

## MONOGRAFIA CYNARA SCOLYMUS L.

Il carciofo, della famiglia delle Asteraceae (Compositae), è originario del bacino del Mediterraneo e del Medio Oriente. Attualmente è estesamente coltivato in molti paesi a clima temperato.

La parte usata di *Cynara scolymus* L. sono le foglie basali, intere o ridotte in frammenti.

### COMPOSIZIONE CHIMICA

Il carciofo è sconosciuto allo stato selvatico ed è verosimilmente frutto di selezioni e miglioramenti del cardo. Le foglie essiccate sono ricche di:

- acidi organici, fra cui acido malico, ac. succinico, ac. lattico, ac. fumario, ac. citrico e acido gli colico,
- acidi fenolici rappresentati dal 2,5% di acido 5-caffeilchinico (ac. clorogenico) (fig.1), 1% di ac. caffeico e dall'ac. 1,5-dicaffeilchinico (cinarina).

La droga contiene anche lattoni sesquiterpenici, tra cui la cinaropicrina (fig.2) e suoi derivati, che danno il caratteristico sapore amaro, e flavonoidi tra cui i glucosidi luteolin-7-b-rutoside (o scolimoside), luteolin-7-b-D-glucoside (o cinaroside) e luteolin-4-b-D-glucoside (fig.3).

Troviamo infine fitosteroli come il taraxasterolo, zuccheri, sali minerali e oli volatili.

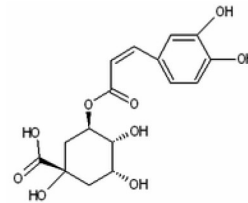


Fig.1 Acido clorogenico

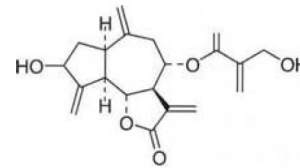


Fig.2 Cinaropicrina

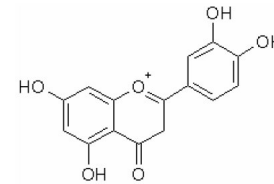


Fig.3 Luteolina

### ATTIVITA' FARMACOLOGICHE DEL CARCIOFO

#### Attività epatoprotettrice

E' stato sperimentato su animali che l'estratto secco di foglie di carciofo protegge il fegato dai danni indotti da tetracloruro di carbonio (CCl<sub>4</sub>), cumene idroperossido e ter-Butil-idroperossido (t-BHP), sostanze altamente epatotossiche che causano perossidazione lipidica.

Questa è una reazione a catena che parte dall'attacco di un radicale libero alla membrana lipidica con formazione di radicali liberi lipidici che, in presenza di ossigeno, si trasformano in lipoperossidi, perossidi, endoperossidi e idroperossidi lipidici e termina con la produzione di diversi prodotti, a seconda degli acidi grassi coinvolti. L'acido linoleico, ad esempio, produce soprattutto malondialdeide (MDA) (fig.4). Il danno perossidico può alterare l'integrità anatomica e funzionale della membrana o portare alla formazione di sostanze tossiche di vario tipo che estendono ulteriormente il danno.

Epatociti di ratto in vitro messi a contatto con tert-Butil-idroperossido o cumene idroperossido, producono forti quantità di malondialdeide, indice di aumento della perossidazione lipidica, e mostrano segni di necrosi cellulare. Questi fenomeni vengono in buona parte inibiti dall'aggiunta di estratto di carciofo alla dose di 0,001 mg/ml.

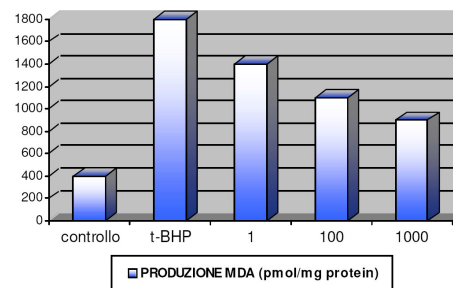


Fig.4 Effetto inibitorio dell'estratto di foglie di carciofo sulla produzione di malondialdeide (MDA) stimolata dall'azione ossidante del ter-Butil-idroperossido (t-BHP). Effetto epatoprotettivo dose-dipendente di varie concentrazioni di estratto.

I componenti del carciofo in grado di svolgere azione antiossidante e, quindi, protettrice sulle cellule epatiche, sono gli acidi fenolici, in particolar modo cinarina e acido caffeico.

Questa droga si è mostrata capace di aumentare il peso del fegato di animali da esperimento stimolando la rigenerazione epatocitaria ed incrementando il livello intraepatocitario di RNA. Infatti, si è notato che, dopo l'asportazione di zone di tessuto epatico nel ratto, la rigenerazione del tessuto asportato era significativamente più elevata negli animali trattati con l'estratto secco di Carciofo rispetto a quelli che ricevevano il placebo. Questa azione è dovuta in parte all'aumento della sintesi proteica intraepatocitaria legata ad aumento dei livelli di RNA ribosomiale.

#### **Azione coleretica**

Il carciofo possiede una valida azione coleretica con aumento della funzionalità epatocellulare e della secrezione epatica di bile. L'estratto causa, inoltre, un aumento del numero e delle dimensioni dei dotti secretori della bile nelle cellule epatiche. L'incremento della secrezione di bile è dose-dipendente e l'effetto maggiore, sia sulla coleresi che sulla produzione di acidi biliari, è esercitata dall'acido clorogenico e dalla cinarina.

#### **Attività antidispeptica**

L'azione antidispeptica del carciofo è legata all'effetto coleretico della droga che, stimolando la produzione epatica di bile e di acidi biliari, migliora la digestione.

#### **Azione ipocolesterolemizzante**

Tutte le cellule dell'organismo umano sono in grado di sintetizzare colesterolo a partire da acetilcoenzima A (molecole prodotte nella matrice mitocondriale dalla decarbossilazione ossidativa dell'acido piruvico), ma la maggior parte viene prodotta dalle cellule epatiche che lo rilasciano al sangue per il trasporto in tutto l'organismo (fig.5).

L'entità della biosintesi epatica di colesterolo è controllata dalla concentrazione intracellulare di colesterolo stesso. Una concentrazione elevata di colesterolo porta ad inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi e, di conseguenza, inibisce la biosintesi del colesterolo tramite una regolazione a feedback negativo.

Un altro meccanismo di compensazione è rappresentato dall'aumento dell'eliminazione di sali biliari e di colesterolo nella bile, attraverso il lume intestinale, in risposta ad un maggiore introito di colesterolo esogeno (regolazione a feedback positivo).

Il carciofo ha dimostrato di avere azione ipocolesterolemizzante legata presumibilmente all'aumento della coleresi, e quindi all'escrezione di sali e acidi biliari ricchi di colesterolo, e all'inibizione della biosintesi di colesterolo stesso.

E' stato dimostrato, in uno studio condotto da Gebhardt nel 1997 in cellule epatiche di ratto in coltura, che un estratto di carciofo alla dose di 1mg/ml è in grado di inibire notevolmente la biosintesi di colesterolo partendo dall'acetato. Questo effetto, però, scompare quasi completamente se invece dell'acetato si usa il mevalonato (precursore del colesterolo), cioè se si parte più a valle nella biosintesi. Questo dimostrerebbe che la droga agisce ad un determinato passaggio della catena biosintetica del colesterolo, cioè inibendo l'enzima HMG-CoA reduttasi (enzima chiave che converte l'idrossi-metil-glutaril-CoA in mevalonato).

L'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi sembra essere di tipo indiretto in quanto l'estratto di carciofo sembra inibire i meccanismi o le sostanze attivanti l'HMG-CoA reduttasi e stimolare quelli inattivanti. La dimostrazione si è avuta con l'insulina che, infatti, stimola l'HMG-CoA reduttasi inducendo una fosfatasi delle proteine che converte l'enzima in una forma attiva. L'aggiunta dell'estratto di carciofo blocca la stimolazione insulino-dipendente della HMG-CoA reduttasi senza influenzare le azioni

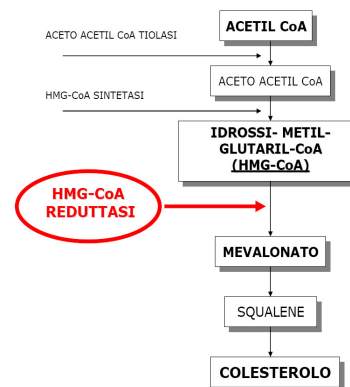


Fig.5 Biosintesi colesterolo

dell'insulina in generale. L'estratto di carciofo non interferisce con nessun altro passaggio della catena biosintetica del colesterolo. Lo studio dimostra, inoltre, che il componente attivo del carciofo, nella sua azione ipocolesterolemizzante, è il cinaroside ed in particolare il suo aglicone (forma senza il glucoside) luteolina.

### Inibizione aterosclerosi

Tra gli eventi iniziali implicati nella formazione dell'aterosclerosi (aterogenesi), vanno identificati il danno dell'endotelio e l'accumulo, con successiva modificazione, delle lipoproteine a bassa densità (LDL) nell'intima delle arterie, due eventi che si influenzano a vicenda. Il ruolo fondamentale, nello sviluppo della reazione infiammatoria cronica dell'intima, è svolto dalla ossidazione delle LDL che restano intrappolate nella matrice extracellulare dello spazio subendoteliale.

L'ossidazione delle LDL è dovuta ad enzimi e metaboliti ossidanti prodotti dalle cellule della parete arteriosa, soprattutto dai monociti-macrofagi reclutati nell'intima in conseguenza del danno endoteliale.

Uno studio in vitro ha valutato che un estratto secco di carciofo ricco in luteolina, alla dose di 20 microgrammi/ml, ritarda l'ossidazione delle LDL, indotta dal Cu<sup>2+</sup>, in modo dose dipendente mentre la luteolina, da sola, ha un effetto simile già alla dose di 1 micromole/l. Anche la luteolina-7-O-glucoside possiede questa proprietà, ma in modo notevolmente inferiore rispetto all'aglicone. Questi risultati suggerirebbero che l'azione antiossidante sulle LDL dell'estratto di carciofo è dovuta in buona parte ai flavonoidi che agiscono come donatori di idrogeno e come chelanti di ioni metallici.

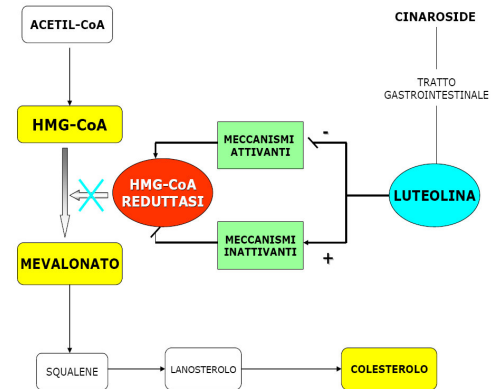


Fig.6 Meccanismo d'azione di cynara scolymus

### STUDI CLINICI

Uno studio in doppio cieco, placebo-controllato condotto su 20 pazienti a cui venivano somministrati o l'estratto di carciofo (6 capsule da 320mg l'una, al giorno) o una dose di placebo, ha dimostrato che la secrezione biliare aumentava, nel gruppo trattato con l'estratto, del 127% 30 minuti dopo somministrazione, del 151% dopo 60 minuti e del 94% dopo 90 minuti. Dopo 120 e 150 minuti i dati erano inferiori, ma comunque significativamente alti.

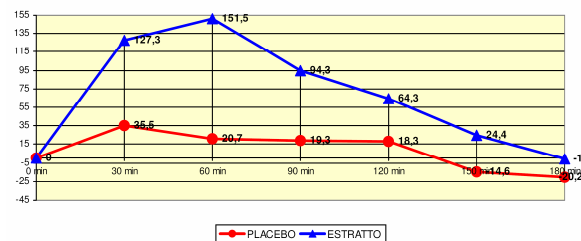


Fig.7 Aumento della secrezione biliare dopo assunzione di estratto di carciofo e dopo assunzione di placebo

Il trattamento con placebo ha dato un incremento massimo del 35% dopo 30 minuti (fig.7).

Uno studio multicentrico di 6 settimane è stato condotto su 553 pazienti con disturbi dispeptici.

La dose giornaliera di estratto secco di foglie di carciofo consisteva in 3-6 capsule (320 mg per capsula). I disturbi digestivi calarono in maniera rilevante ed i sintomi diminuirono complessivamente del 71%, dimostrando una rilevante azione antiemetica. Paragonati ai valori iniziali, la riduzione del meteorismo fu approssimativamente del 66%, del 76% quella del dolore addominale, dell'82% quella della nausea e dell'88% quella del vomito (fig.8).

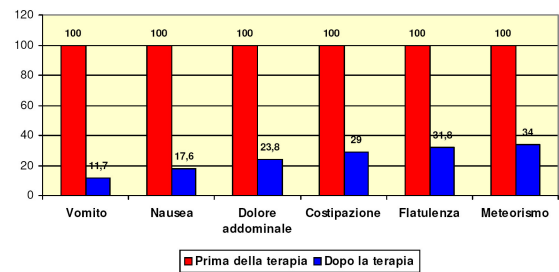


Fig.8 Regressione dei sintomi dispeptici (in %) dopo 6 settimane di trattamento

417 pazienti, con sindrome dispeptica, sono stati trattati per 4 settimane con estratto di carciofo foglie. I sintomi principali erano dolore addominale, gonfiore, meteorismo, costipazione e nausea. Dopo la prima settimana di trattamento il 65-77% dei pazienti presentava miglioramento dei sintomi e dopo 4 settimane la percentuale era aumentata a 80-92% dei pazienti. A seconda dei sintomi, i disturbi erano scomparsi nel 52-82% dei casi (tab.1).

VARIABILE	NESSUN SINTOMO (%)	MIGLIORAMENTO (%)
Dolore addominale	59,2	85,5
Gonfiore	55,1	91,1
Meteorismo	52,1	87,2
Costipazione	56,2	78,4
Nausea	82,2	90,3

Tab. 1: miglioramento dei sintomi dispeptici dopo 4 settimane di trattamento con estratto di carciofo foglie.

Come esempio di risposta clinica, inerente all'attività ipocolesterolemizzante del carciofo, uno studio clinico multicentrico, randomizzato in doppio cieco placebo-controllato, ha coinvolto 143 pazienti affetti da iperlipoproteinemia, con colesterolemia iniziale superiore a 280 mg/dl.

Essi ricevevano per os 1800 mg di estratto secco di carciofo o un placebo per 6 settimane, con valutazione dei livelli plasmatici di colesterolo totale e di colesterolo LDL pre e post terapia. Al termine del trattamento i pazienti del gruppo verum mostravano un calo del colesterolo totale del 18,5% contro l'8,6% di quelli del gruppo placebo, mentre il decremento del colesterolo LDL era del 22,9% nel gruppo verum rispetto al 6,3% di quello placebo. Il rapporto LDL/HDL era del 20,2% nel gruppo verum e del 7,2% nel gruppo placebo (fig.9).

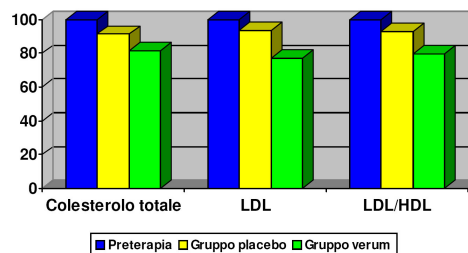
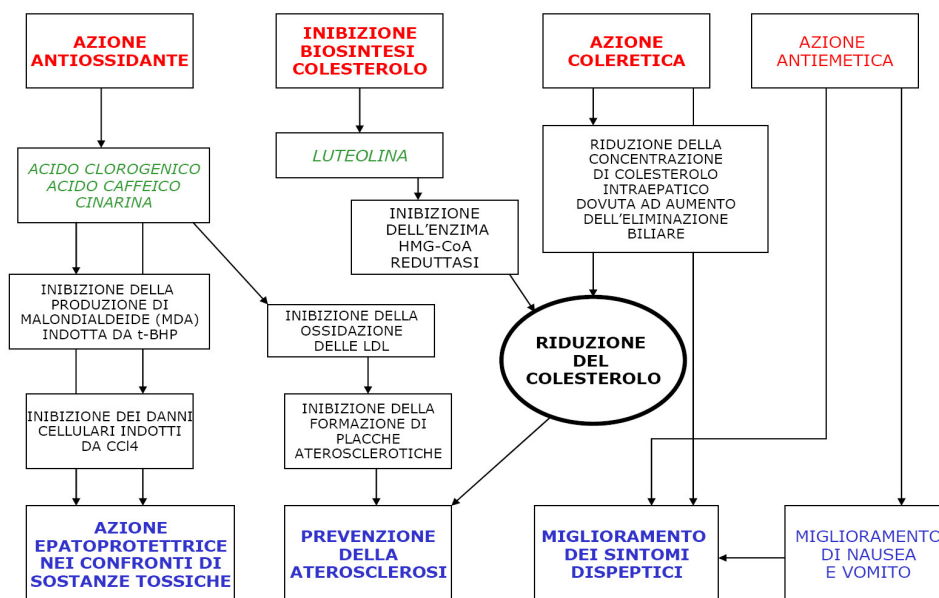


Fig.9 Variazioni dei valori di colesterolo totale, LDL e LDL/HDL, dopo 6 settimane di trattamento con 1800 mg di estratto di carciofo/die o placebo



## **INDICAZIONI**

Disfunzioni epatobiliari, sindrome dispeptica, ipercolesterolemia, prevenzione aterosclerosi.

## **CONTROINDICAZIONI**

L'estratto di carciofo è ben tollerato e presenta pochissimi effetti collaterali ai dosaggi raccomandati.

E' controindicato in gravidanza e allattamento (per mancanza di studi), in individui con calcoli biliari e con occlusione del dotto biliare.

Controindicato, inoltre, in individui con allergia comprovata alle Compositae.

## **FARMACOCINETICA**

Gli acidi caffeilchinici del carciofo, dopo somministrazione orale, vengono convertiti in metaboliti quali acido caffeico, i derivati metilati dell'acido caffeico quali l'acido ferulico e l'acido isoferulico e i prodotti idrogenati come l'acido diidrocaffeico e l'acido diidroferulico. Tutti questi composti sono presenti sotto forma di solfati o glucuronidi. Il picco di concentrazione plasmatica per acido caffeico, acido ferulico e acido isoferulico si raggiunge dopo 1h e si abbassa dopo 24h, mostrando profili pressochè bifasici. Al contrario, le concentrazioni massime di acido diidrocaffeico e di acido diidroferulico si sono osservate solo dopo 6-7h, indicando due vie metaboliche diverse per gli acidi caffeilchinici.

La luteolina somministrata come glucoside, viene riscontrata nel plasma e nell'urina solo come solfato o glucuronide, e non in forma di glucoside, né in quella di luteolina libera. Il picco plasmatico viene raggiunto rapidamente in 0,5h. L'eliminazione mostra un profilo bifasico.

## **DATI TOSSICOLOGICI**

La LD<sub>50</sub> orale di un estratto idroalcolico di foglie di carciofo nei ratti maschi è stata determinata come >2000 mg/kg di peso corporeo.

La LD<sub>50</sub> della cinarina nel topo è stata determinata come 1900mg/kg di peso corporeo.

## **BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA**