

La chimica nutraceutica si inserisce in maniera specifica nel panorama della nutrizione. La nutrizione è definita come un insieme di processi biologici che servono a condizionare la sopravvivenza e a migliorare lo stato di salute. Lo scopo degli integratori alimentari nutraceutici è quello di ridurre il rischio di incidenza di una determinata patologia.

La chimica farmaceutica, che attraverso aspetti applicativi (meccanismo d'azione, SAR, interazione processi biologici, etc.) cerca sostanze che possono legare e modulare recettori collegati ad una determinata patologia. La MFH (Medicine Food Homology) cerca di coniugare l'alimentazione con la farmaceutica identificando un'omologia tra farmaci e alimenti. La MFH cerca di trovare sostanze all'interno degli alimenti che abbia valenza farmaceutica.

L'alimento è un qualcosa che contiene elementi nutrizionali tradizionali e metaboliti secondari (principi attivi) che devono avere comprovata attività farmaceutica. Gli alimenti vengono suddivisi in:

1. cibi tradizionali
2. cibi arricchiti
3. integratori

L'integratore nutraceutico ha la funzione di: prevenire patologie, ritardare i processi di invecchiamento, coadiuvare la cura. L'integratore veicola sostanze nutritive (con una determinata proprietà, dosate e titolate) inserite in una forma farmaceutica con veicolazione (solo per o.s.) analoga al farmaco.

DRUG DISCOVERY

La chimica farmaceutica è in affanno poiché è diventato difficile trovare chemiotipi nuovi poiché le molecole progettate fino ad ora e gli analoghi, hanno lo stesso scaffold di base. C'è il bisogno di trovare chemiotipi diversi e si possono trovare nelle sostanze di origine naturale. Le molecole naturali possono avere una struttura chimica semplice o decisamente complessa; quelle più semplici possono essere sintetizzate a livello industriale ma la molecola di sintesi o sei sintesi avrà meno attività di quella naturale.

La chimica farmaceutica tradizionale si basa dell'interazione dei farmaci su target specifici e queste interazioni possono essere determinate attraverso le SAR. La chimica nutraceutica non si basa sulle SAR ma studia il rapporto tra quantità di metaboliti secondari e attività biologica.

Il drug discovery per gli integratori è molto simile a quello dei farmaci; la maggioranza dei farmaci sono simili a ligandi per recettori accoppiati a proteina G. In base alla similitudine strutturale, questi farmaci avranno una maggiore/minore selettività per il recettore, quindi con una differente farmacocinetica e farmacodinamica.

I fitocomplessi vanno a colpire network molecolari complessi e collegati alla patologia in maniera indiretta (una molecola che lega il bersaglio molecolare principale ed un'altra che legherà un bersaglio secondario).

La specie, razza ed età hanno importanza per determinare l'attività di un farmaco. Non tutti gli individui rispondono in modo uniforme ad un principio attivo. Quindi bisogna fare ricerche e considerazioni a priori sul soggetto a cui voglio proporre una terapia.

L'integratore nutraceutico modula in maniera limitata i soggetti che si trovano in borderline inoltre in associazione a una terapia convenzionale potrebbero andare a interferire (interazioni farmaco-farmaco).

MEET TO DRUG

Un analogo è una molecola che ha somiglianze strutturali, chimiche, di farmacocinetica/dinamica e attività biologica con un'altra molecola. Tutte le molecole hanno un'attività primaria e una o più secondarie (che possono variare da azione multitarget fino ad effetti indesiderati)

Gli integratori sono analoghi funzionali di altre molecole note e bisogna ricordare che una molecola decontestualizzata dal suo complesso potrebbe non avere la stessa attività.

A.D.M.E. [ASSORBIMENTO - DISTRIBUZIONE - METABOLISMO - ESCREZIONE]

La formulazione principale dei preparati nutraceutici è per os, quindi bisogna tenere in considerazione numerosi fattori fisiologici (come pH, motilità gastrica etc.), proprietà chimico-fisiche del preparato, trasportatori (che veicolano il principio attivo) per determinarne l'assorbimento. Gli integratori hanno difficoltà a raggiungere il sito d'azione perché il fitocomplesso è costituito da molecole grandi e complesse (quindi non possono essere modificate chimicamente) e non sempre biodisponibili.

Queste molecole possono provocare un'induzione (quindi stimolare la sintesi di nuovi enzimi o molecole) oppure una inibizione (inibire il metabolismo di altri farmaci). Alcuni integratori possono inibire il Cyp 450 e quindi causare problemi con nella terapia convenzionale (effetti collaterali e danni da accumulo)

SOMMINISTRAZIONE: os e sublinguale, inalatoria, transcutanea e rettale

- **ORALE /SUBLINGUALE:**
 - **VANTAGGI:** assorbimento variabile (può essere modulato a piacimento), economico, sicuro
 - **SVANTAGGI:** possibile basso assorbimento o assorbimento incompleto (metabolismo I passaggio)
- **TRANSCUTANEA:** l'assorbimento è condizionato da numerosi fattori come: idratazione della cute, zona, temperatura, lesioni, età
- **INALATORIA:**
 - **VANTAGGI:** è una via di veloce assorbimento, l'assorbimento è facilitato perché riesco a raggiungere direttamente i bronchi e alveoli
 - **SVANTAGGI:** dimensioni particelle (forma farmaceutica), bisogna considerare il volume inspiratorio dell'individuo e possibili sensibilizzazioni

APPROCCIO TECNOLOGICO

Dal momento in cui non è possibile lo studio dei fitocomplessi e la modificazione tramite SAR, bisogna avere un approccio di tipo tecnologico.

Un esempio significativo può essere la curcuma Meriva.

La società produttrice dell'integratore ha cercato di aumentare la biodisponibilità della curcuma agendo sul "veicolo". I curcumoidi sono stati inglobati in un trasportatore formato da lectina di soia (fitosomi) in rapporto 1:2; il fitosoma, raggiunta la cellula si fonde con la membrana cellulare ed entra per endocitosi. Con questa tecnica si ha un notevole aumento delle concentrazioni plasmatiche di curcumina (20-30) e curcumoidi (fino a 50-60) rispetto all'integratore di curcuma normale.

La maggiore disponibilità della Meriva, rende possibile un dosaggio nettamente inferiore rispetto all'estratto secco pur avendo un effetto analogo o superiore.

Un diverso approccio è stato effettuato dall'azienda che produce l'integratore alimentare a base di Castana Sativa Miller, le cui foglie e corteccia contengono tannini (ac. Gallico + zuccheri o acidi). I tannini vengono utilizzati come antitussivi, antidiarroici, per astenia, faringiti e come fonte di vitamine e Sali minerali.

La proprietà antidiarroica dei tannini è stata associata a quella dei fermenti lattici (un probiotico registrato dall'azienda) ed entrambi sono stati inglobati in tannato di gelatina. Il tannato di gelatina riduce la velocità di transito intestinale permettendo agli estratti di rimanervi più a lungo, aumentandone l'efficacia terapeutica.

DRUG FACILITATOR - BIOENHANCER

Alcune molecole sono in grado di aumentare o interferire con l'azione di alcuni integratori, farmaci e sistemi biochimici.

- NARINGINA (arancio amaro): inibizione proteina spazzina PBG
- PIPERINA (pepe nero): inibizione PBG, citocromi, glicoproteina P, enzimi metabolici
- GLICERIZINA (liquirizia): maschera sapori (usato in tecnologia), inibizione di sistemi enzimatici e azione ipotensiva (azione indiretta dovuta all'inibizione degli enzimi responsabili della metabolizzazione dei mineralcorticoidi)
- LILACINA ^{-ENZIMA-}→ ALLICINA (aglio): molecola ricca di zolfo (S-S=O) caratteristica della puzza
- GINGEROLI (zenzero): facilita l'assorbimento a livello intestinale e aumenta la biodisponibilità
- GENISTEINA (genista tintoria): utilizzato per veicolare antitumorali, inibizione delle proteine BCR (breast cancer resistant) e MRP2 (multi drug resistant protein), PBG, glicoproteina P e ha un'azione biologica ormono-simile

ASPETTI TOSSICOLOGICI - EFFETTI COLLATERALI E INTERAZIONI

I nutraceutici contenere fitocomplessi (e quindi più molecole) che possono essere analoghi funzionali di alcuni farmaci e con essi possono condividere degli effetti off target oppure presentare un one target multi components (un effetto fisiologico ottenuto attraverso diverse vie metaboliche). Dunque anche gli integratori possono avere reazioni avverse e tossicologiche; prima di decidere la terapia è necessario considerare:

- Caratteristiche geniche del paziente
- Eventuali patologie (oltre quella che si intende curare)
- Anamnesi
- Controllo quali-quantitativo del nutraceutico
- Presenza quali-quantitativa di eventuali composti chimici
- Verifica di assenza di sostanze con comprovata tossicità

Gli studi clinici hanno come scopo principale quello di aumentare la sicurezza terapeutica di una determinata molecola considerando la panoramica generale di un principio attivo (valutando eventuali effetti off-target, farmacocinetica e farmacodinamica).

Per avere risultati attendibili, da questi studi, è necessario che la quantità del principio attivo nell'integratore sia sempre costante (cosa molto difficile perché non si ha sempre la stessa quantità di p.a. nella pianta). Per questo motivo è di importanza vitale una corretta titolazione e standardizzazione. La titolazione mi permette di controllare le quantità di p.a. all'interno dell'integratore; la standardizzazione mi permette di rendere riproducibile e controllabile tutto il processo di produzione (pianta, zona di coltivazione -> metodo di estrazione -> produzione, solventi utilizzati, macchine utilizzate). Questi controlli mi permettono anche di controllare da un punto di vista qualitativo le caratteristiche dell'integratore nutraceutico, controllando le dosi di contaminanti (solventi utilizzati durante l'estrazione, pesticidi, metalli pesanti, etc.) nel mio prodotto.

CISTITE

Infezione dell'apparato urinario provocata dall'infiltrazione di batteri (E. Coli, Klebsiella, Stafilococchi, Proteus) per via uro-genitale o intestinale. La prevenzione per questa patologia è fondamentale: innanzitutto bisogna bere molta acqua per evitare l'ancoraggio dei batteri alla parete degli ureteri e per evitare la loro migrazione in vescica; nella donna è possibile utilizzare ovuli con fermenti lattici (effetto sinergico: questa forma batterica non patologica ostacola la riproduzione di quella patologica per contatto).

La terapia di elezione è l'utilizzo di antibiotici a largo spettro oppure (se inefficace) l'individuazione del battere tramite antibiogramma e successivamente si sceglie l'antibiotico maggiormente efficace per il ceppo.

Per il trattamento sintomatologico si usano antagonisti colinergici per arrestare gli spasmi dolorosi (bruciore e spasmi dolorosi) provocati dall'infiammazione (blocco motilità muscolatura liscia)

UVA URSINA

Dalle foglie vengono estratti: idrochinoni (arbutina e metilarbutina), flavonoidi (iperoside), tannini catechinici (castalbagina, diceoside tetracetato, triterpeni).

L'arbutina è un glicoside fenolico (glicone + idrochinone) che viene scisso [a pH alcalino] nei suoi componenti liberando l'idrochinone, metabolizzato e concentrato nelle urine. A livello della vescica esercita un effetto antisettico. Esercita la sua azione antibatterica anche a livello intestinale.

Viene utilizzata nella prevenzione poiché ha una scarsa azione antibatterica e antinfiammatoria ma a livello urinario crea un ambiente ostile per i batteri patogeni

BETULLA

Nel legno di betulla sono presenti grandi quantità di D-Mannosio che impedisce l'adesione dei batteri alla mucosa delle vie urinarie; può essere utilizzato anche in infezioni in corso, in associazione ad un antibiotico.

MALVA

Nella malva sono presenti mucillagini (pentosi ed esosi), antociani (malvina e malvidina), flavonoidi, tannini, ac. caffeico, ac. clorogenico, che hanno un'attività antiinfiammatoria e un'azione diuretica

MIRTILLO VIOLA

Contiene grandi quantità di antocianidine, proantocianidine e antiossidanti. È utilizzato come vasoprotettore (aumenta resistenza capillare), soprattutto nei disturbi vascolari retinici migliora la funzione visiva in semi-oscurità. Proprietà astringenti, antisettiche.

MIRTILLO ROSSO (CRAMBERRY)

Contiene elevate quantità di acido malico, citrico e benzoico che, una volta metabolizzati per via renale, abbassano il pH urinario, rendendolo la vescica un ambiente ostile per i batteri.

È stata formulata un'associazione tra il mirtillo rosso e lactobacilli acidofili: il Cramberry abbassa il pH urinario e i lactobacilli acidofili (trovando un ambiente favorevole) si sostituiscono ai batteri.

La cistite può essere provocata anche dalla candida: in questi casi un'elevata presenza di microbioti vaginali può condizionare l'insorgenza o la recidiva della candida.

POMPELMO

Nei semi sono presenti grandi quantità di flavonoidi (blanda proprietà antibatterica, antiossidante e acidificante delle urine), naringina, esperidina, canferolo.

Il succo invece contiene bergamottina e furocuramina che hanno azione sui CYP-450 e quindi possono rallentare la farmacocinetica di alcuni farmaci.

ARTROSI E ARTRITE

L'osteoartrosi (artrosi) è un'inflammatione cronica e degenerativa del tessuto connettivo delle articolazioni. Quando l'osteoartrite colpisce un'articolazione avanza per stadi. La cartilagine viene a perdere la sua caratteristica elasticità e sui bordi delle due estremità ossee che partecipano all'articolazione, compaiono delle protrusioni a forma di becco o artiglio, chiamate osteofiti; rappresentando un meccanismo di difesa dell'organismo, attraverso il quale si tenta di stabilire una maggiore superficie di contatto tra i corpi articolari, gli osteofiti sono generalmente dolorosi, soprattutto quando le protuberanze presenti sui due capi ossei vengono in contatto tra loro. L'ultimo stadio dell'osteoartrite è rappresentato dalla completa scomparsa della cartilagine, che si accompagna a deformità e rigidità articolare, eventualmente associate a gonfiore.

L'osteoartrite (artrite) è un'inflammatione acuta che interessa i tessuti molli delle articolazioni.
<http://chiropratica.it/chiropratica-utile-per/osteoartrite/>

La terapia d'elezione è costituita da antinfiammatori e antidolorifici.

ARTIGLIO DEL DIAVOLO

La droga è rappresentata dal rizoma (tuberi collegati alla radice principale) al cui interno sono contenuti iridoidi monoterpenici, derivati feniletanolici, oligosaccaridi (arpagoside e verbacoside) e arpagochinoni. L'arpagoside ha attività antinfiammatoria agendo su ossido nitrico e inibendo le COX 2, TNF α e metalloproteasi.

È stato condotto uno studio clinico associando un FANS (Rofecoxib – Tramadololo) all'artiglio del diavolo: 50 mg al giorno riducono il dolore nel giro di 2 settimane; la terapia si basa su 60 mg per 6 settimane. Gli effetti collaterali sono nettamente inferiori agli anti cox 2, gli effetti indesiderati II modesti.

La potenza antinfiammatoria è inferiore ma presenta meno effetti collaterali (a livello anche gastrico) e non vengono alterati i parametri ematici ed epatici.

BOSWELIA

Nelle gommoresine ottenute per incisione del tronco, sono contenute acidi boswelici (α -boswelico e β -boswelico) che vengono convertiti in acido 3-acetil- β -boswelico e sono analoghi strutturali dei corticosteroidi. L'azione antinfiammatoria avviene tramite un meccanismo di down regulation: inibizione dei leucociti polimorfonucleati, riduzione della degradazione dei glicosaminoglicani, inibizione della via del complemento, inibizione delle metalloproteasi e blocco della sintesi della 5-lipossigenasi.

La posologia è di 100 μ g/Kg, quindi 250 mg al giorno (con titolazione almeno al 30% in acido boswelico) per avere l'attività su Cox 1 e 2.

CURCUMA

Nel rizoma della curcuma si trovano i curcumoidi che sono pigmenti polifenolici; la curcumina e gli altri curcumoidi hanno dimostrato di possedere attività antiossidanti, antiinfiammatorie, antivirali, antimicotiche e ipocolesterolemizzanti.

Azione antiossidante: agiscono sulle specie reattive dell'ossigeno (anione superossido O₂⁻ e perossido di idrogeno H₂O₂) trasformando i radicali liberi dell'ossigeno in composti non radicalici, privi di reattività e quindi di tossicità

Azione antinfiammatoria: inibiscono le COX (ciclossigenasi: enzimi coinvolti nel processo infiammatorio)

Azione antivirale: in vitro inibisce in modo modesto le proteasi virali

Azione ipocolesterolemizzante: meccanismo ancora non chiaro

SPIREA

Il salicilato di metile e l'aldeide salicilica derivati salicilati (analoghi dell'ASA)

ZENZERO

Contenente grandi quantità di potassio, aiuta il fisiologico smaltimento dell'acido lattico.

ANANAS

La Bromelina funge da blando analgesico e antinfiammatorio, nel gambo si trovano grandi quantità di superossido dismutasi, enzima proteolitico, con attività antiossidante e antinfiammatoria, che previene la formazione della fibrina nell'articolazione.

PAPAVERO CALIFORNIANO – ESCOLZIA

In America è commercializzata anche come antinfiammatorio: contiene piccole quantità di papaverina (simile a benzodiazepine), morfina e protopina che sono alcaloidi benzilisoquinolinici. In Italia è commercializzata solo come ipnoinducente e ansiolitico.

CAPSICO

Utilizzato in loco come crema, i capsaicinoidi (alcaloidi del genere capsicum) modulano il dolore andando a rallentare l'invio stimoli nocicettivi al SNC e bloccando la sostanza P. Quest'azione è dovuta all'agonismo della capsaicina per il recettore vanilloide di tipo 1 che è particolarmente espresso nella cute.

IBS & IBD [SINDROME INTESTINO IRRITABILE & MALATTIA INFIAMMATORIA INTESTINALE]

Un sintomo comune tra queste 2 patologie è dolore addominale spesso accompagnato da gonfiore e meteorismo. L'IBS può verificarsi in qualsiasi parte dell'intestino e provoca dolore addominale, meteorismo, stipsi, gonfiore. L'IBD è un'inflammatione cronica della parete intestinale che può degenerare in ulcera. L'IBD comprende morbo di Crohn (lesioni lungo l'intero tratto intestinale con conseguente deficit nell'assorbimento) o colite ulcerosa (inflammatione del colon). Queste patologie possono aumentare il rischio di gastro-interite infettiva poiché l'inflammatione cronica danneggia la parete. Marcatori della patologia sono: 1-antitripsina, proteina dell'emoglobina fecale, lattoferrina, citochine IL-1 e IL-6)

Bisogna aumentare il periodo di remissione della patologia andando a intervenire sulla dieta e andando a riequilibrare la flora intestinale. La dieta deve essere completamente priva di tutti quegli alimenti fermentati quali: oligosaccaridi, disaccaridi, monosaccaridi, alcol e polioli (sorbitolo, mannitolo, xilitolo e maltitolo) [dieta FODMAP].

La terapia d'elezione prevede: antibiotici, antiinfiammatori, immunomodulatori, antispasmodici (iosciamina, otilonio bromuro), agonisti serotoninergici (recettore T₃ provoca rilassamento). In queste patologie vi è una sovra-espressione dei recettori muscarinici (cellule del cajal -> cellule pacemaker della motilità ricche di canali del Ca).

“LASSATIVI”

Vengono utilizzati glucomannani o psilio, che per effetto meccanico, assorbono acqua che poi rilasciano a livello dell'intestino. Per il meteorismo viene utilizzato il dimeticone, che grazie alla maggiore tensione superficiale creata, ingloba aria.

POLIFENOLI

L'introduzione dei polifenoli (lignani, stilbeni, acidi fenolici) con la dieta riduce i marker dell'inflammatione nel sangue. Gli acidi fenolici (acido caffeico, clorogenico, etc.) vengono metabolizzati dai batteri commensali del colon e riducono l'espressione delle iliochine proinflammatorie (IL-17 e IL-18)

FITOSTEROLI

I fitosteroli chimicamente vengono distinti in $\Delta 5$ -steroli e stanoli. L'introduzione di fitosteroli (flavoni, isoflavoni, flavonoli, flavononi) con la dieta possono ridurre l'espressione il fattore di trascrizione NF-KB (gene di trascrizione pro infiammatorio) e la protein-kinasi pro infiammatoria (MAPK). Inoltre sono efficaci nel processo riparativo della muscosa e possono aumentare i tempi di remissione della patologia (non sono efficaci nella prevenzione)

FINOCCHIO

È ricco in flavoni, anetolo e canfene; ha proprietà antispasmodiche, antinfiammatorie e riduce l'aerofagia, inoltre è un ottimo antiossidante poiché previene la perossidazione lipidica (che provoca danno da stress ossidativo)

CURCUMA

È stata indotto in cavie una forma di colite cronica (sintomatologia: feci mucosanguinolenti, di consistenza semi liquida e perdita di peso). Un gruppo di controllo è stato nutrito con una dieta "normale" e un altro gruppo con una dieta arricchita con fitosteroli e curcuma per 14gg.

Alla fine dell'esperimento è stato condotto un esame istologico sulla mucosa del colon: nelle cavie con dieta normale si è riscontrato una perdita di funzionalità della mucosa, a contrario, nelle cavie con dieta arricchita, si è registrato una remissione e un aumento della funzionalità. In questo esame istologico sono stati analizzati i recettori colinergici di ileo e intestino e si è visto che quest'ultimi rispondevano correttamente a stimolazioni tramite agonisti e antagonisti.

La curcuma agisce sui canali del Ca e sui recettori colinergici come antagonista non competitivo (legame reversibile); ha azione maggiore sul colon, rispetto a ileo. La curcuma ha azione antiinfiammatoria e ripristina la normale funzionalità della mucosa; nell'uso prolungato prevale l'attività miorilassante.

In queste patologie sono coinvolti anche i recettori istaminergici (5-HT₃) che possono provocare a livello della muscolatura liscia intestinale:

Contrazione: per effetto indiretto della serotonina su recettori muscarinici

Rilassamento: azione diretta della serotonina

La curcuma non agisce direttamente sul recettore istaminergico ma ha un effetto spasmolitico agendo sui canali del Ca: diminuisce la fuoriuscita di Ca dalla cellula. Questo ridotta fuoriuscita può portare anche a degli effetti off-target riducendo la contrattilità spontanea di: stomaco, cistifellea, trachea, vescica, aorta e ha effetti ionotropi e cronotropi sul cuore.

CANNABIS SATIVA

La canapa è utilizzata come analgesico e antinfiammatorio, utilizzata per disturbi multipli (cancro, sclerosi, etc). I principi attivi utilizzati sono i terpenoidi (fitocannabinoidi):

- THC: Δ -9-tetraidrocannabinolo
- CBD: cannabindiololo
- Cannabigerolo
- Cannabicromene

THC e CBD agiscono sui recettori CB₁ (SNC e SNP) e CB₂. I due recettori si trovano in tutti gli strati dell'apparato gastrointestinale e la loro attivazione provoca una diminuzione dell'infiammazione, motilità, dolore e secrezione di HCl. Il THC ha anche effetti psicoattivi che provocano l'apertura dei canali CB₁ a livello del SNC. Il CBD (apertura lattone THC) non presenta tali effetti poiché ha bassa affinità per i recettori CB e mantiene soltanto l'attività antiossidante e antiinfiammatoria, riducendo la produzione di citochine pro-infiammatorie e rallentando il transito intestinale (rendendolo fisiologico)

IPERTENSIONE

L'ipertensione è provocata da una perdita di elasticità delle pareti dei vasi (patologia cronica) che colpisce il 20% della popolazione. Si divide in:

Iperensione I: non ha eziologia ma è dovuta principalmente all'età

Iperensione II: ha una sua eziologia

L'ipertensione può aumentare il rischio di patologie come infarto, ictus, malattie vascolari, insufficienza cardiaca congestizia.

Questa patologia è trattata farmacologicamente utilizzando una o più classi di farmaci in associazione:

- Diuretici
- Vasodilatatori
- α e β -bloccanti
- Sartani

- ACE-inibitori
- Ca-Moduatori

Nei soggetti che presentano una pressione border-line si può attuare una terapia di tipo nutraceutico in associazione a dieta ed esercizio fisico.

CAFFÈ VERDE

Il caffè verde contiene esteri dell'acido caffeico, fenolico e chinico, alcaloidi purinici (trigonellina -> ipoglicemizzante). La probabile azione ipotensiva pare sia dovuta all'azione dell'acido clorogenico sull'elasticità [meccanismo ancora sconosciuto].

LINDERA

Contiene la Dicentrina, un alcaloide con proprietà ipotensive con meccanismo d'azione del tipo α -antagonista (selettivo per il recettore $\alpha 1D$ e basso per il $\alpha 1B$) e non provoca variazioni di gittata e frequenza cardiaca. L'unico problema di questo integratore è la sua affinità per il recettore $\alpha 1A$ che nell'uomo può provocare ipertrofia prostatica benigna.

UNCARIA

Nella corteccia e nelle ghiande sono presenti la rincofilina e la isorincofilina che impediscono al Ca di entrare nella muscolatura liscia vasale riducendone la contrattilità con conseguente vasodilatazione. Come tutti i Ca-modulatori, anche la rincofilina può provocare stipsi con conseguente blocco della peristalsi intestinale.

NELUMBO NOCIFERA [FIORE DI LOTO]

In Cina questo fiore è coltivato e consumato anche a fini alimentari. Nelle foglie vi sono apprezzabili quantità di isoliensinina che ha attività di Ca-modulazione e $\alpha 1$ -bloccante

ALLIUM LEPA [CIPOLLA]

Nella cipolla è contenuta la quercetina, che ha attività di Ca-modulazione e $\alpha 1$ -bloccante

OLEA EUROPEA [ULIVO]

Nei frutti e nelle foglie sono presenti iridoidi monoterprenici (oleuropeina) e triterpenici (acido oleanoico che sembra avere effetti benefici sui livelli di colesterolo). L'oleuropeina è un derivato dell'idrossitirosolo e agisce sulla pressione arteriosa con un meccanismo paragonabile al verapamil (1 mg/ML di OLEUROPERINA corrispondono 0,1 μ M di VERAPAMIL)

L'EFSA nelle linee guida ministeriali ha stabilito che una dose giornaliera di idrossitirosolo di 5mg/die è utile nella prevenzione dell'ossidazione del LDL e consecutivo danno da stress ossidativo. Per raggiungere le dosi prestabilite dall'EFSA di idrossitirosolo, sono necessari 215 mg di oleuropeina.

Esperimenti in vitro hanno evidenziato:

- Rilassamento dei vasi
- Azione reversibile sui canali del Ca
- Effetto cardio protettivo
- Inibizione ossidazione LDL

Esperimenti in vivo:

- Antipertensivo in cavia
- Riduzione effetto pro-infiammatorio e pro-ossidante per i vasi
- Anti-aterosclerotico

IBISCO

I fiori di Ibisco contengono antocianine (cianidina-3-O-sambubioside e delphinidina-3-O-sambubioside responsabili del colore del fiore) che inibiscono la contrattilità dei vasi (meccanismo Ca-modulatore simile) e riduzione della aterosclerosi. L'acido ibiscico (metabolita secondario) è un analogo funzionale del Captopril. L'Ibisco ha una blanda azione Ca-modulatrice e agisce sull'enzima convertitore (ace-inibitore)

ASSOCIAZIONE ULIVO-IBISCO

Associando ulivo e ibisco si ha effetto somma: la miscela funziona meglio dei singoli estratti.

L'associazione mi permette di agire su un network più vasto: in un'unica miscela (ulivo 13: ibisco 2) ho attività antiossidante, Ca-modulatore e ACE-inibitore [attività cronotropa negativa, vasodilatatore]. Il composto ha una buona selettività: non ha effetti su apparato respiratorio, può

agire su peristalsi intestinale, può avere azione come vaso deferente (azione simile a Viagra). Scegliendo con giudizio gli eccipienti, si può modulare efficacemente sia potenza che farmacodinamica e farmacocinetica.

NEURODEGENERAZIONE

Questa patologia può avere cause dirette [aterosclerosi, infiammazione, deposito amiloide, ...] o indirette (trombosi, embolia, ischemia, ...) ma la causa più comune è l'ipertensione.

Durante l'ischemia o infarto cerebrale, le cellule che si trovano nel core (epicentro) si ha morte cellulare; nella zona limitrofa (definita penumbra) le cellule attuano un meccanismo di difesa, aumentando l'ingresso di Ca e riperfusione, aumentando il metabolismo, etc. nelle ore successive all'evento. Questo meccanismo di difesa comporterà eccitotossicità, depolarizzazione, infiammazione e apoptosi.

Il trattamento terapeutico prevedrebbe la somministrazione, il prima possibile dopo l'evento, di Ca-modulatori (però le dosi terapeutiche per questa patologia, sono mortali a livello cardiaco). I differenti canali del calcio hanno troppe omologie per avere selettività.

Il nutraceutico potrebbe essere usato solo per la prevenzione di tali patologie. Se le cellule sono state pre-trattate, oltre a ridurre il rischio ischemico, si ha anche un minor danno poiché la cellula risponderebbe meglio all'insulto ischemico (danni da Ca e H₂O₂)

TOSSE

La tosse si può dividere principalmente in grassa e secca; le cause sono molte ed eterogenee. L'origine può essere di natura gastrica, respiratoria, etc.

CASTAGNO

Le foglie di castagno hanno blande proprietà antitussive, antibiotica e antivirale [agendo su recettori colinergici]

BORRAGINE

Contiene supidina (alcaloide pirrozinico) che ha attività antitussiva. Questa molecola può dare gravi reazioni avverse poiché può interferire con gli anticoagulanti e alterare il fattore di coagulazione.

ANICE

Contiene l'olio essenziale trans-anetolo, che è un bronchitico e l'acido clorogenico che è un espettorante.

LICHENE

Contiene polisaccaridi (lichenina) e acido fumarico che facilitano l'idratazione ed espulsione del muco

VERBASCO

Ricco in oli essenziali, acido fumarico, acido caffeico ed ha attività emoliente, espettorante; utile per tosse e tracheiti.

BASILICO

Contiene oli essenziali (eucaliptolo e eugenolo)

OLI ESSENZIALI

Sono miscele costituite soprattutto da monoterpeni e sesquiterpeni; sono volatili, profumati, estraibili per distillazione in corrente di vapore e hanno azioni farmacologiche: antisettica, espettorante, stimola la circolazione, rubefacente.

Sono formulazioni liquide, volatili, costituite da metaboliti secondari e composti da: terpeni, esteri, aldeidi, chetoni, alcoli. Vengono estratte sotto forma di olio, ottenute per: distillazione a vapore,

spremitura, enflauge (estratto tramite olio di animale che assorbe le sostanze lipofile), estrazioni con solventi e macerazione.

Hanno una blanda attività battericida/batteriostatica: azione dovuta ad alterazioni della parete cellulare batterica poiché queste sostanze, essendo idrofobiche, inglobano il battere isolandolo dall'ambiente circostante e inoltre possono inibire alcune vie metaboliche.

Gli oli essenziali più usati sono rosmarino, melissa, menta, basilico i cui oli essenziali contengono fitolo, verbenone e canfora.

SAR: gli anelli fenolici/fenolici sostituiti, hanno gruppi -OH ad azione inibitoria; chinini favoriscono l'inattivazione delle proteine batteriche.

Recenti studi hanno cercato di stabilire quali attività avessero gli oli essenziali in associazione ad antibiotici; l'associazione permette di ridurre la dose terapeutica degli antibiotici.

INFLUENZA

ECHINACEA

È un eccellente immunostimolante poiché contiene acido clorogenico, flavonoidi, echinacoside e vitamina C. L'acido clorogenico stimola il midollo osseo e macrofagi. L'echinacea è utile sia durante l'infezione, sia anche nella prevenzione, infatti, oltre a ridurre il rischio di infezioni virale, rende il decorso più rapido.

ELEUTEROCOCCO

Contiene acido clorogenico e eleuteroside D (lignano) e A (steroidi) con attività antinfiammatoria. Oltre ad un'attività sui vasi e a livello intestinale, aumenta il numero di cellule T-Helper, aumenta l'azione citotossica batterica e ha attività immunostimolante.

GINSENG PANAX

Contiene ginsenosidi (steroidi, saponine) che hanno attività immunostimolante aumentando il numero di cellule T-Helper e immunoglobuline

PROPOLI

La propoli è una sostanza resinosa brunastra contenente flavonoidi, fenoli e terpeni. Ha attività antibatterica, antifunginea, antivirale, antiossidante ed immunomodulatoria.

Attività antinfiammatoria: l'estere fenilico dell'acido caffeico (CAPE) inibisce la via della lipossigenasi per l'acido arachidonico che è alla base del processo infiammatorio.

Attività antibatterica: il meccanismo d'azione dei composti presenti nella propoli (benzofenone poliiisoprenilato, galangina, pinobancsina e pinocembrina) non è del tutto noto.

Attività antivirale: il CAPE esercita una inibizione competitiva sull'attivazione del fattore di trascrizione NFκB, indotta dal fattore di necrosi tumorale (TNF). È possibile che il CAPE eserciti i suoi effetti anche inibendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che hanno un ruolo preminente nell'attivazione di NFκB

CISTITE

- uva ursina: idrochinoni (arbutina [glicoside fenolico: idrochinone + glicone], metilarbutina), flavonoidi (iperoside), tannini catechinici, triterpeni
- betulla: D-mannosio
- malva: mucillagini, antociani (malvina, malvidina), flavonoidi, tannini
- mirtillo viola: antocianidine, proantocianidine, antiossidanti
- mirtillo rosso: ac malico, citrico, benzoico
associazione con lactobacilli acidofili
- pompelmo: semi (flavonoidi, naringina, esperidina, canferolo) succo (bergamottina, furocuramina)

INFIAMMAZIONE

- artiglio del diavolo: iridoidi monoterpenici, derivati feniletanolici, arpagochinoni, oligosaccaridi (arpagoside, verbacoside)
confronto con tramadololo
- boswelina: acidi boswelici (alfa/beta-boswelico) --> 3-acetil-beta-boswelico
- curcuma: curcuminoidi (pigmenti polifenolici; curcumina, metossicurcumina)
- spirea: salicilato di metile, aldeide salicilica
- zenzero: grandi quantità di K
- ananas: bromelina
- escolzia: papaverina, morfina protopina (alcaloidi benzilisoquinolinici)
- capsico: capsicinoidi

INTESTINO

- polifenoli (lignani, stilbeni, ac fenolici)
- fitosteroli (delta5-steroli, stanoli): flavoni, isoflavoni, flavonoidi, flavonoli
- finocchio: flavoni, anetolo, canfene
- curcuma
- cannabis sativa: terpenoidi (fitocannabinoli) THC, CBD

IPERTENSIONE

- lindera: dicentrina (alcaloide)
- uncaria: rincofillina e isorincofillina
- nelumbo nocifera (fiore di loto): isoliensinina
- aglio :
- cipolla: quercitina
- ibisco: antocianine (cianidina-3-O-sambubioside e delphinidina-3-O-sambubioside)
analogo captopril
- ulivo: iridoidi monoterpenici (oleuropeina) e triterpenici (ac oleoico)
analogo verapamil

TOSSE

- castagno
- borragine: supidina (alcaloide pirrozinico) {alterare il fattore di coagulazione}
- anice: trans-anetolo, acido clorogenico
- lichene: polisaccaridi (lichenina) e acido fumarico
- verbasco: oli essenziali, acido fumarico, acido caffeico
- basilico: eucaliptolo, eugenolo

INFLUENZA:

- echinacea: acido clorogenico, flavonoidi, echinacoside e vitamina C
- propoli: estere fenilico dell'acido caffeico (CAPE), flavonoidi, fenoli e terpeni
- ginseng: ginsenosidi (steroidi, saponine)
- eleuterococco: acido clorogenico e eleuteroside D (lignano) e A (steroidi)

