche.

Va innanzitutto considerato che circa il 90 % del DNA è coinvolto nella espressione genica e non nella codificazione di proteine; non è quindi assolutamente da considerarsi, come si faceva in passato, “DNA spazzatura”. La stessa sintesi proteica avviene secondo complessi riarrangiamenti del DNA che escludono la semplificazione 1 gene → 1 proteina. I geni si esprimono concertandosi in “complessi” o “batterie” relazionandosi con altre porzioni di DNA. I fattori ambientali giocano un ruolo essenziale all'interno di questo equilibrio dinamico definito “omeoresi”: equilibrio tra fattori endogeni ed esogeni che porta all'espressione fenotipica finale. Le potenzialità rappresentate dal genotipo si possono quindi esprimere concretamente solo mettendosi in relazione con l'ambiente (anche cellulare ed extracellulare); per ogni ambiente sarà così possibile una diversa e specifica manifestazione fenotipica.

E' stato dimostrato che la cellula può vivere e funzionare bene anche se il nucleo viene rimosso. Il vero cervello della cellula risulta così essere la membrana; essa reagisce e risponde alle influenze esterne adeguandosi in modo dinamico a ogni cambiamento dell'ambiente. Questo significa che la trasmissione genetica, a cui la scienza ha sempre riconosciuto il ruolo primario nella trasmissione delle malattie, è responsabile della nostra salute e malattia soltanto marginalmente ossia per circa il 5%. I nostri geni sono anche sotto il controllo del sistema di credenze e convinzioni trasmesso dal sistema familiare e dalle influenze ambientali principalmente nei primi 6 anni di vita. Se in seguito a una percezione ho sviluppato una convinzione inconscia, la mia biologia si “aggiusta” su quella particolare convinzione. Credenze e programmi inconsci sono quindi in buona parte responsabili della nostra salute, di come ci sentiamo e percepiamo il mondo. In altre parole sperimentiamo ciò che crediamo. In tutto ciò le emozioni positive rivestono un ruolo primario in primo luogo relativamente alla



plasticità encefalica, ossia la capacità del cervello di riorganizzarsi e rigenerare le proprie cellule, e all'attivazione dei lobi frontali. La zona dei lobi frontali e prefrontali del cervello pensante assume in quest'ottica un nuovo ruolo. Questa parte della neocorteccia, che riguarda alcune forme di ragionamento e l'attivazione di certi tipi di emozioni positive, ha dimostrato di poter intervenire a ridimensionare e inibire le reazioni istintive e spesso eccessive dell'amigdala legate agli antichi programmi di sopravvivenza. Aumentando le nostre capacità di riconoscimento (consapevolezza), ad es. con l'ausilio di pratiche come la meditazione, si accresce l'attivazione dei lobi frontali, il che può favorire certi tipi di emozioni positive. Questi nuovi percorsi neuronali vanno a sostenere abitudini più sane e consapevoli e potenziano i lobi frontali. Modificare con la consapevolezza il nostro sistema di convinzioni e credenze, così che la mente possa svolgere un ruolo positivo e creativo di sostegno alla persona, può pertanto influenzare la nostra intera biologia e il DNA. Al contempo si conferma invece il ruolo negativo dello stress cronico (distress). Va infine considerata la possibile trasmissione epigenetica transgenerazionale (con quindi conseguenze anche sulla prole).

Esistono quindi diversi fattori in grado di modulare l'espressione genica:

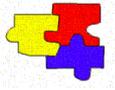
- stato psico-emotivo
- inquinanti ambientali
- nutrienti e integratori

Alcuni processi cellulari, modulabili epigeneticamente da nutrienti, sono fondamentali per la salute cellulare nonché per prevenire e combattere i processi degenerativi.

– *autofagia*: processo fisiologico che, contrastando l'accumulo età-dipendente di proteine e organelli alterati, rinnova il citoplasma favorendo la depurazione dei tessuti (drenaggio naturale) e quindi la longevità; si manifesta grazie all'attivazione di proteine come le sirtuine e può essere stimolata anche dalla restrizione calorica.

– *apoptosi cellulare programmata*: evento fisiologico di morte cellulare programmata, ben distinto dalla necrosi cellulare, che garantisce l'omeostasi tissutale portando alla eliminazione delle cellule in cui le funzioni degli acidi nucleici si svolgono in modo anomalo, contribuisce inoltre al mantenimento del numero di cellule proprio di un sistema, consente quindi la rigenerazione tissutale e il disegno della corretta architettura dei tessuti in via di sviluppo (è favorita dall'espressione di proteine pro-apoptotiche come Bax e dall'azione dell'enzima caspasi).

Dall'equilibrio e dalla giusta regolazione reciproca dei processi di autofagia e apoptosi risulta il corretto mantenimento della omeostasi o la malattia. Una inibizione o un ostacolo a questi



processi di rinnovamento cellulare, come quello operato dalle mTOR, può portare a processi antagonisti ossia a una reazione infiammatoria cronica di basso livello che si accompagna a fenomeni di necrosi e a malattie cronic-degenerative.

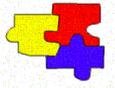
mTOR (mammalian target of rapamycino) o enzima protein-chinasi fosforila gli aminoacidi serina e treonina e integra tutte le informazioni provenienti dai nutrienti (glucidi, lipidi, proteine, fibre, acqua, vitamine e minerali) e dai fattori di crescita, ovvero proteine capaci di stimolare la proliferazione e il differenziamento cellulare (IGF-1, IGF.2), diventando in questo modo il centro di controllo della crescita, del metabolismo e della longevità delle cellule sane; regola la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule, la sintesi e la trascrizione proteica.

Oggi sappiamo che le molecole fitoterapiche possono funzionare, oltre che tramite il classico meccanismo allopatico “chiave-serratura”, come veri e propri *interferenti metabolici*. La cellula infatti possiede verso queste molecole sia recettori di membrana sia recettori intracellulari; pertanto gli estratti sono in grado di indurre cascate di trasduzione nonché attivare o inibire enzimi e proteine,

Nutraceutici

I nutraceutici sono in grado di neutralizzare le disfunzioni descritte. I nutraceutici o phytochemicals sono derivati alimentari ai quali si attribuiscono, oltre al valore nutrizionale di base, ulteriori benefici per la salute. I nutraceutici possono ottimizzare i processi fisiologici dell'organismo sia rispetto all'assetto costituzionale individuale (genotipo) sia rispetto alla sua espressione concreta in base alla interazione con l'ambiente (fenotipo).

Le due categorie principali sono i supplementi dietetici e gli alimenti funzionali (pharma food). I *supplementi dietetici* sono integratori alimentari che, in forma liquida, polvere, capsule ecc., costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive (vitamine, sali minerali, acidi grassi essenziali, aminoacidi, fibre e altri estratti vegetali ecc.). *Gli alimenti funzionali (pharma food)* sono alimenti in genere arricchiti, fortificati secondo un processo anche detto “nutrificazione”, con molecole utili per la salute. Più raro è trovare questi principi nutritivi negli alimenti naturali in quantità sufficienti a ottenere dei benefici. Le quantità minime di sostanze nutritive necessarie per ottenere dei benefici sono disciplinate da regolamenti europei (es. Regolamento 432/2012) nei quali vengono elencati i claim (frasi esplicative del beneficio procurato) utilizzabili.

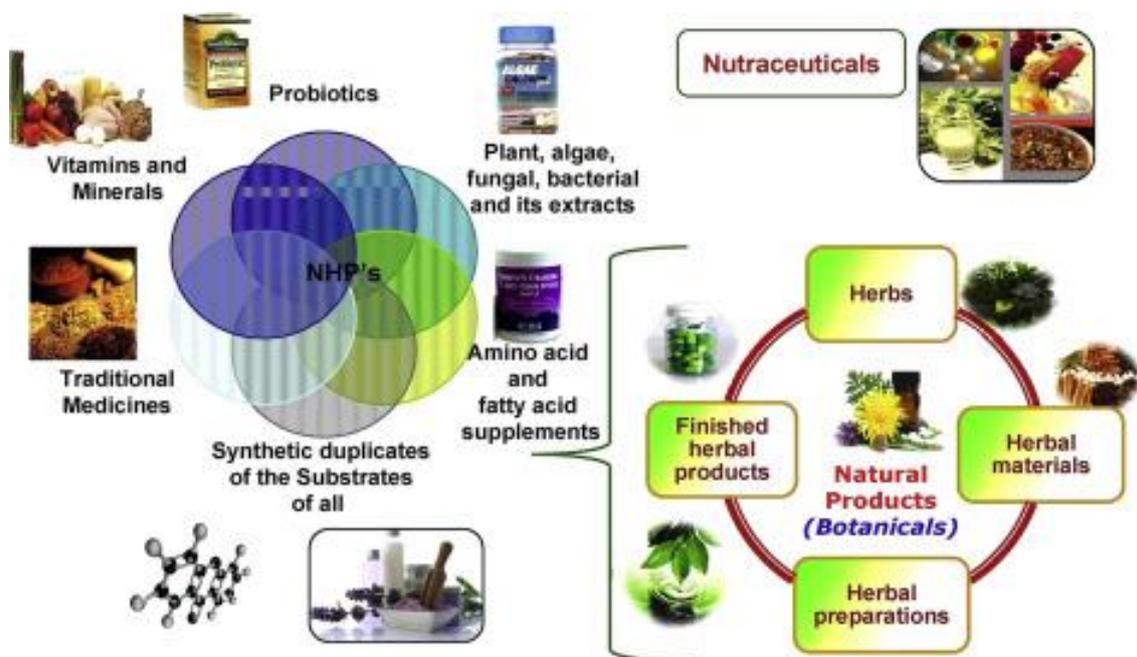


Tra gli alimenti che hanno dimostrato in vitro e in vivo (su modelli animali) di condizionare l'espressione genica (definiti per questo *superalimenti*) vi sono:

- frutta: arance rosse, cachi, ciliegie, fragole, frutti di bosco, mele, prugne nere, uva;
- verdure: asparagi, cavoli rossi, lattuga, melanzane, radicchio, patate viola;
- spezie: capperi, curcuma, cipolla, peperoncino;
- cibi voluttuari: cioccolato fondente, tè.

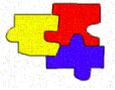
Questi alimenti possono comportare tutte le modifiche epigenetiche: metilazione del DNA, alterazione degli istoni, interferenza sull'espressione dei microRNA.

Gli estratti di molti di loro sono nutraceutici.



Nutraceuticals o **bioceuticals** sono una vasta gamma di prodotti (NHP Natural Health Product e fitoderivati) utilizzati come medicinali oltre che per il loro valore nutritivo.

Sono poche in genere le *molecole* che agiscono sulla regolazione epigenetica negli integratori, se ne trovano di più negli alimenti sia come varietà sia come quantità. Tra le molecole attive (secondo IEO - Istituto Europeo di Oncologia di Milano) troviamo sostanze di tipo polifenolico quali antocianine, flavonoidi e catechine:



Antocianine o antociani

Flavonoidi poliaromatici poliossidrilati molto diffusi in frutta e verdura, pigmentano di colore rosso-blu fiori e frutta, presenti in arance rosse, frutti di bosco, ciliegie, fragole, albicocche, cachi, melanzane, prugne nere, patate viola, radicchio ecc.; in linea generale quanto più presentano colore rossastro o bluastro tanto maggiore sarà il contenuto in antociani. Si conoscono più di 500 antocianine composte da circa 20 antocianidine (porzione non zuccherina ossia aglicone) combinate in vario modo tra di loro e con molecole zuccherine a formare glicosidi antocianici.

Sono molecole antiossidanti e antinfiammatorie, presentano azione anti-aging, migliorano il microcircolo e la salute cardio e cerebrovascolare.

A livello epigenetico consentono una migliore attivazione dei meccanismi DNA-repair, modulano la via di segnalazione Akt/HOTAIR (HOX transcript antisense RNA). Inoltre inibiscono la proliferazione di cellule tumorali, ad es. nel tumore al colon, tramite l'attività di scavenger delle molecole reattive dell'ossigeno (ROS), l'attivazione della caspasi-3 (e la conseguente apoptosi) e up-regulation dell'espressione di p21Waf/Cif1 (con conseguente interruzione del ciclo cellulare).

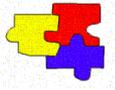
Tramite la capacità degli antociani di inibire il fattore di trascrizione NF-kB, ne risulta un loro potere antinfiammatorio e un effetto di modulazione positiva della flora batterica (aumento dei ceppi di bifidobacter).

Inoltre inducono l'espressione dell'enzima AMPK: la proteina chinasi AMPK è una proteina che ha il compito di monitorare lo stato energetico della cellula) che porta al silenziamento di Tor (gerontogene) e a una migliore manutenzione cellulare (favoriscono quindi il prolungamento della vita cellulare).

Sono termolabili quindi è opportuna la consumazione a crudo oppure una breve cottura al vapore. L'assunzione quotidiana di antocianina è relativamente alta tra la popolazione, tra 500mg e 1g, anche solamente 100 mg in più possono aumentare l'effetto antiossidante e antinfiammatorio.

Curcumina

Definita E100 nella codifica europea degli additivi alimentari, è un pigmento polifenolico estratto perlopiù dalla radice della *Curcuma longa* (curcuma domestica), di cui la curcumina risulta essere il principale curcuminoide, utilizzato principalmente come colorante alimentare (presenta un colore giallo-arancione simile allo zafferano).



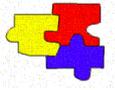
La curcumina è però anche in grado di intervenire su varie patologie grazie a diversi meccanismi di modulazione epigenetica; inibizione della DNA-metiltransferasi DNMT (agente ipometilante), modificazione degli istoni tramite regolazione di istone acetiltransferasi HAT e deacetilasi HDAC, modulazione di microRNA (miR-15a, miR-16, miR-21, miR-22, miR-101, miR-146, miR-200, miR-203, let-7), attivazione di citochine, chemochine, fattori di trascrizione, geni oncosoppressori.

Riguardo l'importante effetto antinfiammatorio, in fase sia acuta sia cronica, la curcumina ha dimostrato essere una molecola altamente pleiotropica (fa sì che un unico gene determini effetti fenotipici multipli), in grado di interagire con numerosi bersagli molecolari implicati nei processi infiammatori. I curcuminoidi hanno inoltre dimostrato azione antiossidante bloccando i radicali liberi circolanti e inibendone la neoformazione.

Proprietà neuroprotettive e neurotrofiche sono state dimostrate per la curcumina. In particolare per la malattia di Alzheimer (AD), essa ostacolerebbe la formazione e l'aggregazione della proteina beta-amiloide implicata nella tipica degenerazione progressiva delle cellule cerebrali. Svolge un ruolo di primo piano contro le patologie neurodegenerative (bypassano la barriera emato-encefalica agendo così in loco). A tale riguardo ottimizza la sua azione se associata a fonti di grassi (combinazione con omega 3 e Vit. D).

In ambito oncologico inibisce l'angiogenesi (che favorisce sviluppo e proliferazione delle cellule neoplastiche), è un potente inibitore del fattore di trascrizione NF-kB inducendo l'apoptosi cellulare, stimola l'espressione della proteina pro-apoptosi Bax e inibisce l'attivazione delle proteine anti-apoptosi Mcl-1 e Bcl-2, inibisce la via di segnalazione PI3K/AKT. Relativamente al tumore al seno inoltre sembra che la curcumina moduli i processi che coinvolgono il recettore degli estrogeni (ER), il fattore di crescita epidermico del recettore 2 (HER2).

Recentemente uno studio indica come la supplementazione con curcuminoidi possa ridurre significativamente la malondialdeide sierica (MDA) e aumentare le attività di SOD in pazienti con diabete mellito tipo 2. La MDA è una molecola elettrofila altamente reattiva che viene prodotta in seguito alla degradazione degli acidi grassi polinsaturi. La catena di reazioni ossidative, forma una serie di composti chiamati ALEs o Prodotti Finali della Lipossidazione Avanzata, che possono essere paragonati agli AGEs o Prodotti Finali della Glicazione Avanzata. La produzione di queste aldeidi è impiegata come biomarker per misurare il livello di stress ossidativo nell'organismo.



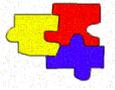
Il limite della curcumina in vivo è la sua biodisponibilità molto bassa. Seppur la sua idrofobicità le consente il superamento della barriera emato-encefalica (e quindi un certo accumulo nelle cellule neuronali) al contempo rende la molecola alquanto instabile, inoltre il suo assorbimento intestinale e la sua metabolizzazione epatica sono rapidi. La ricerca punta a ottenere molecole che superino questo limite intrinseco di biodisponibilità. Utile risulta essere ad es. la combinazione con enhancer (intensificatori), come la piperina, che ne aumentano la capacità di assorbimento da parte dell'organismo.

Data la sua bassa tossicità, la curcumina consente alti dosaggi: 500-1500 mg/die divisi in 2-3 razioni risulta essere la posologia terapeutica consigliata. Poiché l'azione epatotossica inizialmente correlata alla curcumina si è dimostrata in realtà dovuta solo alle sostanze utilizzate per sua integrazione, risulta importante accertarsi sulla composizione dei prodotti).

Quercetina

Flavonoide (appartenente al gruppo dei flavonoli) presente in capperi, cipolle rosse, asparagi, lattuga, sedano, scalogno, pomodori, cioccolato, cruciferee o brassicaceae (es. erisimo), frutti di bosco, uva nera e quindi vino rosso, melograno, agrumi, mele, noci, pistacchi, tè verde, propoli, abbonda negli estratti di ippocastano, biancospino, ginkgo biloba, iperico, calendula; non è presente in natura nella forma isolata bensì come aglicone (parte non zuccherina) di vari glicosidi tra cui rutina e quercitrina. Agisce similmente alle antocianine amplificando la risposta ad AMPK nel tessuto adiposo; pertanto la quercetina si assorbe meglio in presenza di grassi, è termolabile; ne occorrono dosi giornaliere piuttosto cospicue (1 grammo eventualmente frazionato contro i 30 mg mediante assunti giornalmente con la dieta occidentale), se in forma glicosidica presenta una migliore biodisponibilità rispetto alla forma isolata (quindi è da preferirsi la via alimentare). Ben tollerata, tuttavia evidenze preliminari in vitro suggeriscono cautela in gravidanza per possibili effetti teratogeni (favorenti lo sviluppo anormale di alcuni organi del feto). Le vengono attribuite le seguenti azioni:

- antiossidanti dirette e indirette: rigenera il tocoferolo (Vit. E), elimina l'anione superossido e limita la biosintesi dell'ossido nitrico NO durante i processi infiammatori; potenzia e protegge il pool di enzimi antiossidanti endogeni (catalasi, superossido dismutasi, glutatone perossidasi e reduttasi);
- antiinfiammatorie: inibisce vie preinfiammatorie che portano alla biosintesi di prostaglandine infiammatorie (inibizione delle reazioni della 5-lipossigenasi, della fosfolipasi A2, interferendo sulla biosintesi di leucotrieni, prostaglandine e altri mediatori);

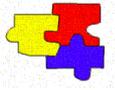


- antiaggregante e cardioprotettiva (possibile interferenza con farmaci anticoagulanti quali i dicumarolici);
- antitumorale: mediante modulazione epigenetica e inibizione di vari enzimi endocellulari quali tirosin-chinasi TK (incluso il recettore del fattore di crescita epidermico EGFR), protein-chinasi calcio-fosfolipidi dipendenti PKC e in particolare ornitina decarbossilasi ODC (che produce le poliammine coinvolte nella proliferazione cellulare) e chinasi di fosfoinositidi PI3K e PI4K-5K (famiglia di enzimi coinvolti in complessi meccanismi cellulari come la crescita cellulare, la proliferazione, la differenziazione, la motilità e la sopravvivenza intracellulare; meccanismi questi coinvolti anche nello sviluppo del cancro), viene inoltre soppressa l'espressione del gene JAK2 (contrastando la proliferazione e metastatizzazione delle cellule neoplastiche e stimolando i processi di autofagia e apoptosi programmata);
- blanda inibizione delle aromatasi (sistema enzimatico deputato alla conversione degli ormoni androgeni in estrogeni)
- azione neuroprotettiva e neurotrofica: coadiuvante nelle terapie delle patologie neurodegenerative e nella prevenzione delle stesse, viene proposta come composto anti-invecchiamento in sinergia con altri antiossidanti (es. Vit. C).

Resveratrolo

Polifenolo non flavonoide (la sua molecola 3,5,4'-triidrossi-trans-stilbene è simile a quella degli estrogeni sintetici) presente in uva, vino rosso, cacao, arachidi, alcune bacche e in alcune piante fra cui il *Polygonum cuspidatum* che ne è una ricca fonte.

Come antiossidante il resveratrolo risulta più efficace di Vitamina C ed E oltre che dei flavonoidi in quanto agisce anche a monte della reazione chelando il rame CU inattivandolo. Il resveratrolo inoltre regola l'espressione genica di enzimi pro-ossidanti (soppressione tramite la down-regulation di NADPH-ossidasi con conseguente riduzione delle specie reattive dell'ossigeno) e antiossidanti (induzione di SOD1 e GPX1). La sua attività diretta di scavenging (trasformazione dei radicali liberi dell'ossigeno in composti privi di reattività e quindi di tossicità) risulta invece ridotta data la breve emivita della molecola di resveratrolo. Questo stilbene svolge un ruolo fondamentale nella modulazione dell'apoptosi cellulare tramite svariati meccanismi: attivazione dei mitocondri e della cascata delle caspasi, up-regulation degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti, delle citochine apoptosi-inducenti e dei relativi recettori, down-regulation di proteine di sopravvivenza cellulare (survivina, cFLIP, cIAP, XIAP, Bcl-2, Bcl-XL), delle chinasi di sopravvivenza cellulare (MAPK, PI3K, PKC, EGFR



chinesi) e di fattori di sopravvivenza della trascrizione (NF-kB, AP-1, HIF-1-alpha ecc.). Esso induce anche autofagia, inibendo direttamente la via mTOR (comportandosi da antagonista del ATP), e la morte di cellule tumorali, inibendo la via mTORC1.

La capacità del resveratrolo di regolare la sintesi del DNA e del ciclo cellulare fanno di lui un “epidrug dietetico” (farmaco epigenetico) in grado di esercitare attività antitumorale modificando lo stato di metilazione di geni correlati a vari tipi di tumore. Esso oltre a modulare le informazioni genetiche, interviene sulle tre fasi della carcinogenesi (iniziazione, promozione e progressione); presenta inoltre effetto chemiosensibilizzante.

Il resveratrolo stimola la produzione di sirtuine in sinergia con la melatonina; se si considera che spesso questi 2 elementi si trovano negli stessi alimenti sembra suggerire un loro utilizzo combinato in terapia e prevenzione.

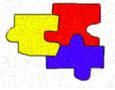
Il resveratrolo induce effetti neuroprotettivi e neurotrofici (dimostrati sia in vitro sia in vivo) trovando quindi impiego anche nell’ambito delle malattie neurodegenerative (risulta molto efficace nel mantenere in vita le cellule neuronali).

Occorre considerare nell’utilizzo di questo prezioso principio attivo la sua bassa biodisponibilità dovuta all’alta velocità di metabolizzazione. La biodisponibilità del resveratrolo è aumentata dai succhi gastrici pertanto ne è consigliata l’assunzione durante i pasti. Dati gli ampi margini di scurezza e non tossicità in vivo, la posologia consiglia per un utilizzo clinico è di 250-500 mg/die (quantità non sempre riscontrabili negli integratori). La polidatina ossia il resveratrolo in forma glicosilata risulta molto più biodisponibile. Va ricordato che come sempre occorre liberare la parte zuccherina per rendere il principio attivo libero di agire; ciò viene eseguito dal microbiota intestinale (da cui l’importanza cruciale di evitare la disbiosi intestinale in quanto non consente l’efficacia delle molecole delle piante⁹).

Dato il suo potere fluidificante, sembra che il resveratrolo interferisca con i farmaci fluidificanti (es. warfarin) e con farmaci antinfiammatori non steroidei (aspirina, ibuprofene) aumentando il rischio di sanguinamento.

Fisetina

Flavonolo (polifenolo flavonoide) presente in svariate verdure e frutti (cetriolo, cipolla, fragole, mele, cachi), stabilizza e amplifica gli effetti del resveratrolo. E’ un potente attivatore delle sirtuine mimando gli effetti della restrizione calorica agendo come anti-aging. Ha dimostrato (in coltura e in vivo) di inibire o ritardare la crescita di cellule tumorali agendo su molteplici vie di segnalazione intracellulare. Una delle sue vie di modulazione epigenetica consiste



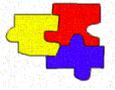
nell'inibire la cascata di mTOR e PI3K/AKT (meccanismo di base dello sviluppo e proliferazione delle cellule neoplastiche) mentre l'inibizione della via di mTORC1 contrasta lo sviluppo di obesità causata da alimentazione scorretta. Contrasta inoltre il diabete, la glicazione (glicosilazione non-enzimatica ossia legame covalente monosaccaride-proteina o lipide senza l'azione di controllo di un enzima, trattata nel relativo paragrafo) e l'inflammaging (infiammazione cronica di grado basso legata all'invecchiamento) inoltre l'aumento dell'espressione delle proteine P53 e P21 evidenzia che è in grado di ridurre i danni al DNA. Il dosaggio standard è di 100 mg/die aumentabili secondo necessità.

Licopene

Carotenoide (idrocarburo isomero aciclico del beta-carotene) presente in natura nella struttura isometrica *trans* (forma più stabile termodinamicamente) e in massima quantità nel pomodoro rosso maturo (50mg/kg contro i 5 mg/kg della varietà gialla) e in misura inferiore in albicocca, uva, anguria, pompelmo rosa, papaia, guava, funghi.

La sua biodisponibilità è maggiore nel prodotto trattato termicamente in quanto vengono dissociati i complessi proteici che lo incorporano e vi è la dispersione degli aggregati cristallini dei carotenoidi. Alcuni trattamenti termici inoltre aumentano il rapporto *cis/trans* tra gli isomeri del licopene (gli isomeri *cis* sono più biodisponibili rispetto ai *trans*). Anche la triturazione dei tessuti ne aumenta la biodisponibilità. Passate e concentrati di pomodoro sono quindi caratterizzati da una maggiore biodisponibilità di licopene rispetto al pomodoro crudo e al succo di pomodoro. Il licopene in tutte le sue forme risulta idrofobo (non si dissolve in acqua) e liposolubile. Pertanto la dieta mediterranea utilizzando pomodori cotti e olio d'oliva, oltre a essere una valida fonte di licopene, ne favorisce il suo assorbimento intestinale; il licopene risulta così il carotenoide maggiormente presente nell'organismo umano, seguito da beta-carotene, luteina, zeaxantina e astaxantina. L'organismo umano non è in grado di sintetizzare il licopene e lo contiene sia nel plasma (concentrato nella frazione lipidica delle alle LDL - Low Density Lipoprotein - e VLDL - Very Low Density Lipoprotein – proteggendole da fenomeni ossidativi) sia nei tessuti di vari organi e ghiandole (fegato, testicoli, ghiandole surrenali, prostata, cute), principalmente in forma *cis* 5,6-diidrossi-5,6-diidrossi-licopene. Presenta un tempo di emivita di 2-3 giorni.

Studi dimostrano la sua capacità di ridurre il rischio di tumore alla prostata grazie ai suoi effetti modulatori sull'espressione di geni associati a progressione del tumore, infiammazione e



autoptosi; epigeneticamente down-regola l'espressione di AKT2 e up-regola quella di miRNA. Il licopene presenta effetti citotossici su una grande varietà di tipi di tumore.

Il licopene risulta altamente efficace contro l'intossicazione da glutammato monosodico MSG tramite: inibizione della perossidasi lipidica, modifiche dell'attività della colinesterasi, modulazione di percorsi epigenetici antiossidanti (glutathione-S-transferasi GST, superossido dismutasi SOD, catalasi CAT). Sono stati dimostrati gli effetti protettivi del licopene contro le malattie cardiovascolari (CVD) in cui l'ossidazione delle LDL svolge un ruolo chiave nello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche. Ulteriori effetti benefici dei carotenoidi a tale riguardo sono: abbassamento della pressione sanguigna, riduzione della biosintesi di citochine pro-infiammatorie e marker infiammatori (es. proteina C-reattiva), miglioramento della sensibilità all'insulina di muscoli, fegato, tessuto adiposo.

Grazie sempre alle sue proprietà antiossidanti, il licopene protegge da malattie neurodegenerative (demenze, Parkinson, Alzheimer) specie in combinazioni con gli altri carotenoidi.

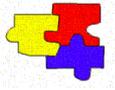
I carotenoidi e i loro metaboliti e prodotti di ossidazione migliorano la comunicazione intercellulare attraverso le Gap-Junction (che risultano deficitarie in presenza di tumore e la cui rigenerazione frena la moltiplicazione cellulare).

Riguardo la posologia, si può arrivare in tutta sicurezza fino a 100 mg/die (a partire da almeno 20 mg/die). Il licopene in commercio può essere prodotto per sintesi chimica da materie prime sintetiche (licopene sintetico) oltre che estratto dai vegetali.

Il licopene viene utilizzato anche come colorante per uso alimentare (E 160 D LICOPENE) e per altre applicazioni cosmetiche e farmaceutiche.

Epigallo-catechina-3-gallato (EGCG)

E' la più abbondante catechina di tipo tanninico presente nel tè in particolare verde. Si trova anche in altri alimenti ma in minore quantità (more, lamponi, mele, prugne, pesche, avocado, carrube, noci, nocciole, pistacchi). E' un polifenolo con azione antiossidante e antinfiammatoria. Le catechine del tè sono in grado di modulare vari utili processi epigenetici. In particolare esse sono in grado di invertire la metilazione a livello dei geni oncosoppressori aumentandone al contempo la loro trascrizione. Fra le altre cose i polifenoli del tè verde, EGCG in primis, mediano l'induzione epigenetica degli inibitori delle metalloproteasi (TIMP). In qualità di modulatore delle metalloproteasi (descritte nel par. MEC), EGCG può agire a vari livelli: oncologici (es. modulando TIMP-3 che svolge un ruolo chiave nel sopprimere l'attività

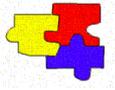


gelatinolitica degli enzimi MMP-2 e MMP-9 e il relativo effetto metastatico), mantenimento dell'omeostasi endoteliale (e conseguente contrasto dello sviluppo della disfunzione endoteliale ED implicata nella patogenesi di molte malattie e complicazioni metaboliche fra cui malattia coronarica, malattia arteriosa periferica, ictus, neuropatie e retinopatie del diabete, nefropatia, sindrome metabolica), estetici (anti skin aging). Oltre all'attività antiossidante e di modulazione epigenetica, EGCG è un potente antinfiammatorio (es. inibisce le interleuchine-6 e -8) trovando così applicazione in problematiche quali inflamming, colon irritabile, morbo di Crohn, colite ulcerosa ecc. Sopprimendo la neuroinfiammazione esso potenzia le funzioni mnestiche (memorizzazione) dell'apprendimento e quelle cognitive in generale proteggendo anche dalle lesioni neuronali indotte da neurotossine.

Secondo il ministero della Salute Italiano, l'apporto massimo giornaliero di assunzione di EGCG è di 300 mg/die, nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento la dose scende a 120 mg. In entrambi i casi gli apporti indicati vanno frazionati in almeno due assunzioni da effettuare dopo i pasti. Secondo l'Efsa, l'Agenzia europea per la sicurezza alimentare, dosi di 800 mg al giorno o superiori potrebbero costituire un rischio per la salute in particolare legato a patologie epatiche. E' possibile trovare tali quantità in alcuni integratori (che sono quindi pericolosi) mentre il contenuto medio di catechine assunto con il consumo di bevande a base di tè si aggira tra i 90 e i 300 mg. Efsa ha di fatto scagionato le bevande a base di tè verde, quali infusi, tisane o bevande istantanee, in quanto anche se consumate in dosi elevate non hanno provocato alcun danno al fegato, mentre invece mette in guardia dagli integratori che eccedono la soglia indicata.

Capsaicina o capsicina

Alcaloide del gruppo dei capsaicinoidi dal caratteristico potere irritante, contenuto nelle piante del genere Capsicum, fra le quali il peperoncino ne rappresenta la principale fonte. I capsaicinoidi presentano vari interessanti effetti fisiologici e farmacologici. Sono stati infatti dimostrati gli effetti analgesici, antitumorali, antiossidanti, antinfiammatori, anti-obesità della capsaicina. Nello specifico la capsicina si lega ai recettori nervosi periferici vanilloidi di tipo 1 (TRVP1), localizzati perlopiù su fibre nervose sensoriali polimodali di tipo C, con ruolo primario nell'iperalgia e allodinia (dolore suscitato da uno stimolo che normalmente non provoca sensazioni dolorose). La capsaicina manifesta la sua attività antitumorale modulando delicati processi epigenetici stimolando l'apoptosi e inibendo l'espressione del VEGF (Vascular-Endothelial Growth Factor) che svolge un ruolo di grande importanza nella



determinazione dell'angiogenesi e della vascolarizzazione della massa tumorale. Inoltre è in grado di inibire la NADH ossidasi tumore-associata tNOX (idrochinone ossidasi implicata nello sviluppo e crescita delle cellule tumorali). A livello endoteliale alcuni studi hanno dimostrato che l'afflusso di calcio, innescato dall'attivazione dei canali recettoriali TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) mediano il flusso transmembrana di cationi secondo il loro gradiente elettrochimico, porta all'aumento dell'espressione dell'enzima eNOS (Ossido Nitrico Sintasi endoteliale), di COX-2 (prostaglandina-endoperossido sintasi 2), trombomodulina (CD 141 o BDCA-3 proteina integrale di membrana delle cellule endoteliali, cofattore della trombina nel processo di espressione della proteina C che funge da anticoagulante) e di enzimi antiossidanti Nrf2-reattivi, riducendo la presenza di proteine pro- e cardioinfiammatorie con conseguente beneficio sulla vasodilatazione endotelio-dipendente.

L'azione anti-obesità sarebbe da collegare sia all'attivazione delle proteine disaccoppianti mitocondriali (UCP) sia all'attivazione del sistema nervoso simpatico, azioni entrambe in grado di incrementare la termogenesi. Inoltre i capsinoidi, ulteriori metaboliti secondari presenti (differiscono dai capsaicinoidi in quanto presentano un legame estereo al posto di quello ammidico), aumentano il senso di sazietà e riducono l'intake dei grassi.

La posologia indicata è 1 g di peperoncino ogni 10 kg di peso corporeo o 0,6-10 mg/die del principio attivo (estratto secco titolato al 2%) suddiviso in 3 somministrazioni per evitare il rischio dose-dipendente di pirosi gastrica ("bruciore di stomaco").

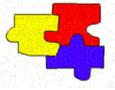
Indolo-3-carbinolo (I3C), diindolimetano (DIM) e sulforafano

L'indolo-3-carbinolo e il suo derivato di condensazione acida diindolimetano sono principi attivi presenti nelle Brassicaceae o Cruciferae (broccoli, cavoli, verze ecc.); il loro precursore è il glucosinolato (glucoside contenente zolfo) glucobrassicina.

Il sulforafano è un isotiocianato forma attiva della glucorafanina, un altro glucosinolato delle cruciferae (germogli di broccoli e cavolfiori ne sono particolarmente ricchi).

I3C arresta la crescita delle cellule tumorali umane nella fase riproduttiva G1, è un potente induttore degli enzimi del citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1).

I3C e DIM modulano il metabolismo degli estrogeni incrementando la 2-idrossilazione che a sua volta comporta un aumento del rapporto fra gli estroni 2-OH (2-idrossiestrone)/16-OH (16 α -idrossiestrone) proteggendo così da sviluppi tumorali. A tale riguardo occorre notare che il Lupus eritematoso sistemico (LES) rappresenta una malattia autoimmune che si caratterizza per una forte associazione col metabolismo degli estrogeni: nelle donne affette da LES è

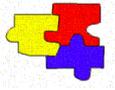


orientato verso la sintesi di 16α -idrossiestrone. Indolo-3-carbinolo può alterare il metabolismo degli estrogeni, che nelle donne affette da LES è orientato verso la sintesi di 16α -idrossiestrone, favorendo la sintesi di metaboliti dotati di minore attività estrogenica ha dimostrato, in uno studio sperimentale su animali, di prolungarne la vita oltre che limitare i segni di questa patologia.

Sempre I3C e DIM sono in grado di stimolare i geni antitumorali p21, p27 e p53, ottenendo così un effetto preventivo aspecifico attivo anche contro i virus herpes simplex e human papilloma virus. Inoltre entrambi stimolano la produzione di enzimi detossificanti da parte del fegato in grado di neutralizzare i metaboliti dannosi di estrogeni e xenoestrogeni.

Il sulforafano manifesta una chiara azione epigenetica, agisce come inibitore dell'istone deacetilasi HDAC dimostrandosi agente chemioterapico preventivo e curativo. E' un antiossidante, un induttore della fase II della disintossicazione (vedi paragrafo relativo) e protegge contro i danni vascolari da diabete. E' infatti un attivatore del fattore di trascrizione nucleare eritroide 2 - Nrf2 – che regola l'espressione genica di una grande varietà di enzimi citoprotettivi, antiossidanti e della fase II di disintossicazione attraverso una sequenza nota come “elemento di risposta antiossidante” (ARE); tale meccanismo è da attribuire in parte il potere neuroprotettivo di questo principio attivo. Il sulforafano in vitro inibisce la formazione degli AGE (prodotti finali della glicazione avanzata), sopprime le reazioni infiammatorie AGE-indotte, riduce l'espressione dei rAGE (recettori degli AGE); questi risultati indicano come il blocco dello stress ossidativo e/o dell'asse AGE-rAGE da parte del sulforafano possa risultare una via terapeutica e di prevenzione contro le complicanze vascolari da diabete. Uno studio di 12 settimane condotto su 97 persone con diabete di tipo 2, ha esaminato gli effetti sui livelli di glucosio nel sangue durante un consumo quotidiano di estratto di germogli di broccolo equivalente a $150\ \mu\text{mol}$ di sulforafano; lo studio ha rilevato che il sulforafano ha ridotto efficacemente i livelli di zuccheri nel sangue del 6,5% e ha migliorato la concentrazione dell'emoglobina glicata (HbA1c), la quale risulta essere un marker di identificazione della concentrazione plasmatica del glucosio nel lungo termine (questi effetti sono stati particolarmente consistenti nei partecipanti obesi con scarso controllo del diabete).

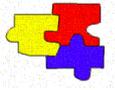
Altra proprietà del sulforafano è la capacità di indurre autofagia consentendo l'eliminazione degli aggregati proteici anomali e tossici (in grado di provocare stress e necrosi cellulare); a livello neuronale ciò attribuisce al sulforafano anche un'intrinseca azione contro le patologie neurodegenerative.



Riguardo la loro biodisponibilità, va osservato che la glucobrassicina è il precursore del glucosinolato dell'I3C, quest'ultimo è ottenuto tramite l'idrolisi catalizzata dall'enzima mirosinasi (β -tioglucosidasi). La L'enzima mirosinasi è fisicamente separato dai glucosinolati nelle cellule vegetali intatte mentre quando le verdure crocifere crude vengono tritate o masticate le cellule vegetali vengono danneggiate e la glucobrassicina si espone all'azione della mirosinasi. L'idrolisi della glucobrassicina inizialmente produce una molecola di glucosio e l'aglicone instabile (tiodrossimato-O-solfonato), il rilascio spontaneo di uno ione solfato porta a formazione di un'altra forma intermedia instabile, il 3-indolilmetilisotiocianato, che si scinde facilmente in ione tiocianato e I3C. Nell'ambiente acido dello stomaco, le molecole I3C possono combinarsi tra loro per formare una complessa miscela di composti aromatici policiclici, noti collettivamente come "prodotti di condensazione acida" in cui sono presenti il 3,3'-diindolilmetano (DIM), 5,11-diidroindolo- [3,2-b] carbazolo (ICZ) e un triindolo ciclico (CT). Quando le verdure crocifere vengono cotte, la mirosinasi vegetale viene inattivata ma la generazione di I3C può ancora verificarsi, in misura minore, nell'intestino crasso, tramite la mirosinasi prodotta dai batteri del colon, mentre i prodotti di condensazione acida derivati dall'I3C hanno meno probabilità di formarsi nell'ambiente più alcalino dell'intestino. Non è stato possibile rilevare I3C nel plasma dopo somministrazione orale di dosi singole di I3C, comprese tra 200 e 1.200 mg, in donne sane ad alto rischio di carcinoma mammario, tuttavia DIM è stato rilevato nel plasma, con picco circa due ore dopo l'ingestione di I3C, a concentrazioni da 100 nanogrammi per millilitro con dosi orali da 400 a 600 mg di I3C, fino a 500-600 ng/ml con dosi orali di 1.000-1.200 mg. Tutti i DIM sono scomparsi dal sangue entro 24 ore; normalmente gli individui consumano tra 20 e 120 mg di I3C al giorno attraverso la dieta.

Strategie di formulazione, come l'incapsulamento di I3C e DIM in nanoparticelle o liposomi, vengono sviluppate allo scopo di aumentare la biodisponibilità e valutare la sicurezza e l'efficacia di questi composti nell'uomo.

Anche l'attivazione del sulforafano avviene per azione dell'enzima mirosinasi. Quando la mirosinasi opera sulla glucorafanina produce un intermedio instabile: se ciò avviene in presenza della "epithiospecifier protein" (ESP), essa interagisce con la mirosinasi facendo sì che l'intermedio sia convertito in sulforafano nitrile (5-methylsulfinylpentane nitrile) che non ha alcuna attività antineoplastica. Se la ESP è inattiva, l'unica via biosintetica possibile risulta quella che porta l'intermedio a sulforafano. La cottura per tempi brevi porta alla denaturazione e quindi inattivazione della ESP con conseguente aumento della quantità di sulforafano mentre



una eccessiva cottura può portare alla denaturazione anche dell'enzima mirosinasi e conseguente abbattimento del contenuto di sulforafano come è stato dimostrato nei broccoli; questo livello di cottura eccessiva viene raggiunto molto facilmente: 3 minuti di cottura nel microonde a 800 watt si sono dimostrati in grado di abbattere il contenuto di sulforafano, idem per 1 minuto a 900 W, 1 minuto di bollitura, 5 minuti per la cottura a vapore (che pertanto risulta il miglior metodo di cottura per preservarne l'azione). Anche qui va però ricordato che parte della sua biodisponibilità può comunque essere garantita grazie alla mirosinasi generata dalla microflora intestinale.

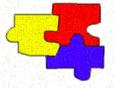
Il prodotto fresco contiene in media 10 volte il contenuto di sulforafano rispetto ai broccoli congelati (la congelazione sembra inattivare le mirosinasi).

Il consumo di sulforafano nelle quantità riscontrate nelle verdure crocifere è considerato sicuro, senza effetti collaterali. Gli integratori di sulforafano sono in genere composti da estratti di broccolo o di germogli di broccolo e di norma contengono concentrazioni di sulforafano superiori a quelle degli alimenti. Anche la glucorafanina (precursore del sulforafano) è disponibile come integratore alimentare in combinazione con l'enzima mirosinasi per la sua attivazione.

Anche se non esistono raccomandazioni per l'assunzione giornaliera di sulforafano, la maggior parte dei marchi di integratori suggerisce di assumerne circa 400 mcg al giorno, che corrispondono generalmente a 1-2 capsule. Nonostante la loro crescente popolarità, sono necessarie ulteriori ricerche per determinare la dose giornaliera ideale e l'efficacia degli integratori di sulforafano nell'essere umano. Lievi effetti collaterali sono stati associati al consumo di integratori di sulforafano: aumento dei gas intestinali, costipazione e la diarrea.

Altri principi attivi si stanno aggiungendo, man mano che le ricerche procedono. Va comunque tenuto presente che in linea generale sono sostanze con scarsa biodisponibilità e/o termolabili, sensibili non solo alla cottura ma anche alle ordinarie condizioni di conservazione, la reale utilità in vivo è quindi spesso da dimostrare e l'apporto di molte di queste sostanze deve essere cospicuo a meno che non si combinino con degli intensificatori (enhancer) che ne aumentano la capacità di assorbimento da parte dell'organismo.

Altri rimedi fitoterapici di cui si cominciano a evidenziare effetti di modulazione genica sono l'uncaria tomentosa, lo zenzero, il cardo mariano, la bacopa monnieri, vari adattogeni (come panax ginseng, rodiola rosea, withania somnifera).



Nuovi nutraceutici

Numerosi prodotti si stanno affacciando sul mercato, spesso provenienti da paesi esotici, vantando proprietà (claims) non sempre plausibili e sostenute da convincenti studi clinici su esseri umani. Il loro potenziale antiossidante, i possibili effetti epigenetici, l'apporto spesso ingente in micronutrienti, rappresentano una interessante premessa a cui è indispensabile fare seguito con ulteriori ricerche. Fra questi troviamo; Maqui (*Aristotelia Chilensis*), Mangostano (*Garcinia Mangostana*, con oltre 270 ricerche pubblicate), Acai, Goji, Rooibos, *Aspalathus linearis*, Chia.

Iperglicemia

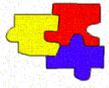
Sindrome metabolica

Una delle omeostasi più importanti dell'organismo è quella glicemica. Nel nostro organismo è presente 1 solo ormone (insulina) che abbassa la glicemia e 6 che la elevano (adrenalina, cortisolo, glucagone, somatostatina, ACTH, GH). Abbiamo un sistema metabolico e ormonale pensato per far fronte alle carestie ma che oggi deve far fronte a un eccesso di consumo alimentare e in particolare di glucosio: alimentazione e stile di vita moderni inducono spesso un'ipersollecitazione da iperproduzione (rispetto a quanto programmato in natura) dell'ormone insulina che, a sua volta, può portare a una specifica alterazione metabolica definita insulino-resistenza in cui i recettori di membrana delle cellule non rispondono più a sufficienza all'insulina). L'insulino-resistenza è alla base della sindrome metabolica.

I criteri diagnostici della sindrome metabolica proposti dal Adult Treatment Panel (ATP III) del National Cholesterol Education Program (NCEP) sono:

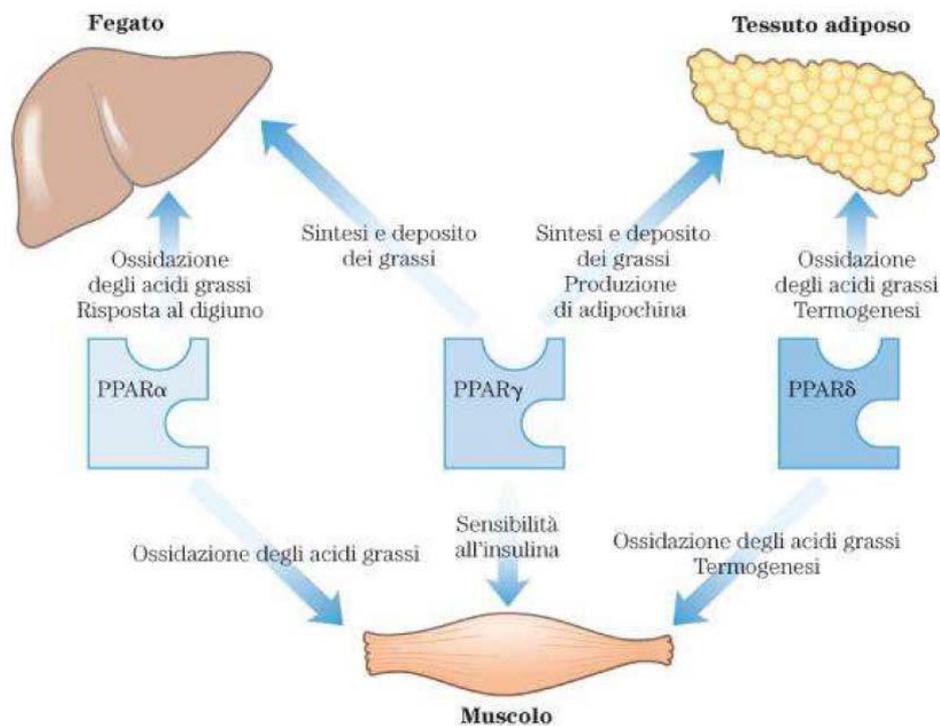
- Obesità viscerale (circonferenza vita maggiore di 102 cm nell'uomo e 88 cm nella donna);
- Trigliceridi presenti in quantità uguale o maggiore a 150 mg/dl;
- HDL minori di 40 mg/dl nell'uomo e 50 mg nella donna;
- Iperensione arteriosa uguale o maggiore di 130/85 mmHg;
- Glicemia a digiuno maggiore di 110 mg/dl ma minore di 126 mg/dl oppure test da carico al glucosio patologico.

Quando sono presenti almeno tre dei sintomi/segnali siamo di fronte a una sindrome metabolica. Negli Stati Uniti la sindrome colpisce dal 20 al 30% della popolazione adulta. La terapia farmacologica spesso necessita di più farmaci; ciò ha spinto la ricerca a trovare sostanze più

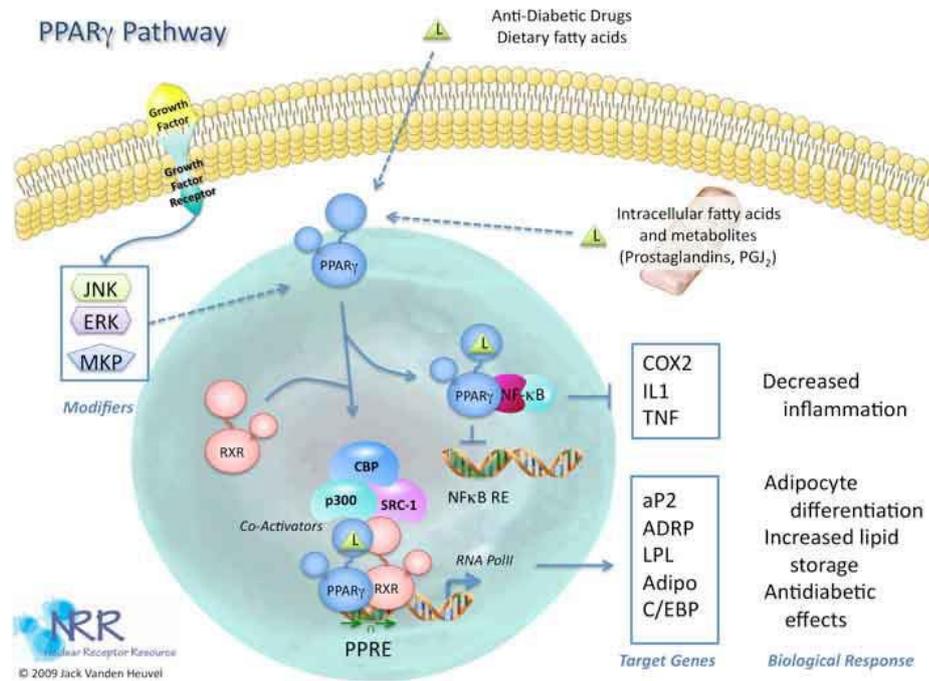
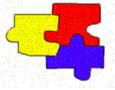


efficaci, tra cui le *saponine triterpeniche* in quanto in grado di intervenire nella regolazione del metabolismo glucidico e lipidico; esse stimolano il PPAR-gamma.

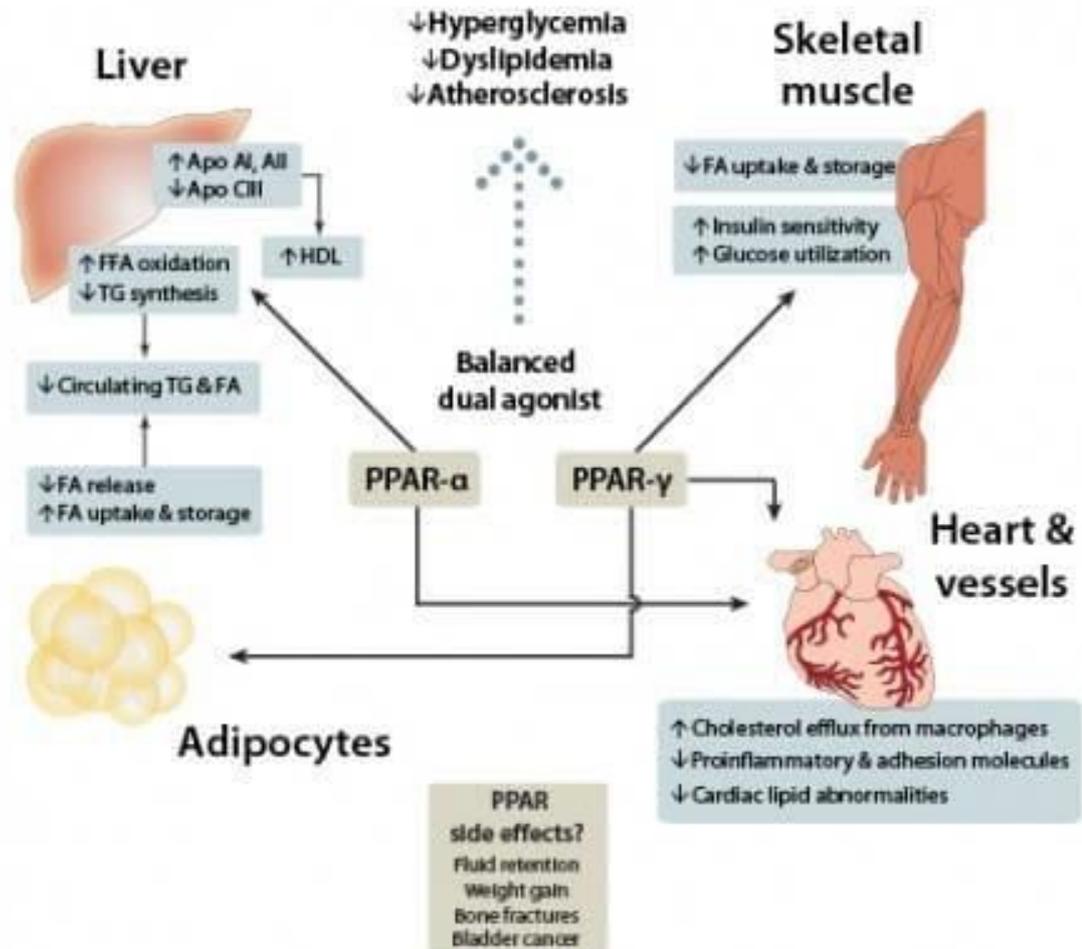
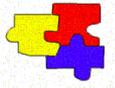
I *PPAR* (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) sono fattori di trascrizione genica che quando si legano ai loro specifici ligandi (L) agiscono nel nucleo formando eterodimeri con un altro recettore nucleare chiamato RXR (recettore dei retinoidi X) e si legano a regioni regolatrici del DNA definite “Peroxisome Proliferator Response Elements (PPREs)”. Sono presenti tre tipi di recettori nucleari che si differenziano per sequenza, distribuzione tissutale ed effetti cellulari: PPAR α (alfa), PPAR δ (delta) e PPAR γ (gamma).



PPAR- γ regola il deposito degli acidi grassi (i geni da esso attivati stimolano il recupero dei lipidi e la lipogenesi nel tessuto adiposo) e il metabolismo del glucosio. Molti farmaci usati per il diabete agiscono su PPAR- γ per indurre minori livelli di glucosio nel sangue senza aumentare la secrezione di insulina da parte del pancreas. PPAR gamma inoltre inibisce NF κ B ossia il principale fattore genetico infiammatorio che codifica per le ciclossigenasi (COX2), interleuchina 1 (IL1) e il Tumor Necrosis Factor (NTF). PPAR gamma si attiva in situazione di stress, emergenza, nel digiuno e mangiando piante con molecole amare (il consumo di piante amare funge da signaling di periodi di carestia), e induce azione antidiabetica, antiglicemica e antinfiammatoria.



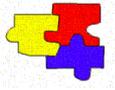
Le saponine triterpeniche (a differenza delle steroidee) svolgono quindi un'azione agonista al PPR- γ favorendo un signaling stressogeno positivo che agisce sulla sensibilità all'insulina (riducendo la resistenza all'insulina) diminuendo la glicemia. Inoltre l'attivazione del PPAR alfa in condizioni di digiuno (e relativi signaling) comporta la sinergica ossidazione degli acidi grassi: la β -ossidazione è anch'essa una delle principali vie metaboliche cataboliche che, a spirale, dagli acidi grassi produce acetil-CoA.



La Gymnea Sylvestre (contenente l'acido gimnemico come saponina triterpenica) è stata per molti anni l'unica pianta utilizzata contro l'iperglicemia, è quella con più dati a livello empirico (accumulati in migliaia di anni) e scientifico, chiamata Gun-Mar ossia distruttore di zuccheri nella medina orientale, presenta azione simile alla Salacia reticulata (anch'essa con ampia letteratura scientifica), Ulteriori piante medicinali che i ricercatori reputano valide a riguardo troviamo: la Pimpinella spinosa, il Makino, la Banaba, la Moringa e la Momordica.

Glicazione

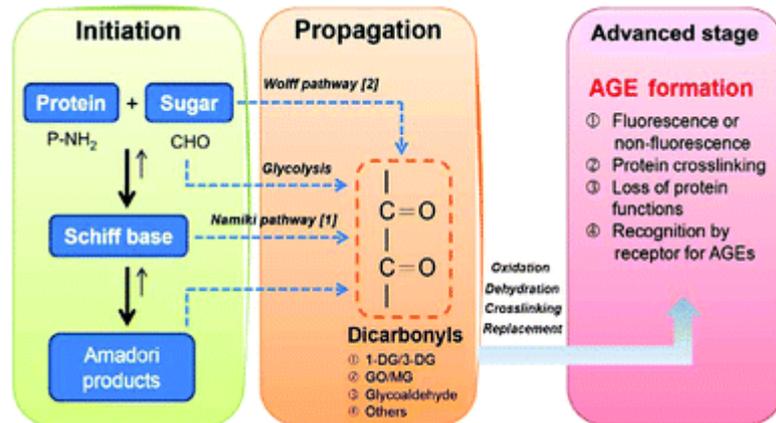
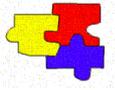
La glicazione (o glicosilazione non-enzimatica) è un fenomeno chimico spontaneo (non enzimatico e che non richiede ATP) che avviene spesso nel nostro organismo (glicazione endogeno) ma anche al di fuori di esso (glicazione esogena), in maniera quasi irreversibile, ed è il risultato del legame covalente tra una singola molecola di zucchero riducente (monosaccaride quale ad es. glucosio, fruttosio o galattosio) e una molecola proteica (in modo



preponderante) o lipidica e/o DNA. A differenza della glicosilazione, che avviene tramite catalizzazione enzimatica (e ATP-dipendente) su siti specifici della molecola bersaglio consentendo così a quest'ultima di svolgere la sua funzione biologica (rappresenta un'importante forma di modifica post-traduzionale delle proteine), la glicazione pregiudica il funzionamento di biomolecole producendo glicotossine definite AREs (Advanced Glycation Endoproduts) e *ALEs* (Advanced Lipoxidation Endoproduts).

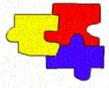
L'inevitabile esposizione delle proteine del nostro organismo a zuccheri riducenti in ambito intra ed extra cellulare porta pertanto a una "aggregazione chimica". In particolare gli AGEs vengono principalmente prodotti quando le proteine si trovano in un ambiente ad alta concentrazione di zuccheri (iperglicemia). Essi rappresentano il risultato di una catena di reazioni chimiche successive all'iniziale glicazione, rappresentata da una reazione di condensazione tra la forma aperta aldeidica di uno zucchero (glucosio, fruttosio, riboso) e un aminoacido (di solito lisina, idrossilisina o valina) di una proteina (interazione di un gruppo carbonilico di uno zucchero con i residui amminici di una proteina), che porta alla formazione di composti estremamente reattivi e reversibili (basi di Schiff) che vanno incontro a numerosi riarrangiamenti (sempre non enzimatici) formando dei crosslink proteina/zucchero molto eterogenei tra loro fino a produrre in maniera irreversibile delle chetoamine più stabili (addotti di Amadori). A questo punto, se l'emivita della proteina è abbastanza lunga, si possono avere ulteriori passaggi chimici, che portano alla degradazione dei prodotti di Amadori o alla formazione di prodotti (es. deossiglucosone) anche più reattivi dello zucchero che li ha generati: l'interazione dei nuovi composti con altri radicali aminici permette la formazione di prodotti irreversibili, brunescenti (e fluorescenti) responsabili di cross-links tra proteine. Si ottengono così i prodotti di glicazione avanzata (AGEs), chimicamente stabili e non degradabili enzimaticamente.

La fase finale (irreversibile) risulta dipendente dalla durata della iperglicemia e dal turnover proteico mentre non varia al variare della concentrazione di glucosio dell'ambiente.



Quella dei *polialcoli* (polioli) è una via metabolica, implicata nella osmoregolazione cellulare, che trasforma l'eccesso di glucosio intracellulare, presente nei tessuti insulino-indipendenti (nervi periferici, papille renali, glomeruli, capillari retinici), prima in sorbitolo (riducendolo) e poi fruttosio (per ossidazione). Il sorbitolo non potendo attraversare la membrana cellulare può attirare acqua nei tessuti insulino-indipendenti. L'enzima citosolico aldoso reduttasi (ALR2) catalizza la reazione di riduzione NADPH-dipendente di una varietà di composti aldeidici nei corrispondenti alcoli e risulta essere il primo a intervenire nella via dei polioli. Di fatto in condizioni di normoglicemia, data la scarsa affinità di ALR2 per il glucosio (K_m elevata), quest'ultimo viene preferenzialmente indirizzato nel citosol verso la glicolisi (sequenza di reazioni enzimatiche che converte una molecola di glucosio in due di piruvato con produzione di due molecole di ATP) mentre la via rappresenta circa il 3% del suo metabolismo. Diversamente l'iperglicemia (ad es. in caso di diabete mellito) comporta la saturazione della via glicolitica induce una attivazione della via dei polioli (aumenta l'affinità della aldoso reduttasi per il glucosio), si ha una sovrapproduzione di ROS (attraverso la catena mitocondriale di trasporto degli elettroni) che induce l'attivazione della aldoso reduttasi (ALR) NADPH-dipendente che catalizza la conversione del glucosio in sorbitolo.

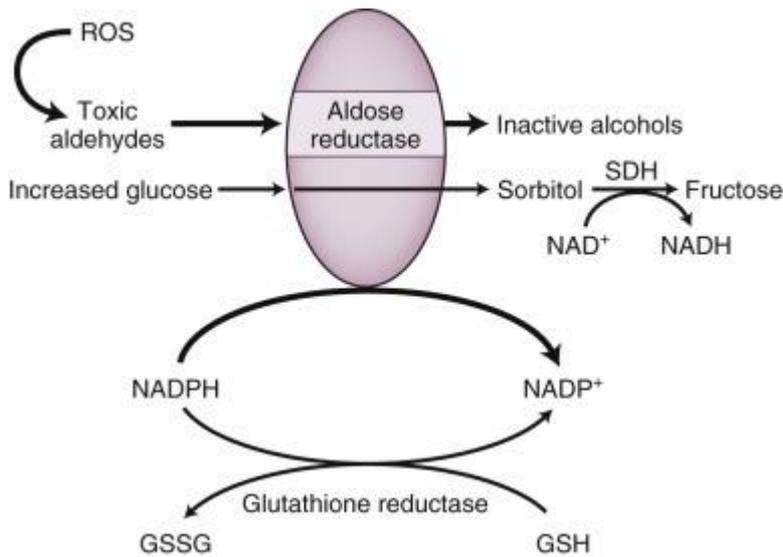
L'attivazione della via dei polioli comporta un decremento della concentrazione di NADPH (forma ridotta) e NAD⁺ (forma ossidata), entrambi cofattori indispensabili delle reazioni redox di tutto il corpo. Ciò a sua volta determina una diminuzione della sintesi della forma ridotta di glutazione GSH (ciò può causare emolisi da stress ossidativo), ossido nitrico (uno dei più importanti vasodilatatori sanguigni), taurina (tra i principali osmoliti intracellulari) e mioinositolo (necessario per il normale funzionamento dei nervi). Tutti questi squilibri sono in grado di danneggiare le cellule. NADPH protegge quindi le cellule dalle specie reattive



dell'ossigeno (ROS) che in tali situazioni invece possono accumulare e recar loro danni con effetti deleteri sul sistema vascolare (da cui ad es. le problematiche che insorgono in caso di diabete mellito).

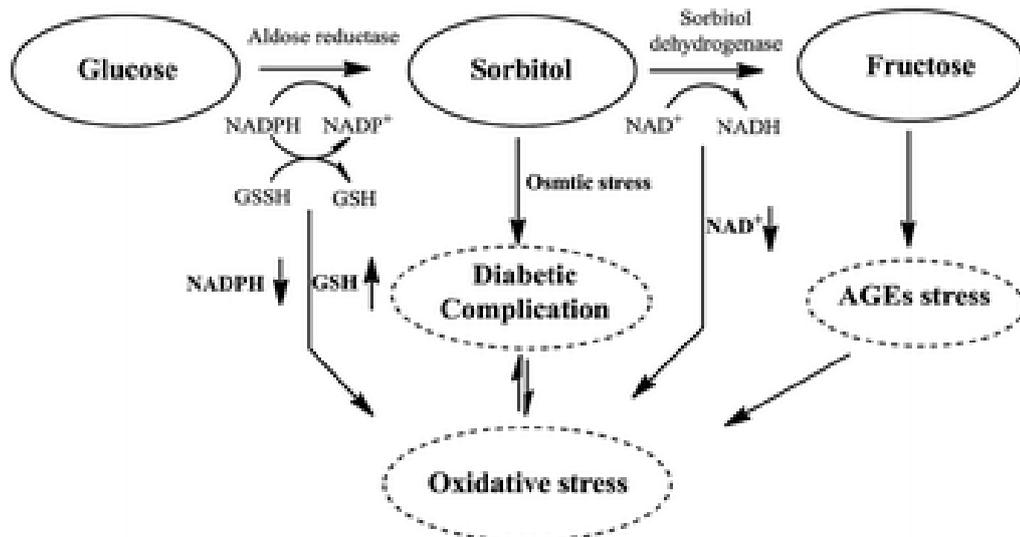
Risulta perciò evidente l'interesse generale della comunità scientifica di silenziare l'ALR2 mediante l'uso di inibitori specifici.

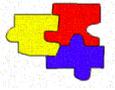
Occorre però tener presente che l'aldose reduttasi è un enzima ubiquitario che riduce le aldeidi



citotossiche generate da specie reattive dell'ossigeno (ROS) ad alcoli inattivi, ricoprendo così un ruolo cruciale nella detossificazione cellulare. Un esempio di ciò è l'efficiente riduzione del 4-idrossi-2-nonenale HNE (una delle aldeidi più rappresentative della perossidazione lipidica) nel prodotto meno tossico 1,4-

didrossi-nonene. Risulta pertanto preferibile una "inibizione differenziale" di ALR2 a seconda del substrato su cui agisce tramite ARDIs (aldose reductase differential inhibitors).



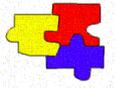


Il sorbitolo presente in eccesso nelle cellule e nella matrice extracellulare (MEC) può andare incontro a glicazione producendo AGEs.

A livello cellulare le conseguenze sono un accumulo di sorbitolo, accompagnato da stress osmotico, ed un'eccessiva sua ossidazione in fruttosio (ad opera dell'enzima sorbitolo-deidrogenasi SDH) NAD-dipendente), che risulta essere un agente glicante 10 volte più potente del glucosio. Oltre che a livello di proteine endocellulari (ad es. emoglobina HB) e circolanti nel plasma (es. albumina), a livello della matrice extracellulare (MEC), il sorbitolo può glicare atomi di azoto su proteine come ad es. il collagene, portando anche in questo caso ad AGEs.

Esistono diverse *glicotossine esogene* (fonti di AGEs esogene). Come già detto, l'origine degli AGEs è sia di natura endogena sia esogena. Tipico ad es. è il fumo di sigaretta le cui glicotossine vengono inalate negli alveoli e trasportate in circolo. Il 10-30% degli AGEs esogeni vengono assorbiti a livello intestinale e di essi solo 1/3 viene di norma escreto ma con l'avanzare dell'età sempre meno. Gli effetti di accumulo da alimentazione si registrano infatti soprattutto con l'invecchiamento e sono dipendenti anche dallo stile di vita e dalle modalità di cottura del cibo. La reazione di glicazione fu scoperta per la prima volta nel 1912 dal chimico Francese Louis Camille Maillard. La reazione di Maillard, che avviene ad alte temperature negli alimenti, è stata studiata soprattutto per i suoi aspetti organolettici positivi: ad es. i prodotti di glicazione sono responsabili di cambiamenti di colore (es. l'imbrunimento del pane durante la cottura) e dello sviluppo di aromi caratteristici in prodotti da forno, snack, derivati del latte, carne (pollo, maiale), pesce e uova (superfici dorate o abbrustolite di cibi fritti o grigliati). La velocità di reazione è proporzionale alla temperatura; accelera notevolmente queste (o a temperature superiori a 120° C (o a temperature inferiori ma con tempi più lunghi).

L'utilizzo di prodotti alimentari industriali può facilmente portare a un'introduzione eccessiva che consumiamo più AGEs: gli alimenti spesso subiscono eccessive trasformazioni tecnologiche in grado di produrre AGEs (ad es. nella pasta alimentare secca sono presenti gli AGE da quando è stato introdotto il metodo d'essiccazione ad alta temperatura HT e ad altissima temperatura VHT) nonché aggiunte di AGEs artificiali utilizzati come additivi alimentari (esaltatori di sapore e coloranti). La legge italiana a oggi prevede solo delle limitazioni per la furosina (uno dei prodotti della prima fase della reazione di Maillard) e solo per latte crudo e pastorizzato (8,6 mg di furosina/100 g di proteine) e per i formaggi freschi a pasta filata (12 mg/100 g di proteine). Pertanto i cibi particolarmente imbruniti, caramellati e con aggiunta di



AGEs preformati come additivi alimentari possono contenere altissime concentrazioni di AGEs totali (es. ciambelle, carne alla griglia, bevande tipo cola).

I metodi di cottura in umido, al vapore e la bollitura contribuiscono a una minore produzione di composti glicati. Es. il manzo cotto alla griglia contiene circa 5.963 kU/100 g mentre se cotto in umido o lessato 2.230 kU/100 g (quasi tre volte meno).

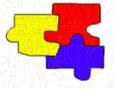
Mediamente la popolazione media introduce 15.000-20.000 kU/die di AGEs. Un aumento del consumo di frutta e verdure crude può portare fino a un dimezzamento di tale apporto. E' possibile addirittura dimezzare l'apporto totale. Le categorie di alimenti naturalmente più povere di prodotti finali di glicazione sono difatti: frutta fresca, granaglie, legumi, verdure e ortaggi.

Questi alimenti contribuiscono a ridurre l'impatto degli AGEs grazie alle loro proprietà antiossidanti, alcalinizzanti e ai principi nutritivi contenuti (es. acidi fenolici).

Relativamente alle problematiche derivanti, va sottolineato che la formazione di AGEs rappresenta un normale fenomeno fisiologico del nostro metabolismo, essi pertanto diventano potenzialmente patogeni solo se i loro livelli nei tessuti e nei liquidi organici raggiungono livelli eccessivamente alti (esiste uno strumento a infrarossi, Age reader, in grado di misurare lo stato di glicazione delle proteine organiche).

Queste proteine "iper-glicate" in eccesso non vengono distrutte dal proteasoma, ossia dal complesso multiproteico presente in tutte le cellule col compito di degradare i polipeptidi, ma si accumulano con una struttura e funzione alterata, possono quindi restare a lungo nell'organismo provocando svariati danni. Gli effetti patologici di AGE sono legati alla loro capacità di promuovere lo stress ossidativo e infiammazione legandosi con i recettori della superficie cellulare o tramite reticolazione con proteine del corpo, alterando la loro struttura e funzione. Pertanto si ritiene che gli AGEs siano causa di patologie (fra cui molte patologie croniche) nell'organismo umano, con effetto mediato dai RAGEs (receptor for advanced glycation endproducts) e dalle conseguenti risposte infiammatorie indotte. In sostanza, gli AGEs promuovono sostanze proinfiammatorie e radicali liberi, sostanze altamente ossidanti come ad esempio il perossido di idrogeno, che quindi aumentano lo stress ossidativo.

La formazione di questi prodotti metabolici è accelerata in caso di iperglicemia, iperlipidemia, stress ossidativo e predisposizioni genetiche. In presenza di agenti ossidanti, gli AGEs innescano la trascrizione di geni pro-sclerotici e di collagene, interferiscono inoltre nel bilancio ossido-riduttivo con stimolo macrofagico alla sintesi di radicali liberi e di molecole a essi strettamente correlate (IL-1 β e TNF).



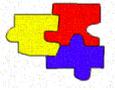
Cellule più longeve (es. neuroni, alcuni tipi di cellule cerebrali) oltre a proteine a lunga durata (come quelle di cristallino e cornea) e lo stesso DNA, nel tempo possono così progressivamente accumulare danni sostanziali. Sembrerebbero ad alto rischio anche le cellule della retina degli occhi e le cellule beta del pancreas (produttrici dell'insulina).

Di seguito alcuni esempi di patologie nella cui eziopatogenesi sembrano implicati gli AGEs.

- *Insufficienza renale*: il pool di AGEs presente dipende anche dai sistemi di disintossicazione e dalla capacità di escrezione renale. La presenza di dicarbonil metilgliossale (MGO), sottoprodotto altamente reattivo della glicolisi, aumenta in caso di alti livelli di glucosio nel sangue. Tuttavia un accumulo di MGO può verificarsi anche come conseguenza dell'azione inefficace della sua principale via di disintossicazione, il sistema della gliossalasi composto dagli enzimi glioxalasi 1 e 2 (Glo-1/2 di cui la gliossalasi 1 Glo1 è l'enzima limitante la velocità). Alterazioni funzionali di questi enzimi (ad es. per glicazione) determinano quindi un accumulo per diminuita escrezione di MGO e dei suoi prodotti finali glicati avanzati (AGEs). Una riduzione fisiologica della trascrizione e dell'attività di Glo1 si verifica anche con l'invecchiamento. N.B.: il miele di Manuka presenta una potente azione antibiotica ma è ricco di MGO. La ricerca sta puntando su induttori di Glo1 (es. il fenolo non flavonoide transveratrolo ed esperetina, aglicone del flavonoide esperidina) e di altri “demolitori” di AGEs o “deglicanti”. L'insufficienza renale determina una maggior difficoltà di eliminazione degli AGEs (la presenza delle glicotossine è inversamente proporzionale alla funzionalità renale) con conseguente peggioramento del quadro clinico che si trovi così intrappolato in un circolo vizioso.

- *Diabete*: abbiamo visto che la glicazione si verifica soprattutto nei tessuti insulino-indipendenti come i globuli rossi, il tessuto nervoso periferico, gli occhi, i reni e le cellule endoteliali in genere, pertanto le glicotossine, nei diabetici, sono determinanti per lo sviluppo della retinopatia, nefropatia, neuropatia, insufficienza renale, malattie cardiovascolari, ritardo di guarigione delle ferite, piede diabetico.

L'emoglobina glicata è un tipico prodotto di glicazione. I globuli rossi hanno una durata di vita di 120 giorni e pertanto sono facilmente utilizzabili per la misurazione dell'emoglobina glicata. La misurazione di HbA1c, la forma predominante di emoglobina sottoposta a glicazione, consente di monitorare nel medio termine le complicazioni del diabete mellito tipo 2 nel sangue.



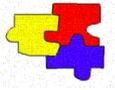
L'emoglobina glicata è in tal senso il prodotto più conosciuto come indicatore di livelli elevati di glicemia protratti nel tempo.

- *Problematiche oculari*: oltre alla retinopatia diabetica, altre alterazioni oculari, soprattutto legate all'età, come la cataratta e la degenerazione maculare, sono strettamente dipendenti dagli AGEs e dal loro legame con gli specifici recettori presenti sulla retina.

- *Problematiche cardiovascolari*: l'accumulo di AGEs può condizionare la funzione cardiovascolare e aumentare il rischio d'infarto. Le glicotossine infatti riducono l'uptake delle lipoproteine a bassa densità (LDL) da parte dei recettori cellulari. Esse vengono così metabolizzate in minor quantità e rimangono di più in circolo comportando in primo luogo ipercolesterolemia. Le LDL glicosilate inoltre si legano con maggior facilità alle cellule endoteliali determinando alterazione struttura vasale e la formazione di placche aterosclerotiche con conseguente aumento del rischio di eventi trombotici e ictus. Le LDL glicate depositate possono infine creare cross-link con altre proteine (es. albumina) alterandone la funzione. Oltre all'endotelio, fibrinogeno e collagene possono subire alterazione anomale concomitanti. In particolare il danno causato dalla glicazione provoca un irrigidimento del collagene nelle pareti dei vasi sanguigni portando come conseguenza a ipertensione arteriosa. Un AGE caratteristico, carbossimetil-lisina (CML), viene considerato un biomarcatore della quantità di AGEs presenti (derivanti da varie pathways) e, in particolare, predittore di mortalità cardiovascolare nelle donne.

- *Disturbi cognitivi*: esiste uno stretto rapporto tra AGEs e neuroinfiammazione. Elevati livelli di AGEs nel tessuto cerebrale promuovono anche qui processi infiammatori e ossidativi, in grado di causare deterioramento cognitivo per alterazione dei neurocircuiti.

- *Osteoporosi*: studi scientifici hanno dimostrato che i prodotti finali della glicazione avanzata sono implicati nella perdita del tessuto osseo in quanto riducono il numero degli osteoblasti. In condizioni di iperglicemia: sia gli osteoblasti sia gli osteoclasti risultano influenzati. Questi dati suggeriscono che l'iperglicemia di per sé può causare un cambiamento delle proprietà biomeccaniche. Il collagene, composto proteico maggiormente rappresentata nell'organismo umano (e nei mammiferi in genere), risulta il più sottoposto a rischio di glicazione. Una volta

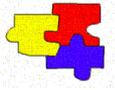


glicato il collagene presenta maggiore rigidità strutturale e quindi ridotta resistenza agli sforzi meccanici in flessione (sforzi di taglio). Il collagene glicato interagisce con le cellule ossee diminuendone il turnover e ostacolando quindi il rimaneggiamento osseo. Patologie concomitanti come l'aterosclerosi possono influire sull'apporto di sangue alle ossa aumentando il rischio di frattura da stress per carico meccanico oltre che di natura traumatica (es. cadute). Alti livelli sierici dell'AGE pentosidina, dovuti a diminuzione dei relativi esRAGE (receptor for advanced glycation end products), risultano correlati a fenomeni di invecchiamento come la rigidità dei tessuti e, a seguito del deterioramento del collagene, al rischio di fratture. La pentosidina potrebbe quindi essere considerata come biomarcatore della fragilità ossea e fattore predittivo indipendente di fratture vertebrali nelle donne in post menopausa. E' quanto emerso da uno studio presentato in occasione del European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO). L'estratto di foglie di melissa (*Melissa officinalis*), grazie in particolare al suo importante componente attivo acido rosmarinico (un polifenolo tipico delle Lamiaceae), si è dimostrato un "demolitore" della pentosidina possedendo così ad es. il potenziale per indurre benefici relativamente al danno tissutale associato alla glicazione nei vasi sanguigni e nella pelle di adulti sani.

- *Invecchiamento cutaneo*: in soggetti sani la glicazione del collagene cutaneo avviene in modo proporzionato all'età: inizia intorno ai 20 anni e si accumula con tasso annuo del 3-4% raggiungendo una quota del 30-50% a 80 anni. Elevati livelli di AGEs accelerano il processo di invecchiamento della pelle alterandone elasticità tono e turnover, determinando la formazione di rughe.

- *Sarcopenia*: indica una graduale sostituzione della massa muscolare (in particolare delle fibre muscolari bianche tipo 2 ossia ad alta velocità di contrazione) con cellule adipose nel corso del processo di invecchiamento. Gli AGE aumentando lo stress ossidativo e l'infiammazione favoriscono la precoce insorgenza della sarcopenia (perdita di massa muscolare, insieme a fattori ormonali, problemi di vascolarizzazione e carenza di attività fisica), la glicazione contribuisce all'insorgere di debolezza e decadimento con l'avanzare dell'età.

- *Lipodistrofia*: rappresenta una manifestazione clinica caratterizzata da un'anormale/degenerativa condizione degli adipociti e conseguente disarmonica redistribuzione



del tessuto adiposo (alcune zone del corpo, es. le guance, sono in difetto e altre, es. zona posteriore del collo, in eccesso). La glicazione nel tessuto adiposo ne favorisce l'insorgenza. Ciò comporta anche: maggiore permeabilità dell'ambiente extracellulare con conseguente aumento di processi infiammatori, incremento dell'insulino-resistenza, possibile accumulo di grasso in organi e tessuti quali fegato (steatosi epatica) e muscoli, aumento di acidi grassi liberi nella circolazione.

- *Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)*: è documentato che donne con la sindrome dell'ovaio policistico presentano elevati livelli di AGEs nel sangue e pertanto presentano un maggiore rischio di contrarre altre malattie ad essi correlate come quelle cardiovascolari.

Va infine tenuto in considerazione che la cottura ad alte temperature e tempi prolungati può portare a produzione di acrilamide e altre sostanze potenzialmente cancerogene. Sempre gli AGEs possono inoltre contribuire allo squilibrio del microbiota intestinale con tutte le relative conseguenze fra cui, come recenti studi dimostrano, allergie alimentari.

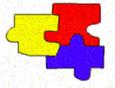
Un *esempio di preparazione* Vitamino-Fitoterapica in caso di soggetto borderline può essere rappresentato da:

Carnosina (dipeptide che funge da scudo antiglicante), Bardana (ottimo drenante depurativo), Salacia (rientra in un gruppo di piante contenenti saponine triterpeniche, già descritte, molto importanti in quanto attivatori del fattore di trascrizione intracellulare PPAR gamma che favorisce reazioni fondamentali per modulare i livelli di glicemia), Melissa (per la presenza di acido rosmarinico, fenolo con effetto inibitorio su pentosidina), Vit. B6 (grazie al suo meccanismo di competizione con zuccheri riducenti), Vit. B1 (che riduce la glicazione intracellulare).

Squilibri ormonali

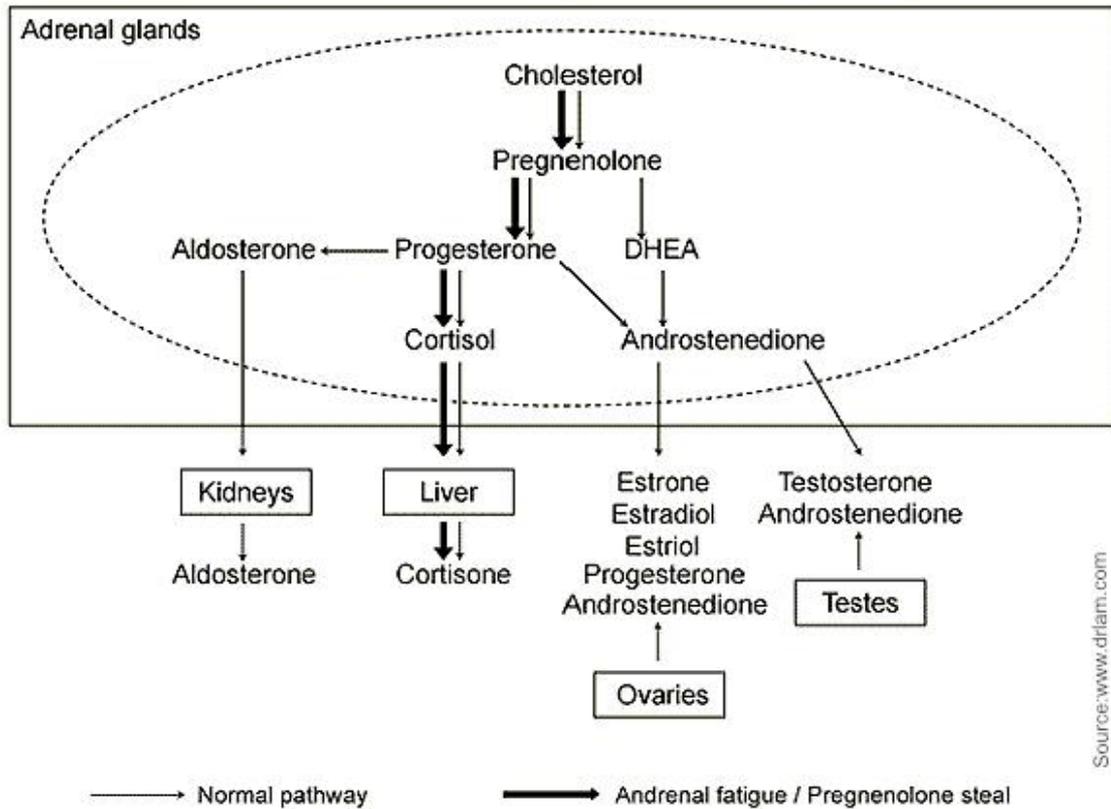
DEHA e Cortisolo

Il Deidroepiandrosterone (DEHA) e il cortisolo sono due importanti ormoni, fra loro antagonisti, prodotti nei mitocondri delle cellule delle ghiandole surrenali (situate appena sopra i reni) a partire dal colesterolo; tutti gli ormoni steroidei del nostro organismo vengono

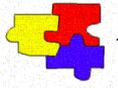


prodotti a partire dal colesterolo. Il cortisolo, prodotto dalla fascicolare dei surreni, risponde allo stress. Il DHEA, prodotto dalla reticolare dei surreni, è un precursore di ormoni androgeni ed estrogeni.

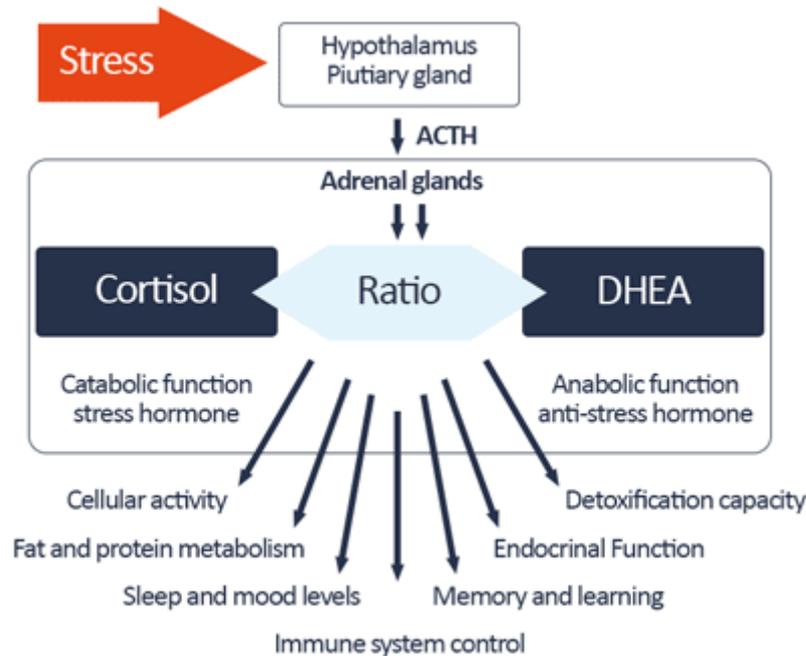
Steroid Hormone Synthesis Pathways



Lo *stress* è il risultato qualsiasi tipo di "pressione" fisica, chimica o mentale/emotiva. Tale reazione fisiologica inizia producendo ACTH (ormone adrenocorticotropo) nella ghiandola pituitaria che attiva la secrezione di altri marcatori di stress, come il cortisolo o il DHEA, nelle ghiandole surrenali. Il loro ruolo è quello di gestire il flusso di ormoni legati allo stress e regolare varie funzioni del corpo come il controllo del sistema immunitario, i livelli di sonno e umore, il metabolismo dei grassi e delle proteine ecc. Maggiore è il livello continuo di stress surrenalico, più basso è l'ormone concentrazione. Il cortisolo aiuta a valutare la risposta allo stress e generalmente ha un effetto catabolico, mentre la controparte DHEA è un ormone antistress (determina l'adattamento allo stress) e anabolico. Studi scientifici inoltre hanno dimostrato che il DHEA produce un "senso di benessere" generale (ormone della giovinezza). Il cortisolo è un ormone "pivotale" (molto versatile), regola pressione, antinfiammatorio (come il cortisone inibisce la fosfolipasi A2 che

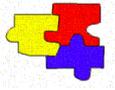


scinde l'acido arachidonico producendo prostaglandine pro-infiammatorie), produce glucosio (in quanto glucocorticoide).



In stato di stress organismo va verso condizione catabolica e quindi peggiorano i processi di invecchiamento. Lo squilibrio surrenalico può essere un fattore in molte condizioni cliniche correlate a stress e vecchiaia, tra cui fibromialgia, ipotiroidismo, sindrome da affaticamento cronico, depressione. Livelli estremamente bassi di DHEA sono stati riscontrati anche in pazienti con arteriosclerosi, ipertensione, scarsa memoria e capacità di concentrazione, sovrappeso e disturbi del metabolismo lipidico, elevati livelli di colesterolo, morbo di Alzheimer e sclerosi multipla.

La produzione di DHEA cala drasticamente dopo i 40 anni. Nella donna ciò comporta una graduale diminuzione nella produzione di estrogeni e di conseguenza l'inizio della menopausa. Le *saponine steroidee* possono (se somministrate nelle giuste dosi e formati) contrastare i segni di carenza di DHEA stimolandone la produzione endogena. Gli estratti vegetali di *Dioscorea Villosa* (diosgenina) e *Tribulus terrestris* (protodioscina) svolgono a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene un'azione "DHEA like"; i definiscono piante fitoestrogeniche e le relative saponine "ormoni bioidentici".



Testosterone

Il testosterone è un metabolita del DHEA (secreto da saliva, ed è lì che si misura, viene trasmesso alla donna col bacio), è un ormone androgeno ma importante anche per la donna.

L'*aromatasi* è un sistema enzimatico, appartenente alla famiglia dei citocromo P450 catalizza, tramite aromatizzazione (in senso chimico) la conversione degli androgeni (ormoni sessuali tipicamente maschili) in estrogeni (caratteristici dell'organismo femminile): si forma estrone da androstenedione e estradiolo da testosterone. Interferenti endocrini presenti nell'ambiente, eccesso di produzione di cortisolo e insulina, eccesso di consumo di alcool, cibi raffinati ecc.) possono comportare un'iperpressione di aromatasi inducendo il processo di "femminizzazione".

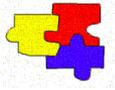
Indicativamente dopo i 50 anni il testosterone nel maschio si riduce del 1% ogni anno che porta a una ridotta disponibilità nell'organismo del testosterone totale e soprattutto della quota libera che rappresenta proprio la forma attiva dell'ormone; la diminuzione dei livelli di testosterone si ripercuote in primo luogo sulla funzionalità del tessuto erettile. Sempre nell'uomo l'attività dell'aromatasi aumenta con l'età. Eccesso di estrogeni nell'uomo è causa di rischio di: prostatite, ipertrofia prostatica, ginecomastia. diminuzione di vitalità e conta degli spermatozoi, aumento di peso.

Nella donna sono molte le condizioni cliniche e sub cliniche di "estrogenodominanza", cioè di produzione eccessiva di estrogeni e/o di bassa produzione di progesterone, sia in periodo perimenopausale sia durante la normale vita fertile: problemi del fegato, cicli anaovulatori, policistici ovarica, microfollicolosi ovarica ecc. L'obesità ginoide può essere dovuta a dominanza estrogena.

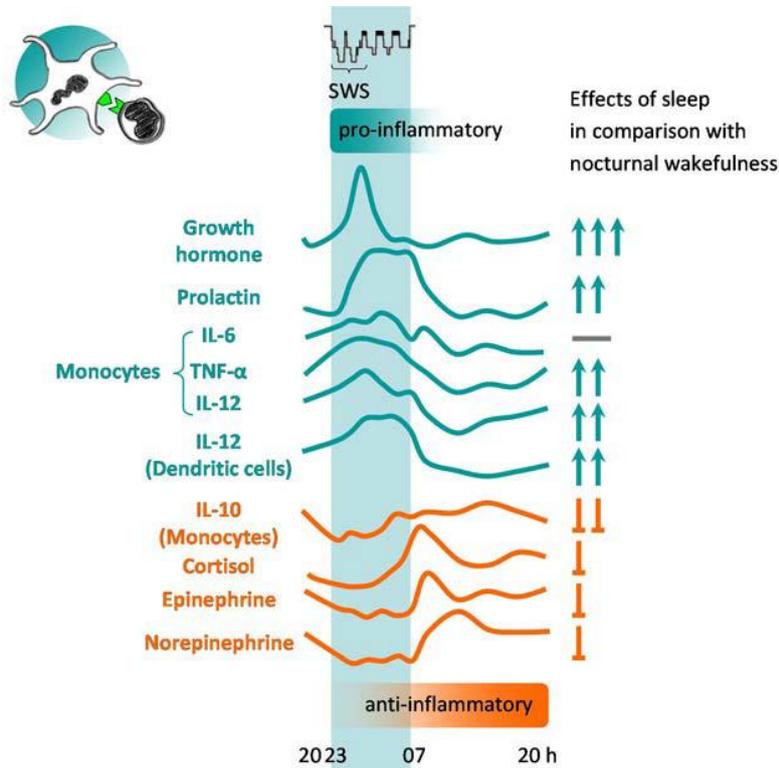
Si può modulare in senso inibitorio l'enzima aromatasi, oltre che con i farmaci, con lo stile di vita (riducendo stress, caffeina, alcol, zuccheri raffinati ecc.) e introducendo alcune piante e loro principi attivi: epilobio (foglia), curcuma e salsapariglia (astaxantina), tribulus (saponine steroidee, protodioscina), maca (betasitosterolo), ginseng (ginsenoidi), muira-puama (aminoacidi, acidi grassi polinsaturi, steroidi).

GH

La mattina è massima la produzione di cortisolo mentre la sera lascia naturalmente il posto a ormoni serali (serotonina, melatonina, GH). Se al mattino non vi è sufficiente quantità di cortisolo in circolo non parte l'energia. Segni di carenza di cortisolo possono essere: cattivo

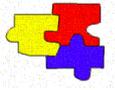


umore, irritabilità, senso di testa vuota, pressione bassa, fatica simil-influenzale, infiammazioni-febbre, ipoglicemia, desiderio di cibi dolci e/o salati, ipoglicemia.



La liquirizia, pianta adattogena, mima cortisolo per eccellenza (per aumentare la pressione occorre mangiarne ca. 20g). Il suo principio attivo primario è la saponina triterpenica glicirizzina che all'interno del corpo agisce inibendo gli enzimi responsabili della degradazione del cortisolo endogeno, permettendogli così di operare più a lungo sulle infiammazioni sedandole (ottima se impiegata nelle affezioni dell'apparato digerente).

Quando in eccesso il cortisolo oltre degli ormoni sessuali è antagonista del GH e favorisce accumulo di tessuto adiposo viscerale. Il GH (Growth Hormone), conosciuto anche come ormone della crescita, somatotropina od ormone somatotropo (STH), è un peptide prodotto dalla ghiandola pituitaria (ipofisi). Durante l'adolescenza i livelli plasmatici di GH aumentano notevolmente, stimolando la crescita staturale, aumentando la ritenzione di azoto e favorendo l'ossidazione delle scorte lipidiche. Tutti questi effetti sono mediati dal IGF-1 (somatomedina o fattore di crescita insulina simile), un potente ormone anabolico prodotto dal fegato in risposta alla somatotropina. Superato questo periodo della vita, i livelli di GH diminuiscono ma l'ormone continua comunque a essere prodotto. Anche in età adulta il GH svolge infatti un'importante azione regolatrice su vari processi metabolici. Nell'uomo i valori plasmatici di GH variano da



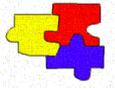
1 a 5 ng/ml, con picchi anche di 10 ng/ml sotto stress o dopo un superallenamento. La secrezione è pulsatile con picchi più frequenti e più ampi nelle prime ore di sonno notturno. Un deficit di GH nel bambino compromette la crescita corporea (nanismo ipofisario) e lo sviluppo di genitali e tratti somatici; contemporaneamente aumentano anche gli accumuli adiposi nella regione addominale. Se la carenza di ormone della crescita colpisce l'adulto si assiste invece a una riduzione della massa muscolare e a un contemporaneo aumento di quella adiposa, alla comparsa di alterazioni metaboliche, a una aumentata fragilità ossea e a una ridotta tolleranza dell'esercizio fisico, palpebre cadenti, guance molli (segno caratteristico), labbra fini, rughe larghe e profonde (segno caratteristico), dita affusolate, muscoli delle mani sottili, con atrofia e ipotono del muscolo del palmo, pelle abbondante sul dorso, linee longitudinali delle unghie, sviluppo delle caratteristiche sessuali insufficiente, ventre grosso, pendente, cuscinetti di grasso sopra le ginocchia, piedi piatti, con atrofia muscolare della pianta, mancanza di pace interiore, ansia cronica immotivata, tendenza alla depressione (cinismo in caso di eccesso di GH), mancanza di autocontrollo, con reazioni emotive eccessive, tendenza a drammatizzare, crisi di ansia e attacchi di panico, sensazione di inadeguatezza, tendenza all'isolamento, stanchezza rilevante e permanente, sonno leggero o poco profondo, eccessivo bisogno di dormire (nove ore o più) e incapacità di stare sveglia fino a tardi, stato di stanchezza permanente, nell'uomo disfunzione erettile, tendenza a invecchiare velocemente (segno caratteristico), decadimento fisico profondo, osteoporosi.

Per far fronte ai sintomi dovuti a carenza dell'ormone della crescita risulta utile l'integrazione di sostanze vegetali ad azione stimolante il GH come l'avena e il fieno greco. Inoltre l'esercizio fisico rappresenta un potente stimolo per la secrezione del GH.

Ippocrate: "Se fossimo in grado di fornire a ciascuno la giusta dose di nutrimento e di esercizio fisico né in eccesso né in difetto, avremmo trovato la strada della salute".

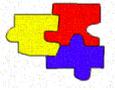
Intossicazione

Dal punto di vista biologico dovremmo vivere fino a ca. 120 anni. Cibi devitalizzati, additivi chimici (ne introduciamo nell'organismo mediamente 12kg/anno), dipendenza da eccitotossine (alcol, fumo, caffè, droghe, farmaci chimici, additivi alimentari, microrganismi patogeni,



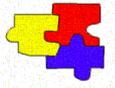
disidratazione, ossigeno insufficiente (presente nell'aria delle grandi città per il 16% invece che 40-50%) accorciano inesorabilmente la nostra vita.

Acidosi, infiammazione cronica e stress ossidativo rappresentano i nemici più subdoli e pericolosi per la nostra salute. Queste condizioni possono instaurarsi quando il sistema di detossificazione risulta insufficiente o inadeguato alla situazione in corso. Un eccesso di presenza di acidi nel nostro organismo insieme alla ridotta neutralizzazione di essi (per carenza di minerali e sostanze alcaline) determina uno stato di *acidosi* dell'organismo in cui è costretto ad adottare delle soluzioni alternative: conversione di acidi liquidi in solidi (colesterolo, grasso, acido urico, urati, solfati, fosfati, calcoli renali, calcoli biliari ecc.) e loro deposito nel tessuto connettivo, stazione di passaggio tra gli umori (sangue, linfa) e le cellule. Il tessuto connettivo, la MEC, è soprattutto il campo di battaglia tra il sistema difensivo del corpo e gli stressor ed è la sede del principale meccanismo biologico di difesa che l'organismo mette in atto contro le infezioni e le trasformazioni tumorali delle nostre cellule, prima di lasciarsi invadere: l'infiammazione e la febbre, L' "intasamento" del connettivo è pertanto alla base della degenerazione corporea. A questo punto vi è il rischio che si instaurarsi un'*infiammazione cronica*. Interviene infatti il sistema immunitario (mobilitazione di macrofagi, granulociti neutrofili, linfociti T e B) che cerca di ripulire il tessuto connettivo da questi scarti, rilasciando però sostanze pro-infiammatorie (istamina, serotonina, prostaglandine, leucotrieni, fattore attivante le piastrine PAF) e radicali liberi. Se questa azione del sistema immunitario è inizialmente un meraviglioso meccanismo di difesa e di detossificazione, a lungo andare esso può diventare nocivo per l'organismo, soprattutto se l'infiammazione viene repressa con antinfiammatori chimici; sopprimere sistematicamente le infiammazioni con antinfiammatori determina un accumulo sempre maggiore di tossine nel connettivo, con alterazione della produzione di proteine e quindi formazione di proteine "anomale o selvagge" (in quanto formate non solo da materiale proprio "self" ma anche da "pezzi" estranei "non self") che non essendo più riconosciute dal sistema Immunitario vengono da esso attaccate col rischio che così si inneschino patologie autoimmuni. Inoltre il rilascio di sostanze infiammatorie e ancor più quello delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) creano danni al tessuto sano con possibili processi di degenerazione cellulare e neoplastica. Tali sostanze sono infatti in grado di aggredire il DNA e tutti i sistemi vitali cellulari compresa la membrana cellulare: la cellula degenera e muore. In particolare è stato dimostrato che la dannosa attività dei radicali liberi è da individuare nella facilità con la quale questi reagiscono con gli acidi grassi insaturi (lipoperossidazione o degenerazione grassa); un processo chimico molto dannoso legato direttamente all'aumento del



rischio arteriosclerotico e all'invecchiamento. Lo *stress ossidativo* è quindi potenzialmente deleterio per il nostro organismo il quale per difendersi da ciò ha a disposizione dei sistemi enzimatici antiossidanti quali: superossidodismutasi (SOD), catalasi, glutatione perossidasi. Purtroppo questi sistemi seppur molto efficaci ed efficienti non sono in grado di contrastare l'eccessivo aumento di radicali liberi dovuto a: inquinamento ambientale, radiazioni elettromagnetiche (elettrosmog), carenze nutrizionali, stress, traumi psichici e fisici. acidosi, stati Infiammatori; intensa attività sportiva ecc.

Secondo il Dr. Hans-Heinrich Reckeweg, padre della *Omotossicologia* o Omeopatia antiomotossica (etimologicamente studio dei fattori tossici per l'uomo), troppe tossine frenano il processo di autoguarigione del corpo e identifica nelle "omotossine" la causa cui ricondurre eziologicamente tutte le malattie. Per Reckeweg la malattia è da interpretare come la risultante che scaturisce dall' "interreazione" tra noxa patogena, fattori ambientali e soprattutto reattività: "le malattie sono l'espressione della lotta dell'organismo contro le tossine, al fine di neutralizzarle ed espellerle; ovvero sono l'espressione della lotta che l'organismo compie naturalmente per compensare i danni provocati irreversibilmente dalle tossine". Il Dr. Hans-Heinrich Reckeweg osservò e descrisse un fenomeno di grande interesse: la vicariazione, cioè lo spostamento della malattia da un tessuto all'altro, da un organo all'altro. La vicariazione può avere una prognosi positiva (in questo caso è detta "regressiva" e corrisponde al processo di guarigione naturale) o viceversa negativa (in questo caso è detta "progressiva" e coincide per esempio con il processo di cronicizzazione). Ebbene, con la terapia omotossicologica si nota la cosiddetta "vicariazione regressiva", cioè lo spostamento della malattia da organi più nobili e profondi verso organi o sistemi deputati all'escrezione delle tossine. La grande capacità di sistematizzazione portò il Dr. Reckeweg a concepire un quadro sinottico, la Tavola delle Omotossicosi, fondendo in esso il patrimonio diagnostico dell'Omeopatia, i fondamenti dell'Embriologia, le moderne acquisizioni di semeiotica medica e di fisiopatologia. In base alla Tavola delle Omotossicosi, a seconda dell'entità dell'aggressione e dell'integrità del sistema difensivo autologo (appartenente allo stesso organismo), che Reckeweg definisce "Sistema della Grande Difesa", l'organismo manifesta quadri clinici differenti che si possono agevolmente classificare in 6 fasi.



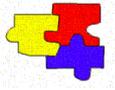
FASI UMORALI		FASI MATRICE		FASI CELLULARI	
FASE DI ESCREZIONE	FASE DI INFIAMMAZIONE	FASE DI DEPOSITO	FASE DI IMPREGNAZIONE	FASE DI DEGENERAZIONE	FASE DI DEDIFFERENZIAZIONE
	IPERFUNZIONE (INFIAMMAZIONE ACUTA)	SOFFERENZA DELLA FUNZIONE (INFIAMMAZIONE CRONICA IPERTROFIA-IPERPLASIA)	DANNI ANATOMO-PATOLOGICI EVIDENTI (clinici o di laboratorio)	PERDITA DELLA FUNZIONE (evoluzione della fibrosi verso la sclerosi)	PERDITA DEL CONTROLLO
	COLANGITE EPATITE	COLELITIASI CALCOLOSI BILIARE	STEATOSI EPATICA	CIRROSI EPATICA	CARCINOMA EPATICO
	GASTRITE ACIDA	GASTRITE IPERPLASTICA	GASTRITE ATROFICA	ULCERA PEPTICA	CARCINOMA GASTRICO
	TONSILLITE CATARRALE	TONSILLITE MUCO-PURULENTA		TONSILLITE ULCERO-NECROTICA	
	ATTACCO DI PANICO	NEVROSI	PSICOSI	SCHIZOFRENIA	

Con il termine *fibrosi* in medicina si intende un aumento del tessuto connettivo-fibroso in un organo, o in una porzione di esso, senza alcun riferimento al comportamento del parenchima. La *cirrosi* invece indica un aumento della componente connettivale-fibrosa in un organo o in una sua parte associato a una diminuzione del tessuto parenchimale e a tentativi di questo stesso tessuto di rigenerarsi. La *sclerosi* rappresenta lo stato degenerativo finale in cui vi è un processo di indurimento di un organo o di una sua parte considerevole dovuto all'aumento di "tessuto cicatriziale" (connettivo-fibroso) e alla regressione del normale tessuto parenchimale; a seconda delle cause, la regressione del parenchima può precedere l'aumento del tessuto connettivo-fibroso o viceversa (cioè l'aumento della componente connettivale-fibrosa può precedere la diminuzione del tessuto parenchimale normale).

Disintossicazione

Fasi epatiche

Il fegato svolge varie funzioni nella disintossicazione: filtra il sangue per eliminare le tossine di grandi dimensioni, sintetizza e secerne la bile che contiene colesterolo e altre tossine



liposolubili e per via enzimatica scompone le sostanze chimiche indesiderate (fase I e II epatica).

Una volta entrate nel nostro organismo le sostanze tossiche possono andare incontro a:

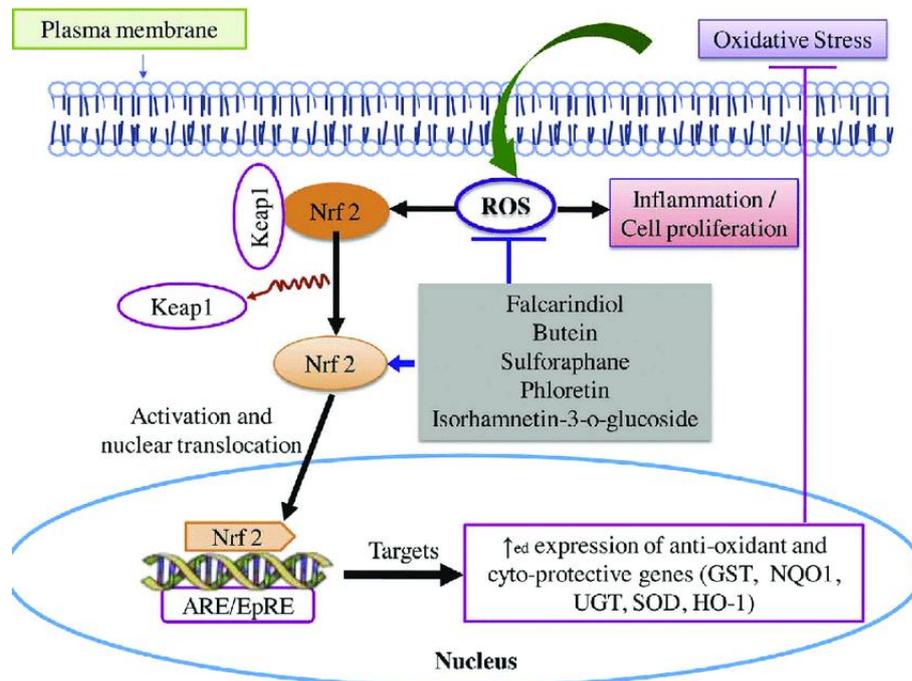
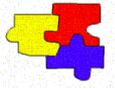
- 1) eliminazione diretta (se idrofile) tramite polmoni, pelle e reni
- 2) biotrasformazione nel fegato (fase I e II epatica) e poi eliminazione tramite:
 - sangue → reni → urine (per le idrosolubili)
 - bile → intestino → feci (se liposolubili);
- 3) accumulo nel tessuto adiposo e in altri tessuti a lento metabolismo (quando smaltite in quantità insufficiente).

Il fegato, oltre alle tossine di origine esogena, elimina sostanze organiche che devono essere eliminate come ormoni (estrogeni, cortisolo, ormoni tiroidei ecc.) o neurotrasmettitori (adrenalina, noradrenalina) i quali, se eliminati in quantitativo inferiore al necessario, rimangono nel nostro corpo producendo alterazioni del sistema nervoso, endocrino e immunitario.

Qualunque sostanza tossica (esogena o endogena) viene metabolizzata dagli enzimi del citocromo P450 (*fase I epatica*) che li trasforma, per ossigenazione, in una molecola intermedia più polare e reattiva quindi più pericoloso ma anche, nella maggior parte dei casi, più idrosolubile e quindi più facilmente eliminabili dal corpo. Inoltre l'ossigeno aggiunto diventa un facile punto di aggancio per altri enzimi disintossicanti che così possono afferrare, modificare ulteriormente e distruggere queste molecole tossiche; la strategia di aggiungere ossigeno è quindi chimicamente astuta.

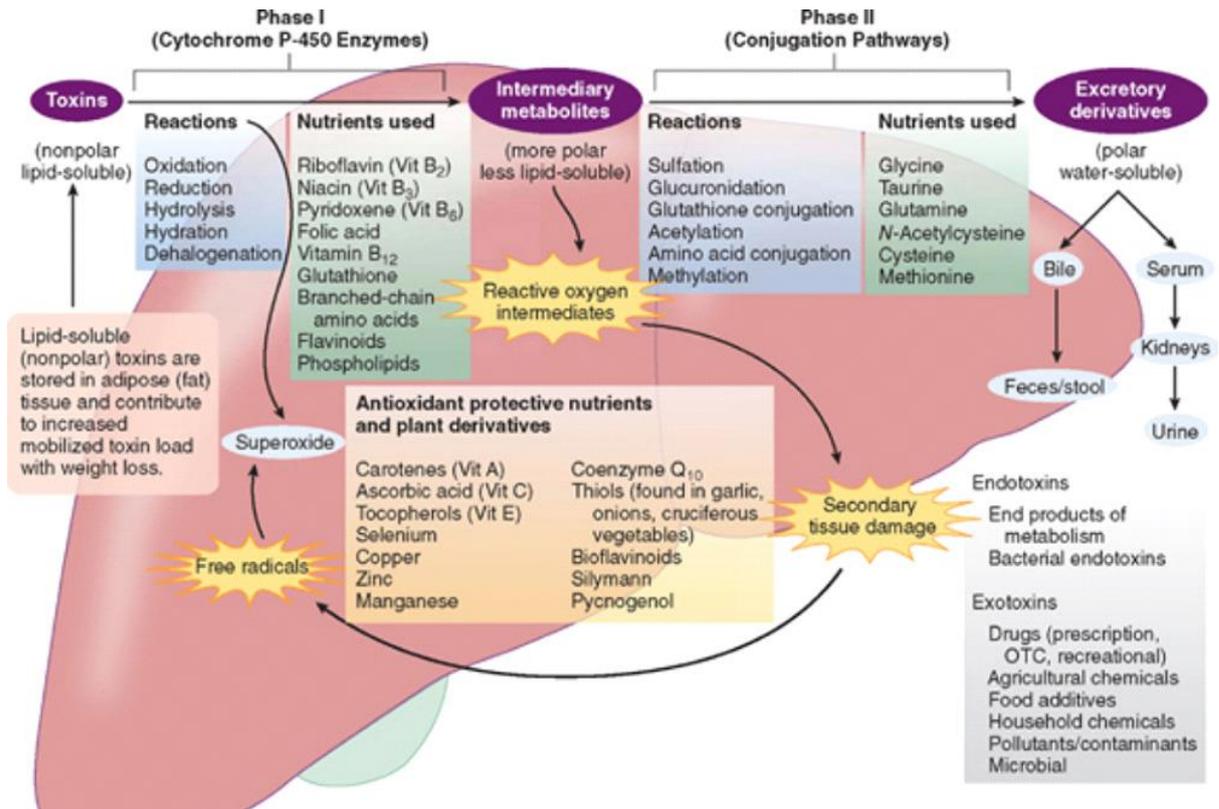
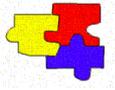
Nella *fase II*, tramite gli enzimi transferasi avvengono varie reazioni di coniugazione, in cui la sostanza da eliminare viene appunto coniugato a un gruppo di dimensioni steriche notevoli che la rende sempre più idrofila (elemento fondamentale per la neutralizzazione). Le reazioni di coniugazione sono denominate anche di inattivazione in quanto producono composti inattivi, salvo alcune eccezioni in cui invece aumentano la reattività degli stessi: ad esempio il metabolita glucuronico della morfina e l'acetoaminofene (Ac) o paracetamolo che con la coniugazione genera metaboliti potenzialmente tossici specialmente a livello epatico.

Questi enzimi di fase II epatica vanno indotti e la coniugazione necessita di uno stressor esogeno: es. i polifenoli. I polifenoli inducono, per via epigenetica, l'espressione dei geni codificanti per gli enzimi di fase II attraverso le vie intracellulari di attivazione degli ARE/EpRE (antioxidant/electrophile response element), determinando un rafforzamento delle difese antiossidanti endogene.



I polifenoli possono modificare la capacità di Keap1 di sequestrare l’Nrf2 oppure attivare le MAP chinasi (ERK, JNK e p38), probabilmente coinvolte nella stabilizzazione di Nrf2. Nrf2 potrebbe così traslocare nel nucleo e attivare i geni contenenti le sequenze ARE/EpRE nel promotore

Numerose ulteriori sostanze possono consentire a questi enzimi di fase II di funzionare al meglio ad es.: gli aminoacidi N Acetil cisteina, S adenosil metionina, la taurina, la glicina, la glutammina, le vitamine del gruppo B e alcune piante o sostanze vegetali in grado di stimolarne la sintesi e l’azione, come la silimarina, il sulforafano dei broccoli o lo xanthumolo del luppolo. Di fatto quindi, le biotrasformazioni epatiche I e II sono condizionate dalla presenza di vitamine, sali minerali, fitofarmaci (Vit C, E, Se, Coenzima Q10 ecc.).

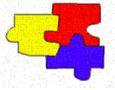


Una volta completata la fase II, le tossine disattivate sono pronte per essere definitivamente eliminate tramite il torrente sanguigno dirette al rene (e poi espulse con le urine) per quelle idrosolubili e attraverso la bile e poi l'intestino (e infine espulse con le feci) quelle liposolubili. E' questa la fase di drenaggio propriamente detta. Anche i processi depurativi, drenanti sono in realtà fenomeni epigenetici,

Drenaggio

Il drenaggio è una procedura fitoterapica primariamente volta all'allontanamento dall'organismo di tossine endogene ed esogene attraverso gli *emuntori principali*: fegato-intestino, reni, pelle. Un altro organo, che pur non essendo specificatamente emuntoriale, va considerato nelle procedure di drenaggio è il pancreas. Tale organo infatti spesso può entrare in uno stato congestizio o di sovraccarico e, al contrario del fegato non ha capacità cellulorigenerante.

Quando un sistema, apparato, organo, cellula o matrice extracellulare si trova a sopportare un carico di lavoro eccessivo rispetto alle proprie capacità funzionali o alla propria possibilità di eliminazione, entra in uno stato di *congestione*. Il terreno è reso fragile dal rallentamento del drenaggio e dall'accumulo di tossine; tossico è solo ciò che si accumula ossia che non viene



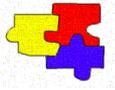
metabolizzato ed eliminato adeguatamente). La congestione e l'accumulo di scorie non è estranea al possibile instaurarsi di distonie e scompensi tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico. La congestione d'organo o d'apparato, l'accumulo di scorie può condizionare l'inizio, lo svolgimento e la prognosi del processo morboso.

Il drenaggio deve quindi realizzare l'alleggerimento del carico di lavoro di un comparto organico tramite l'attivazione di vie alternative compensative di eliminazione (di cui occorre verificarne la pervietà ad es. assenza di calcoli) e, in taluni casi, rafforzando la capacità di lavoro del comparto stesso. Il bilancio dello stato fisiologico degli emuntori determina le modalità di drenaggio, il quale può essere specifico, ossia agente su determinati organi, sistemi o apparati, o aspecifico (definito depurazione) che agisce su tutto l'organismo. Il drenaggio aspecifico trova la sua ragion d'essere nel fatto che numerose scorie endogene o esogene si accumulano negli spazi intercellulari (MEC) e soprattutto nel tessuto o meglio, come vedremo in seguito, sistema connettivo. In quanto sede di deposito, il sistema connettivo presenta una stretta connessione col sistema drenante: difatti uno dei più coinvolti nel drenaggio e per tale motivo tale procedura viene spesso indicata in accompagnamento ad altri rimedi antiinfiammatori e antireumatici.

Nell'ambito del drenaggio specifico, le piante possono essere differenziate in base al tropismo d'azione (maniera in cui si orienta l'effetto di un fitoterapico). Occorre evitare un ulteriore sovraccarico di un organo emuntorio già congestionato. Quest'ultimo andrà quindi sostenuto con rimedi rigeneranti e alleggerito dal carico di lavoro con drenanti indiretti a tropismo complementare.

I *gemmoderivati* fanno eccezione in quanto possono agire direttamente sull'organo congestionato grazie agli effetti blandi e, al tempo stesso, rigeneranti (trofici) che di norma possiedono. Il potere antiossidante, stimolante e trofico di molti rimedi fitoterapici rappresenta uno strumento prezioso per la terapia di fondo o di terreno inesistente nella medicina allopatrica. Il drenaggio è quindi, a tutti gli effetti, una tecnica terapeutica di eliminazione delle tossine in preparazione o accompagnamento del trattamento di fondo o di terreno. La durata del drenaggio è definita in maniera personalizzata (3-6 settimane).

Fra i gemmoderivati utilizzati più frequentemente troviamo: linfa di betulla, *betula pubescens* gemme (drenaggio generale), *vaccinium vitis idaea* (drenaggio intestinale), *fraxinus excelsior* (drenaggio renale), *juniperus communis* (drenaggio epato-renale e cutaneo), *rosmarinus officinalis* (drenaggio epato-renale).



Conclusione

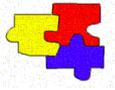
Vi era un tempo in cui il carisma e l'esperienza personale rappresentavano un valore aggiunto al lavoro dell'erborista e del fitoterapeuta. I nostri predecessori avevano chiara la consapevolezza della necessità di lavorare in base a prove di efficacia concretamente verificata sul campo. Oggi che tutto sembra ormai definitivamente affidato alle esigenti regole della medicina basata sulle evidenze, rileggere il lavoro di certe figure storiche ci aiuta a riflettere meglio non solo sugli strumenti del nostro lavoro, le piante medicinali, ma anche sul senso e sulla direzione del nostro operare: i rimedi devono essere strumenti e non i padroni del nostro operato. In un tempo in cui l'essere umano sembra essere ridotto a numeri, assoggettato a regole di mercato che ormai non risparmiano neanche il mondo della salute, riscoprire la centralità del paziente, nella sua individualità, vuol dire anche tornare ad apprezzare uno dei principali strumenti del processo di guarigione ossia il terapeuta, la sua capacità di analisi e di risposta, la sua perizia nel tessere quel decisivo e faticoso rapporto col paziente che da solo risulta già essere un'importante medicina (talvolta capace di risultati insperati). Dagli scritti di questi maestri va quindi ricavata un'idea della moderna e sapiente passione da trasfondere nello studio delle piante medicinali.

In circa 4 miliardi di anni vita su questo pianeta, gli esseri umani si sono evoluti quali aggregati di circa 6×10^{12} di quattro diversi tipi di cellule disperse all'interno di un elemento fluido: cellule nervose, specializzate nella conduzione, muscolari specializzate nella contrazione, epiteliali specializzate nella secrezione (enzimi, ormoni ecc.) e connettivali. Ciò che occorre considerare è che le cellule connettivali creano l'ambiente per tutti gli altri tipi di cellule costruendo sia l'impalcatura che le tiene assieme sia la rete di comunicazione fra esse. A partire dal livello microscopico un network globale composto da sottosistemi a sua integrati fra loro si espande funzionalmente e strutturalmente fino a coinvolgere l'intero nostro organismo e forse non solo. Oggi sappiamo che un vortice di tensegrità parte dal citoscheletro e giunge ai confini del nostro corpo ma forse si potrebbe cominciare a ipotizzare che esso possa aver inizio in sistemi ancor più nanoscopici ed espandersi infinitamente al di fuori del nostro organismo immergendosi nel *entanglement quantico*.

Non c'è dubbio che le piante medicinali con le loro proprietà drenanti, epigenetiche, adattogene ecc. possano svolgere un ruolo di primo piano nel mantenere e recuperare l'equilibrio di tutti e con tutti questi sistemi.

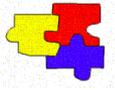
La ricerca ha certo ancora tanto, forse quasi tutto, da scoprire, la medicina resta un'arte e non una scienza esatta ma sicuramente essa va interpretata in una visione integrata, in cui più specialisti collaborano sinergicamente nella gestione delle varie sorgenti di influenza del grande network cellula-MEC-uomo-ambiente-universo.

“Ancella della medicina è anche la filosofia”, Paracelso



Bibliografia

- Ader R., “Psychoneuroimmunology”, *Academic press*, 1981
- Alberts B. et al, “Molecular Biology of the Cell”, *Garland Sciences Textbooks*, 2002
- Biagi C., “Master in Fitoterapia Applicata”, *Dispense*, Unicusano, Roma, 2019
- Bietolini S., “Master in Fitoterapia Applicata”, *Dispense*, Unicusano, Roma, 2019
- Bloom F.E., “Neurotransmitters: past, present and future directions”, in *FASEBJ*, 2 , 1988
- Boulet L.P., “Clinical Asthma Review”, in *PubMed*, May, 1999
- Bottaccioli F., “Psiconeuro Endocrino Immunologia”, *Red studio*, 2005
- Bottaccioli F., “Epigenetica e Psiconeuro Endocrino Immunologia”, *Edra*, 2014
- Brigo B., “Salute e benessere con le piante”, *Gribaudo*, 2009
- Bruni A., “Farmacognosia Generale e Applicata – I farmaci naturali”, *Piccin*, 1999
- Calviello F., “Master in Fitoterapia Applicata”, *Dispense*, Unicusano, Roma, 2019
- Campagna P., “Manuale ragionato di fitoterapia”, *Minerva Medica*. 2009
- Campagna P., “Gli oli essenziali oggi”, *Flora*, 2017
- Campisi C., “Il linfedema, aspetti attuali di diagnosi e terapia”, in *Flebologia Oggi*, Min. Medica Ed., 1: pp 27-41, 1997
- Capasso F., Grandolini G., Izzo A. A., “Fitoterapia – impiego razionale delle droghe vegetali”, *Springer*, 2006
- Capasso F., De Pasquale R., Grandolini G., “Farmacognosia - Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali”, *Springer*, 2011
- Di Felice M., “Master in Fitoterapia Applicata”, *Dispense*, Unicusano, Roma, 2019
- Fain J.M., Sheperd R.E., “Hormonal regulation of lipolysis”, in *Adv. Exper. Med. Biol.* 111, pp 43-79, 1979
- Field et al, ”Immune system maintenance requires a steady intake of all the necessary vitamins”, minerals, proteins, PUFA”, *Journal of Leukocyte Biology*, 71, 2002
- Firenzuoli F., “Fitoterapia – Guida all’uso clinic delle piante medicinali”, *Edra*, 2008
- Furth J.J., in *J of Gerontology*, 2001
- Galimberti D., Gidaro G. B., Calabrese V. et al, ”Nutrigenomica ed epigenetica – Dalla biologia alla clinica”, *Edra*, giugno 2017
- Gennis R.B., “Biomembranes molecular structure and functions”, *Springer*, Verlag, 1989
- Grandi M., “Immunologia e fitoterapia”, *Tecniche nuove*, 2008



- Halata Z., Baumann K.I.: “Sensory nerve endings in the hard palate and papilla incisiva of the rhesus monkey”; in *Anatomy and Embriology*, vol.199, iss.5, pp 427-437, 1999
- Hay E.D., “Extracellular matrix”, in *J. of Cell. Biol.*, 91, pp 205-223, 1980
- Matthew J. Paszek, et al., “Tensional homeostasis and the malignant phenotype”. in *Cancer Cell*, Vol. 8, pp. 241-254, settembre 2005
- “Monografie ESCOP - Le basi scientifiche dei prodotti fitoterapici”, *Aboca*, 2006
- Nigro C., Leone A., Raciti G.A., Longo M. et al, “Methylglyoxal-Glyoxalase 1 Balance: The Root of Vascular Damage”, in *PubMed Central*, gennaio 2017
- Occhionero G., “Master in Fitoterapia Applicata”, *Dispense*, Unicusano, Roma, 2019
- Pammi et al, “Nutrition-Infection Interactions and Impacts on Human Health”, *CRC Press*, 2014
- Maier L. et al, “Blooming' in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution”, *Nature*, 2013
- Panossian A., Wikman G., “Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity”, in *PubMed Central*, 2010
- Pitera di Cima F, Nicoletti M., “Gemmoterapia - Fondamenti scientifici della moderna Meristemoterapia”, *Nuova Ipsa*, 2018
- Sender R., Fuchs S., Milo R., “Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body“, *PLOS Biology* , 2016
- Worlitschek M., “Equilibrio acido-base, fondamenti e terapia”, *Named*, 2002
- Yvonne C. et al, “Reactive Oxygen species and regulation of MMP-expression, Progress in Inflammation”, *M.J. Parnham*, Verlag, 1999
- Yui S, Fujiwara S., Harada K., Motoike-Hamura M., Sakai M, Matsubara S. , Miyazaki K., “Beneficial Effects of Lemon Balm Leaf Extract on In Vitro Glycation of Proteins, Arterial Stiffness, and Skin Elasticity in Healthy Adults”, *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 63(1), pp 59-68, 2017