



AZIONE SINERGICA SULL'ANSIA E SULL'INSONNIA¹

L'**ansia** è definita come uno stato di apprensione e tensione indotta dall'anticipazione di un pericolo imminente o di un evento negativo, accompagnata da sensazione di disforia o da sintomi fisici di tensione².

Lo **stress** e le sue manifestazioni (ansia e, in particolare, disturbi del sonno) sono sempre più frequenti sia in ambito clinico sia nella vita quotidiana³.

Uno studio osservazionale retrospettivo condotto su 71 pazienti affetti da ansia di stato, ansia di tratto e disturbi del sonno ha dimostrato che:

“Il trattamento con **Datif PC**[®] è in grado di produrre notevoli miglioramenti anche in un breve periodo di tempo”, “con un buon profilo di sicurezza, in assenza di terapie concomitanti”.

(Coppola L, Montanaro F. Effect of a homeopathic-complex medicine on state and trait anxiety and sleep disorders: a retrospective observational study. Homeopathy; 2013; 102, 254-261)

Datif PC[®] contiene diluizioni omeopatiche, 6 CH, che per le loro basse concentrazioni molari non presentano generalmente tossicità chimica, controindicazioni, interazioni farmacologiche, effetti indesiderati direttamente legati alle quantità assunte⁴⁻¹⁰.

Le diluizioni omeopatiche presenti sono preparate in conformità alla Farmacopea Europea in vigore.

Datif PC[®] in quanto medicinale omeopatico^{4-6,11-12}:

- non contiene sostanze che inducono generalmente dipendenza fisica e/o assuefazione;
- permette l'utilizzo concomitante di altre terapie farmacologiche, laddove necessario, e può essere utilizzato anche in pazienti politrattati.

Datif PC[®] non contiene sostanze che inducono sonnolenza diurna, che rallentano i riflessi compromettendo la capacità di guidare o utilizzare macchinari, che diminuiscono le attività intellettive (calo di concentrazione, difficoltà di memorizzazione)¹³.

Datif PC[®], 2 compresse da lasciar sciogliere in bocca, mattina, mezzogiorno e sera.

L'assunzione del medicinale nel corso della giornata permette di controllare la sintomatologia presente anche nelle ore diurne, quando è maggiore lo stress³.

L'assenza di effetti collaterali e la modalità di somministrazione consentono una buona compliance³.



D. Lgs. 219/2006 art. 85: “Medicinale omeopatico senza indicazioni terapeutiche approvate”.

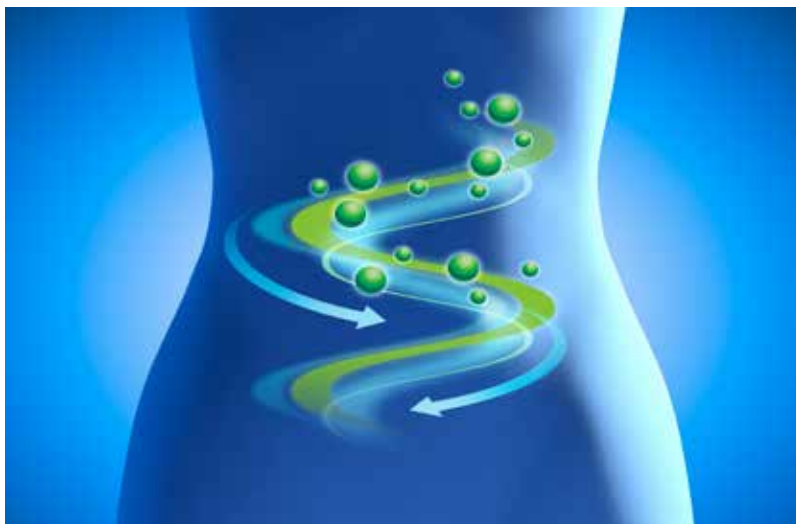
D. Lgs. 219/2006 art. 120 1 bis: “Trattasi di indicazioni per cui non vi è, allo stato, evidenza scientificamente provata dell'efficacia del medicinale omeopatico”.

Medicinale non a carico del SSN.

1. Ferret JM, Koleckar H. Médecine du sport. Editions Boiron; 2000. p.246. 2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental disorders. 4th ed. Washington, DC: 2000. p.764. 3. Coppola L, Montanaro F. Effect of a homeopathic-complex medicine on state and trait anxiety and sleep disorders: a retrospective observational study. Homeopathy; 2013; 102, 254-261. 4. Boulet J. Homéopathie - L'enfant. Marabout; 2003. p.15,16. 5. Rocher C. Homéopathie - La femme enceinte. Marabout; 2003. p.14-17. 6. Jouanny J, Crapanne JB, Dancer H, Masson JL. Terapia omeopatica: possibilità in patologia acuta. Volume I. Ariete Salute; 1993. p.81,94-96. 7. Homeopathic and Anthroposophic Medicinal Products Legislative term 2009-2014 of the European Parliament and the European Commission. ECHAMP E.E.I.G. European Coalition on Homeopathic and Anthroposophic Medicinal Products. 8. Latour E, Tétou M. Guide homéopathique de la Sage-Femme. Paris: Editions Le Manuscrit/Manuscrit.com; 2011. p.7. 9. Kirby BJ. Safety of homeopathic products. J R Soc Med. 2002; 95(5):221,2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1279671/>. 10. D.Lgs. 219/2006 art.16, comma 1 c). G.U. Serie generale n.142 del 21/6/2006. 11. Boiron M, Payre-Ficot A. Omeopatia - Il Manuale per il farmacista. Milano: Tecniche Nuove; 2001. p.23. 12. Masson JL. L'homéopathie de A à Z. Marabout; 2010. p.24. 13. Picard P. Conseiller l'homéopathie. Editions Boiron; 1990. p.276.

I POLIFENOLI

DA MOLECOLE ANTIOSSIDANTI AD UNA NUOVA CLASSE DI PREBIOTICI



di **Vincenzo Sorrenti**,
Neurofarmacologo, PhD

Professore a contratto di Farmacologia, Università degli Studi di Padova
Specialista in Discipline -Omiche e Medicina Personalizzata
Consulente Nutrizionale e Nutraceutico, Solgar Scientific Board

I polifenoli rappresentano un grande gruppo eterogeneo di composti con unità strutturali fenoliche comuni, presenti in natura in una grande pletora di alimenti quali frutta, verdura, cereali, tè, cioccolato, etc.

I vari gruppi di polifenoli vengono suddivisi in base al numero di anelli fenolici che contengono in flavonoidi - più di 10.000 composti naturali - che si differenziano in flavoni, flavonoli (es. *Capparis spinosa*), flavanoli o flavan-3-oli o catechine (es. *Theobroma cacao*, *Camellia sinensis*) antociani o antocianidine (es. *Vaccinium myrtillus*), isoflavoni e calconi (es. *Glycine max*); e polifenoli non flavonoidi quali i tannini, diferuloilmetani (es. *Curcuma Longa*), cumarine,

benzofenoni, secoiridoidi, stilbeni (es. *Polygonum Cuspidatum*), acidi fenolici, etc.

Diverse sono le attività protettive che vengono ascritte ai polifenoli e che valgono loro l'inserimento in diversi integratori alimentari; poiché si tratta di un vasto gruppo di sostanze è bene precisare che ciascun sottogruppo ha proprie peculiarità in termini di funzioni e benefici che derivano dall'assunzione.

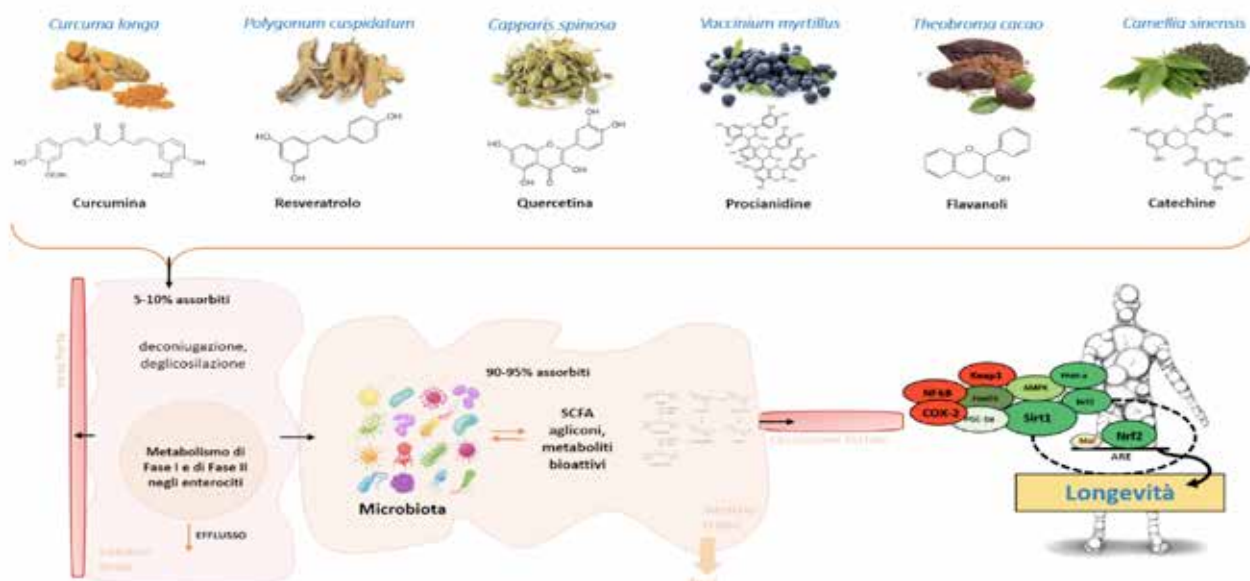
In linea generale, ai polifenoli possono essere attribuite diverse proprietà salutistiche fra le quali: antiossidanti, antinfiammatorie, antibatteriche, antivirali, antipruriginose, antiparassitarie e citotossiche valutate soprattutto in studi in vitro e in vivo.

Tuttavia, uno degli ambiti di ricerca più innovativi dell'ultima decade è lo studio delle interazioni bidirezionali tra i polifenoli e il microbiota intestinale e il loro effetto sulla salute generale. I polifenoli, che fino a pochi decenni fa venivano visti come molecole di rilevante interesse salustico negli studi in vitro e in vivo ma con scarsa applicabilità sull'uomo a causa della loro ridotta biodisponibilità, trovano oggi una grande valenza sulla nostra salute grazie alle ultime scoperte riguardanti l'interazione bidirezionale tra questa grande famiglia di molecole e il microbiota intestinale. In particolare, i polifenoli sono in grado sia di modulare la proliferazione di alcuni generi batterici che di agire essi stessi come prebiotici per determinati microorganismi. Questa duplice interazione permette di considerare i polifenoli come dei veri e propri "giardinieri del microbiota" che nel terreno fertile del lume intestinale permettono la crescita della flora batterica protettiva e tengono a bada la proliferazione eccessiva di batteri possibilmente patogeni. In effetti, l'International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) ha aggiornato la definizione di prebiotico come "un substrato che viene selettivamente utilizzato dai microrganismi ospiti che conferisce un beneficio per la salute". Questa definizione espande il concetto di prebiotici per includere anche sostanze non derivate da carboidrati, come omega 3 e, appunto, i polifenoli.

I processi metabolici alla base di queste interazioni sono molto complessi ed ancora oggi non del tutto elucidati sebbene si possa schematizzare quanto riportato in figura in basso.

Nelle piante i polifenoli si trovano normalmente nella loro forma glicosilata sebbene possano essere presenti anche forme esterificate o polimerizzate. Una volta ingeriti i polifenoli vengono riconosciuti dal corpo umano come xenobiotici per cui il loro grado di assorbimento è decisamente inferiore rispetto a quello dei nutrienti introdotti con la dieta e varia fortemente a seconda del grado di polimerizzazione o della complessità della loro struttura chimica. Solo il 5-10 % dei polifenoli vengono assorbiti a livello dell'intestino tenue mentre il restante 90-95% raggiunge il colon dove subisce processi di fermentazione ad opera del microbiota intestinale. Dopo assunzione per via orale da 10 a 500 mg di polifenoli, la concentrazione plasmatica massima generalmente non supera 1 µM, principalmente a causa del povero assorbimento e metabolismo da parte dei tessuti e della microflora gastrointestinale.

L'assorbimento e gli effetti dei polifenoli iniziano già a livello della cavità orale. Infatti, nella saliva, i glucosidi dei flavonoidi possono essere idrolizzati in agliconi e quindi convertiti in composti che possono essere assorbiti dall'epitelio della cavità orale.



L'interazione dei polifenoli con le proteine salivari (SP) è stata correlata anche a caratteristiche organolettiche come l'astringenza dei tannini o all'azione batteriostatica delle catechine del tè verde. I polifenoli possono infatti aderire fortemente all'enorme superficie della cavità orale e potrebbero agire come un "apparato a rilascio lento" che aiuta a

mantenere un adeguato stato redox e probabilmente anche la difesa contro gli stress ossidativi. Una volta giunti nello stomaco, alcuni lavori dimostrano una

prima riduzione di polifenoli in unità monomeriche. Inoltre i polifenoli potrebbero esercitare effetti protettivi diretti nel tratto gastrointestinale, eliminando le specie reattive e/o prevenendone la formazione, inibendo, ad esempio, la perossidazione indotta da proteine ematiche nello stomaco o riducendo la deaminazione delle basi del DNA o la formazione di nitrosamina.

L'intestino tenue è responsabile dell'assorbimento di una bassa quantità di polifenoli alimentari (5-10%), principalmente dopo reazioni di de-coniugazione come la de-glicosilazione. Gli agliconi possono essere assorbiti direttamente nell'intestino tenue, mentre glicosidi, esteri e polimeri necessitano una prima idrossilazione ad opera degli enzimi intestinali dell'intestino tenue o dalla microflora del colon, prima che possano essere assorbiti. Sebbene per la maggior parte dei polifenoli si seguano queste vie metaboliche, vi sono alcune eccezioni quali i glicosidi antocianici che sono stati rilevati invariati nel plasma e nelle urine. Dopo l'assorbimento nell'intestino tenue, i composti polifenolici residui e meno complessi possono subire biotrasformazione negli enterociti e poi negli epatociti ad opera degli enzimi microsomiali di Fase I (ossidazione, riduzione e idrolisi) e successivamente ad opera delle reazioni di Fase II (coniugazione).

I POLIFENOLI POSSONO ADERIRE FORTEMENTE ALL'ENORME SUPERFICIE DELLA CAVITÀ ORALE E POTREBBERO AGIRE COME UN "APPARATO A RILASCIO LENTO" CHE AIUTA A MANTENERE UN ADEGUATO STATO REDOX E PROBABILMENTE ANCHE LA DIFESA CONTRO GLI STRESS OSSIDATIVI

Queste trasformazioni generano una pletora di metaboliti coniugati solubili in acqua (glucuronide, solfato e derivati metilici) che vengono rapidamente rilasciati nella circolazione sistemica per il successivo rilascio negli organi dove possono espletare un'azione farmacologica per poi seguire l'escrezione per via urinaria. In gene-

rale, i prodotti metilati, solfati e glucuronidati continuano ad avere attività biologica sebbene inferiore rispetto alla molecola originale, a causa delle modificazioni chimiche degli stessi gruppi (idrossilici)

responsabili dell'attività antiossidante.

I polifenoli non assorbiti nello stomaco o nell'intestino tenue proseguono il loro percorso nel colon, dove il microbiota intestinale prosegue i processi metabolici. Anche una parte di polifenoli assorbiti nella parte superiore del sistema gastrointestinale, metabolizzati dal fegato ed escreti nella bile o direttamente estrusi dalle pompe di efflusso degli enterociti dell'intestino tenue giungeranno al colon dove subiranno fermentazione microbica o eliminazione fecale. La restante parte dei polifenoli non assorbiti (90-95%) viene influenzata dagli enzimi batterici del colon generando metaboliti secondari bioattivi con diverse implicazioni fisiologiche. La microflora del colon può trasformare i polifenoli in composti bioattivi, che hanno la capacità di influenzare l'ecologia intestinale e influire sulla salute umana.

Nel colon il microbiota intestinale idrolizza i glicosidi in agliconi e metabolizza ampiamente gli agliconi in composti più semplici, come gli acidi fenolici nonché β -glucuronidasi di origine microbica idrolizzano i prodotti coniugati biliari. Il metabolismo da parte della microflora intestinale di polifenoli presenti nel di vino, tè, cioccolato e molti frutti riesce a spiegare il motivo per cui polifenoli ad alto peso molecolare, inclusi proantocianidine o polifenoli polimerici ossida-

ti o tannini idrolizzabili, scarsamente assorbite nella prima porzione del tratto gastrointestinale possano raggiungere i tessuti del corpo ed esplicare azione farmacologica. Ad esempio cibi come lamponi, noci, fragole e melograni sono ricchi in ellagitannini che vengono sottoposti ad idrolisi nel lume intestinale, liberando acido

ellagico libero che raggiunto il colon viene metabolizzato dal microbiota a produrre una serie di composti di grande rilevanza sa-

lutistica chiamati urolitine. Una volta assorbiti, vengono sottoposti a metabolismo di primo passaggio epatico per poi raggiungere in concentrazioni ridotte la circolazione sistemica per essere distribuiti agli organi o eliminati nelle urine. Questi meccanismi di azione chiariscono in che modo i polifenoli ad alto peso molecolare possono raggiungere i tessuti del corpo ed eseguire un'azione farmacologica.

Una recente metanalisi ha dimostrato che l'integrazione di polifenoli migliora l'abbondanza relativa di batteri dei generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, che promuovono la salute, e riduce l'abbondanza relativa di alcuni *Clostridium*, nel microbiota intestinale di soggetti sani. L'assunzione di polifenoli in quantità tra 396 mg/die, e 593 mg/die è stata correlata all'aumento significativo dell'abbondanza relativa di diversi batteri correlati alla longevità.

Il metabolismo di molti polifenoli quali isoflavoni, quercetina e flavan-3-oli viene principalmente svolto da batteri del genere *Clostridium* e *Eubacterium* che modificano la struttura dei polifenoli di partenza liberando piccoli agliconi che in parte vengono riassorbiti e sottoposti a circolo enteroepatico mentre il restante viene assorbito nell'intestino e nelle cellule del sangue attraverso trasportatori specifici per essere distribuiti nei tessuti bersaglio.

In generale, è importante identificare i metaboliti circolanti dei polifenoli perché la natura e la posizione dei gruppi coniuganti influenzano le loro proprietà biologiche.

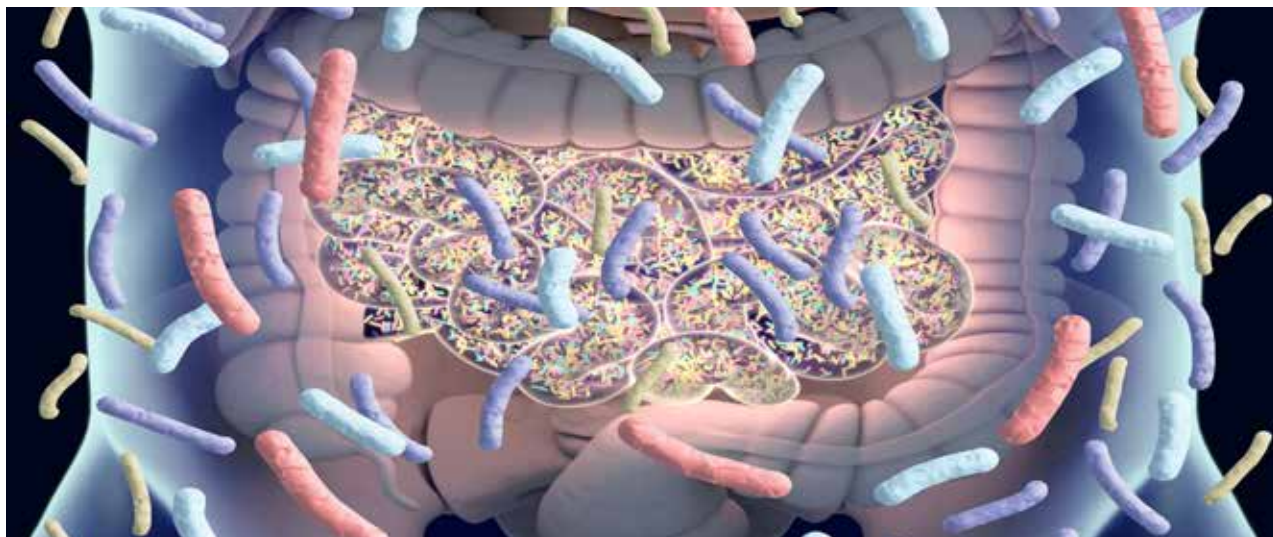
Studi recenti sostengono che le sostanze fenoliche nella dieta che raggiungono i microbi intestinali, così come i metaboliti aromatici generati,

possono modificare e produrre variazioni nella comunità della microflora esibendo effetti prebiotici e azione antimicrobica contro la microflora intestinale patogena. I polifenoli possono essere conver-

titi dal microbiota del colon in composti bioattivi che possono influenzare l'ecologia intestinale e influenzare la salute dell'ospite esibendo effetti di promozione della crescita, vale a dire azioni prebiotiche, su batteri intestinali. Sebbene i meccanismi molecolari di questi effetti prebiotici non siano stati completamente chiariti, possono essere associati, in parte, alla loro attività antimicrobica selettiva contro patogeni batteri.

Estratti fenolici ottenuti da otto bacche contenenti antociani, flavan-3-ols, proantocianidine di tipo B e ellagitannine inibiscono la crescita di batteri intossicanti dal cibo, come *Salmonella Typhimurium*, *Listeria monocytogenes* e *Staphylococcus aureus*. Ancora più interessante, le proantocianidine polimeriche tendono a ridurre il rapporto Firmicutes/Bacteroidetes e aumentare dell'abbondanza relativa di *Akkermansia muciniphila* correlato positivamente con l'ossidazione degli acidi grassi e browning degli adipociti bianchi, ma è negativamente correlata all'infiammazione e produttori di sindrome metabolica e riconosciuto come batterio benefico promettente per prevenire lo sviluppo della sindrome metabolica.

Gli ellagitannini del melograno sono invece in grado di inibire fortemente la crescita di batteri patogeni quali *Clostridium* e *S. aureus* favorendo invece la proliferazione di bifidobatteri



mentre l'acido tannico derivato dai semi d'uva è in grado di favorire la crescita di *Lactobacillus acidophilus*. Anche la curcumina e il resveratrolo hanno un impatto sul microbiota intestinale. Entrambi sono in grado di modulare il rapporto Firmicutes/Bacteroidetes espletando effetti anti-infiammatori e anti-cancerogeni modificando l'ecologia microbica del colon. La curcumina esercita effetti regolatori diretti sul microbiota intestinale che potrebbero spiegare il paradosso tra la sua scarsa biodisponibilità sistemica e le attività farmacologiche ampiamente riportate. La curcumina migliora significativamente il rapporto tra microbiota benefico e patogeno aumentando l'abbondanza di bifidobatteri, lattobacilli e batteri produttori di butirrato e riducendo la proliferazione di enterococchi, coriobacteriales, e enterobacteria. È inoltre in grado di favorire l'integrità della barriera intestinale esplicando un'azione immunomodulatoria e antiinfiammatoria nei disordini immunoinfiammatori intestinali. I dosaggi variano da 100 a 2000 mg/die di curcuma standardizzata almeno al 90% in curcuminoidi o curcumina (40-100mg/die) come tale meglio nelle forme micellari. Anche il trans-resveratrolo induce cambiamenti nel microbiota intestinale, che sembrerebbero essere associati a cambiamenti del peso corporeo e del grasso corporeo, insieme ad un miglioramento dell'omeostasi del glucosio e dei parametri correlati all'obesità sia attraverso la promozione di alcuni batteri correlati al metabolismo energetico che attraverso un azione dei

suoi sottoprodotti del metabolismo microbico intestinali, che potrebbero avere un impatto sui geni e sui percorsi coinvolti nella regolazione energetica. Da 100 a 200 mg/die di trans-resveratrolo da *Polygonum Cuspidatum* migliora efficacemente la crescita del *Lactococcus lactis* e di *Akkermansia muciniphila* e inibisce la crescita di *Enterococcus faecalis*. Inibisce inoltre la produzione di trimetilammina dalla colina attraverso il rimodellamento della composizione del microbiota intestinale.

Infine, la grande famiglia dei flavanoli o flavan-3-oli, a cui appartengono le catechine, epicatechine e i loro oligomeri come quelli presenti nel tè verde o nel cacao, interagiscono in maniera bidirezionale con il microbiota intestinale e la comprensione di queste interazioni sta permettendo di svelare i meccanismi alla base dei molteplici effetti benefici di queste molecole soprattutto a livello cardiometabolico e psicocognitivo. I polifenoli rappresentano dunque un enorme potenziale per la nostra salute e dovrebbero essere integrati giornalmente attraverso la dieta e l'integrazione. I loro benefici dipendono dall'interazione bidirezionale con il microbiota intestinale che biotrasforma i polifenoli in metaboliti bioattivi antiossidanti e antiinfiammatori in grado di agire anche attraverso meccanismi epigenetici sulla nostra salute. Inoltre, i polifenoli agiscono da prebiotici in grado di favorire la proliferazione di batteri protettivi che a loro volta producono molecole chiave per la nostra salute come gli acidi grassi a corta catena.