

MONOGRAFIA SILYBUM MARIANUM (L.)

Il Cardo mariano, dal nome botanico *Silybum marianum* (L.) Gaertner e della famiglia delle Asteraceae (Compositae), è una specie indigena del Nord Africa, Asia Minore, Europa Meridionale e naturalizzata in Nord e Sud America, Australia, Cina ed Europa Centrale.

La parte usata sono i frutti maturi essiccati liberati dal pappo (impropriamente detti "semi").

COMPOSIZIONE CHIMICA

Il principio attivo del cardo mariano è la silimarina che rappresenta dall'1,5 al 3% della droga.

Si tratta di una miscela di tre flavonolignani, così chiamati perché derivanti dalla condensazione di un lignano (alcol coniferilico) con un flavonolo (taxifolina), e sono la silibina, silicristina e silidianina (in rapporto 3:1:1). Sono anche presenti, in misura minore, anche gli isomeri isosilibina, isosilicristina e silandrina. Il costituente maggioritario e più attivo è la silibina; la taxifolina, un 2,3-diidroflavonolo, può essere considerato l'analogo flavonolico dei composti tipo silimarina (fig.1).

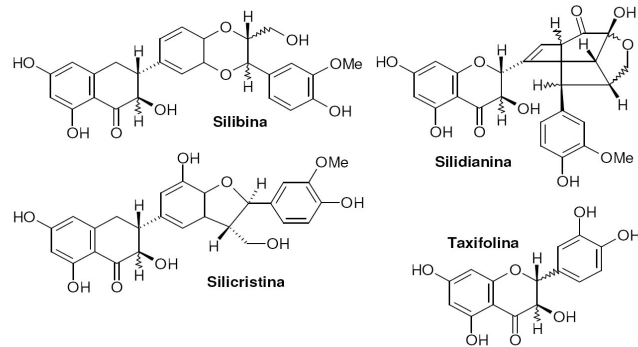


Fig.1 Struttura chimica dei composti tipo silimarina del cardo mariano frutto e della taxifolina.

Inoltre, i frutti contengono forti quantità di lipidi, prevalentemente poliinsaturi (dal 20 al 30%), e discrete quantità di β -sitosterolo. Sono presenti anche proteine, zuccheri semplici e complessi, flavonoidi e altri composti quali tiramina, istamina, oli essenziali, alcaloidi, saponine, vitamine C, E, K.

ATTIVITA' FARMACOLOGICHE

Attività antiepatotossica

Numerosi studi in vitro hanno dimostrato la capacità del cardo mariano di contrastare l'epatotossicità indotta da diverse sostanze: la tossicità indotta dall'alcool allilico, la perossidazione lipidica e la perdita di glutatione associate al danno epatico sono state soppresse dopo il trattamento di epatociti isolati di ratto con silimarina e silibina a concentrazioni di 0,1 e 1,0 mmol/l, rispettivamente.

La silibina ha stimolato la biosintesi macromolecolare in vitro e in vivo ed ha, inoltre, aumentato del 20% la velocità di sintesi dell'RNA ribosomiale nel fegato di ratto nelle colture di epatociti e nei nuclei di fegato isolati tramite l'attivazione della RNA polimerasi I dipendente dal DNA. La silibina ha dimostrato di legarsi alla subunità regolatrice della RNA polimerasi I dipendente dal DNA, in prossimità del sito di legame degli estrogeni, agendo, quindi, come un effettore steroideo naturale, attivando l'enzima ed aumentando la velocità della sintesi del RNA ribosomiale. Lo stesso composto non ha esercitato alcun effetto sulla trascrizione dell'RNA polimerasi II o III.

L'aumento della sintesi dell'RNA ribosomiale nel fegato ha stimolato la formazione di ribosomi maturi e, quindi, la biosintesi delle proteine.

Inoltre, è stato osservato un aumento della sintesi del DNA nel fegato di ratti parzialmente epatectomizzati trattati con silibina (27 mg/kg) (fig.2).

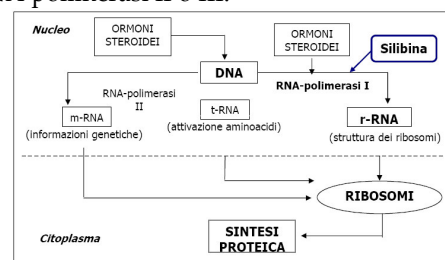


Fig.2

La somministrazione intragastrica ed intraperitoneale di silimarina (15-800mg/kg) ai cani, topi e ratti ha prevenuto il danno epatico indotto dal tetracloruro di carbonio. Questo effetto è stato attribuito alla sua attività antiossidante, alla diminuzione dell'attività metabolica del tetracloruro di carbonio e alla stabilizzazione delle membrane degli epatociti.

La somministrazione intragastrica di silimarina (50 mg/kg) ha migliorato il metabolismo e la distribuzione tissutale dell'acido acetilsalicilico nei ratti con intossicazione epatica provocata dal tetracloruro di carbonio, mentre la somministrazione intraperitoneale della silimarina o della silibina ha marcatamente inibito, in diversi roditori, il danno epatico indotto da paracetamolo (acetaminofene), tossine di *Amanita phalloides* (p.e., falloidina e α -amanitina), etanolo, galattosamina, alotano, idrocarburi aromatici policiclici, metalli rari (p.e., cerio, praseodimio e lantanio) e tallio.

La somministrazione intragastrica della silimarina (50 mg/kg) ai ratti ha inibito l'accumulo del collagene nella fibrosi biliare iniziale ed avanzata provocate dalla completa occlusione del dotto biliare indotta dal sodio amidotrizoato.

La silimarina ha aumentato, dopo somministrazione intraperitoneale ai ratti (200 mg/kg), lo stato redox ed il contenuto totale del glutatione nel fegato, nell'intestino e nello stomaco.

Attività antiossidante

La silimarina e la silibina hanno esercitato in vitro attività antiossidante reagendo con radicali liberi dell'ossigeno come gli anioni idrossilici, i radicali fenossilici e l'acido ipocloroso, in vari sistemi, quali le piastrine umane, i fibroblasti umani, i mitocondri e i microsomi del fegato di ratto, che usano radicali liberi inorganici generati enzimaticamente e non enzimaticamente. La produzione di radicali dell'anione superossido e dell'ossido nitrico è stata inibita dopo il trattamento con silibina (IC50 80 μ mol/l) di cellule di Kupffer isolate di ratto.

Sia la silimarina che la silibina hanno inibito la perossidazione lipidica indotta dai radicali liberi in preparazioni microsomiali e mitocondriali di globuli rossi del sangue umano provocando la stabilizzazione della struttura della membrana cellulare.

L'inibizione della fosfodiesterasi AMP ciclico-dipendente da parte della silibina, silidianina e silicristina è stata dimostrata in vitro.

Poiché è noto che l'AMP ciclico stabilizza le membrane lisosomiali, è stato suggerito che un aumento della concentrazione di questo nucleoside costituisca il meccanismo dell'effetto indotto dalla silimarina e di, conseguenza, anche della sua attività antiinfiammatoria. La silibina inibisce l'attività di numerosi enzimi perossidativi quali la lipo-ossigenasi e le prostaglandino-sintetasi (o ciclossigenasi) inibendo, in tal modo, la sintesi di leucotrieni e prostaglandine, oltre che di interleuchine. Inoltre, il cardo mariano e la silimarina stabilizzano i mastociti ed inibiscono l'attività dei neutrofili.

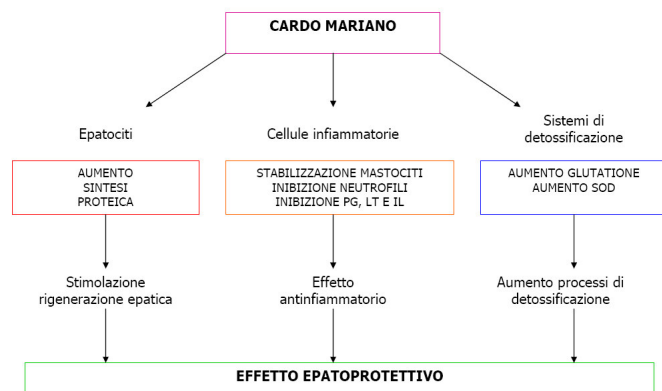


Fig.3 Effetto epatoprotettivo del cardo mariano

STUDI CLINICI

L'efficacia di una preparazione standardizzata di silimarina nel trattamento della cirrosi, indotta dall'alcool, è stata valutata in vari studi clinici. La maggior parte di questi studi ha coinvolto tra 50 e 100 pazienti, salvo uno studio che ha incluso 170 pazienti. Questi hanno ricevuto, in genere, una dose orale di 280-420 mg (140 mg due o tre volte al giorno) di una preparazione standardizzata di silimarina o un placebo.

Un altro studio ha avuto una durata fino a 4 anni ed ha impiegato la sopravvivenza come parametro per valutare l'efficacia. I risultati di questo studio hanno mostrato un significativo decremento della mortalità dei pazienti trattati con la silimarina in confronto con il placebo ($P < 0,05$). Dopo il trattamento con la preparazione di silimarina (140 mg due volte al giorno), è stata osservata una diminuzione dei livelli della bilirubina totale, degli enzimi epatici e del propeptide N-terminale del collagene tipo III nel siero.

Uno studio in doppio cieco di 6 mesi ha valutato che il trattamento con la silimarina ha migliorato l'istologia, la proliferazione dei linfociti e la perossidazione lipidica in pazienti con epatite alcolica cronica documentata istologicamente.

Due studi randomizzati e in doppio cieco hanno incluso 163 pazienti trattati con una preparazione di silimarina che ha diminuito i livelli sierici degli enzimi epatici, ha migliorato la funzionalità epatica ed ha ricondotto alla normalità i livelli della sulfobromoftaleina in confronto al placebo.

Cinque studi clinici in doppio cieco hanno valutato l'efficacia della silimarina nel trattamento di varie malattie epatiche croniche provocate dall'alcool. In quattro di questi studi, il trattamento dei pazienti per 6 mesi con 420 mg al giorno della preparazione di silimarina ha diminuito i livelli sierici della bilirubina, del peptide procollagene III e degli enzimi epatici ed ha aumentato l'attività della glutatione perossidasi sierica e la trasformazione dei linfoblasti indotta da lectina. Nel quinto studio, che era ugualmente contro placebo, l'efficacia della silimarina è stata valutata in 20 pazienti con varie malattie epatiche croniche. Dopo 13 mesi di trattamento (420 mg al giorno) i rilievi istopatologici hanno mostrato miglioramenti nel gruppo dei trattati rispetto al gruppo che aveva ricevuto il placebo.

In uno studio randomizzato, condotto su 60 pazienti affetti da diabete causato dalla cirrosi provocata dall'alcool, i pazienti hanno ricevuto per 6 mesi 600 mg di silimarina al giorno o nessun trattamento. I livelli ematici del glucosio e della malondialdeide, il fabbisogno giornaliero di insulina ed i livelli insulinemici a digiuno si sono rivelati significativamente più bassi nei pazienti trattati rispetto ai non trattati ($P < 0,05$) e anche inferiori ai valori basali iniziali.

Alcuni studi controllati hanno valutato l'efficacia della silimarina nel trattamento dell'epatite virale acuta.

In uno studio randomizzato ed in doppio cieco, 57 pazienti con epatite virale acuta A o B hanno ricevuto giornalmente, per 3 settimane, 420 mg di una preparazione standardizzata di silimarina o il placebo. Nel 40% dei pazienti trattati i livelli ematici della bilirubina sono stati normalizzati in confronto con l'11% nel gruppo placebo; i livelli ematici della transaminasi aspartica sono risultati normalizzati nell'82% dei pazienti trattati contro il 52% nel gruppo placebo. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i due gruppi nel numero dei pazienti che hanno sviluppato immunità.

In un altro studio la durata del ricovero ospedaliero è stata più breve per i pazienti trattati con silimarina in confronto a coloro che avevano ricevuto solo cure di sostegno (23,3 e 30,4 giorni, rispettivamente). I pazienti con epatite virale B, trattati con silimarina, sono divenuti immuni in un numero di giorni inferiore (30,4 giorni) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto solo cure di sostegno (41,2 giorni).

Uno studio condotto su 36 pazienti, costituito dalla combinazione di due prove in doppio cieco e contro placebo, ha valutato l'efficacia della silimarina nel trattamento dell'epatite cronica con o senza cirrosi. I pazienti sono stati trattati per 3-12 mesi con 420 mg al giorno di una preparazione standardizzata di silimarina o con il placebo. L'analisi dei livelli sierici della bilirubina e degli enzimi epatici non ha rivelato differenze significative di funzionalità epatica tra il gruppo di trattamento e quello placebo. Tuttavia, sono stati notati miglioramenti istologici nei pazienti che avevano ricevuto la silimarina.

È stato condotto uno studio clinico controllato su pazienti con una storia di 15-20 anni di esposizione occupazionale ai vapori di toluene e/o xilene con il fine di valutare l'efficacia di una preparazione standardizzata di silimarina agli effetti della funzionalità epatica. 30 pazienti sono stati trattati oralmente per 30 giorni con 140 mg della preparazione somministrati tre volte al giorno ed i risultati

sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo costituito da 19 analoghi pazienti non trattati. Nei pazienti trattati sono marcatamente migliorate, rispetto ai controlli, sia la funzionalità epatica sia la conta delle piastrine (gli alti livelli sierici della transaminasi glutammica-ossalacetica e glutammica-piruvica sono stati ridotti e il basso numero di piastrine è aumentato).

Uno studio in doppio cieco contro placebo ha valutato l'efficacia della silimarina nella prevenzione del danno epatico provocato da farmaci psicotropi. 60 pazienti, curati cronicamente con farmaci psicotropi (butirrofenoni o fenotiazine), sono stati trattati oralmente per 90 giorni con 800 mg di silimarina al giorno o con il placebo. Il trattamento con la silimarina ha migliorato la funzionalità epatica ed ha ridotto il danno epatico lipoperossidativo, come mostrato dai livelli sierici di malondialdeide (il prodotto finale dell'ossidazione degli acidi grassi poliinsaturi).

Una numerosa casistica indica che la silimarina e la silibina sono efficaci nel trattamento dell'avvelenamento provocato dall'ingestione del fungo Amanita phalloides. Le tossine di Amanita inibiscono negli epatociti l'attività della RNA-polimerasi, causando la morte cellulare dopo 12-24 ore.

I risultati di uno studio multicentrico effettuato su 252 casi di avvelenamento dovuto all'ingestione di Amanita phalloides hanno mostrato che l'infusione endovenosa di silibina (20 mg/kg al giorno per 1-2 giorni), in combinazione con l'applicazione delle procedure standard di intervento, ha ridotto drammaticamente la mortalità, senza produrre effetti collaterali.

Studio della tollerabilità ed efficacia della silimarina micronizzata come galattogogo

L'obiettivo di questo studio è dimostrare che l'attività galattogena che il Silybum marianum svolge sui bovini da latte è presente anche nella specie umana. Allo studio hanno partecipato 50 donne in allattamento che non presentavano malformazioni o patologie o situazioni di disagio ambientale o psicologico tali da invalidare la sperimentazione. Le donne che hanno partecipato allo studio sono state divise in due gruppi da 25, un gruppo verum e uno placebo ed il regime alimentare è stato mantenuto identico ed adeguato in entrambi i gruppi. Lo studio ha previsto il monitoraggio in tre diversi giorni: giorno 0, giorno 30 e giorno 63. Sono state valutate la quantità di latte succhiata dal bambino (doppia pesata), la quantità di latte residuo (aspirato col tiralatte) e la qualità del latte prodotto, valutandone la composizione come percentuale di acqua, grassi, carboidrati e proteine. La quantità giornaliera di Silymarin Fitosoma assunta per os dalle donne in trattamento era pari a 420 mg di silimarina micronizzata. Alla fine della sperimentazione il monitoraggio del gruppo verum al giorno 0 – 30 – 63 ha registrato un aumento quantitativo medio (grammi) nella produzione di latte:

- giorno 0: 601,92 g
- giorno 30: 989,76 g
- giorno 63: 1119,24 g.

Le medie hanno evidenziato un incremento totale dal giorno 0 al giorno 63 dell'85,94%.

Il monitoraggio del gruppo placebo ha registrato un aumento quantitativo medio (grammi) nella produzione di latte:

- giorno 0: 530,36 g
- giorno 30: 649,76 g
- giorno 63: 700,56 g.

Le medie rilevate hanno evidenziato un incremento totale dal giorno 0 al giorno 63 del 32,09% (fig.4).

I risultati registrati nella presente sperimentazione hanno dimostrato l'efficace proprietà galattogoga dell'integratore fitoterapico a base di silimarina micronizzata e complessata con fosfolipidi della soia.

L'azione di questa molecola ha indotto un notevole incremento della quantità del latte prodotto dalla ghiandola mammaria (fig.5).

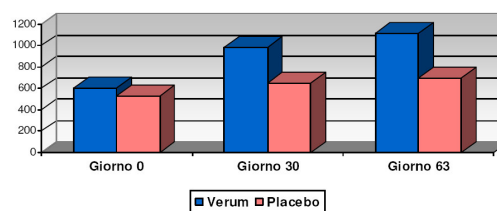


Fig.4

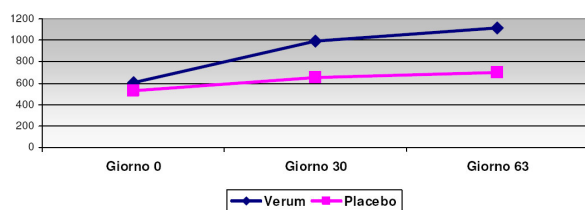


Fig.5 Carotenoto, Di Piero Studio della tollerabilità ed efficacia della silimarina micronizzata come galattogogo. *Acta Neonatologica & Pediatria*, 4, 2005, 393-400

INDICAZIONI

Insufficienza epatica lieve e moderata; trattamento di supporto delle epatiti acute e croniche e delle intossicazioni alimentari o indotte da alcool, farmaci e tossine.

EFFETTI COLLATERALI

Rari casi di disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea, flatulenza, gonfiore addominale, anoressia), emicrania, reazioni dermatologiche (prurito, orticaria, eczema), insonnia e astenia. I prodotti di cardo mariano possono provocare un lieve effetto lassativo.

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Nessun dato riportato in letteratura.

CONTROINDICAZIONI

Il cardo mariano è controindicato nelle persone notoriamente allergiche alle piante della famiglia delle Compositae; è sconsigliato l'uso pediatrico di questa pianta come pure l'uso in gravidanza e durante l'allattamento, a meno che ciò non avvenga sotto controllo medico.

FARMACOCINETICA

In uno studio non controllato, randomizzato a quattro vie e con disegno crossover, sono state somministrate oralmente a 6 soggetti maschi sani dosi singole di 102, 153, 203 o 254 mg di silibina. Le concentrazioni di silibina e isosilibina nel plasma sono state misurate mediante HPLC come composti non coniugati e anche come isomeri totali dopo idrolisi. Le aree sotto la curva sono risultate lineari rispetto alla dose e solo il 10% della silibina totale nel plasma era in forma coniugata. L'emivita di eliminazione della silibina non coniugata è risultata inferiore ad un'ora; quello della silibina totale è stata stimata in 6 ore. Circa il 5% della dose è stata escreta nelle urine come silibina totale, corrispondente ad una di clearance renale di 30 ml/min.

Dopo la somministrazione orale di una dose singola di una preparazione standardizzata di silimarina (140 mg) a 9 pazienti che erano stati sottoposti a colecistectomia, sono state misurate le escrezioni urinaria e biliare della silibina, della silidianina e della silicristina. L'escrezione urinaria della silibina e della silicristina è risultata insignificante. Sia la silibina sia la silicristina sono state escrete nella bile in forma di solfati e di coniugati con l'acido glucuronico. L'eliminazione totale della silibina è stata stimata raggiungere il 20-40% della dose somministrata e quella della silicristina il 4-10%. L'escrezione urinaria della silimarina è avvenuta lungo un periodo di 24 ore, con il picco collocato tra 2 e 9 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità della silimarina varia in modo considerevole ed è dipendente dalla formulazione del prodotto.

DATI TOSSICOLOGICI

La LD₅₀ della silibina per via endovenosa nei ratti e nei topi è di 1010 mg/kg nei maschi e 873 mg/kg nelle femmine. La LD₅₀ nei conigli è di circa 300 mg/kg per via endovenosa.

Dosi di 1 g/kg nel cane o 20 mg/kg nel topo non hanno evidenziato segni di intolleranza, sia per trattamenti brevi (7 giorni), sia di media durata (30 giorni), sia di lunga durata (90 giorni). Anche gli esami ematochimici non hanno mostrato alterazioni significative e così pure l'esame istologico degli

organi prelevati dagli animali alla fine dell'esperimento. Anche gli esperimenti sulla tossicità fetale eseguiti su conigli non hanno evidenziato effetti negativi di rilievo. La somministrazione orale di silimarina (100 mg/kg/die) ai ratti per 22 settimane non ha causato segni di tossicità.

BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE SU RICHIESTA