

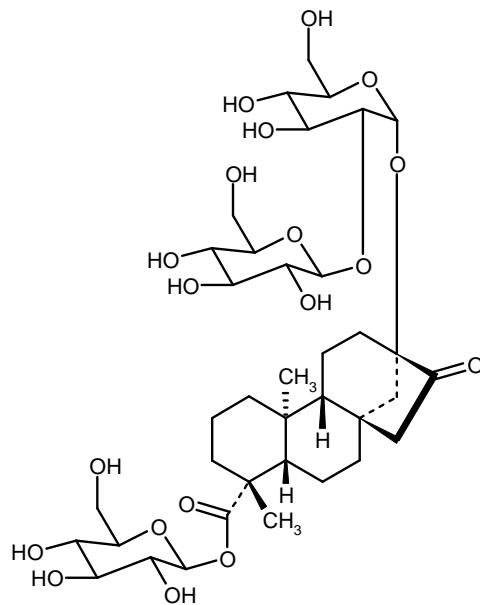
Attività antidiabetica dello stevioside (*Stevia rebaudiana*), una pianta idiana (*Trichoderma indicum*) come antitosse, l'estratto acquoso di vischio per il trattamento dell'epatite C e il ginseng come terapia complementare degli attacchi acuti di origine batterica nella bronchite cronica

Il diabete mellito costituisce un gruppo di malattie metaboliche caratterizzate da iperglicemia, la quale può derivare da difetti della secrezione insulinica o del meccanismo d'azione di questo ormone o da entrambe le cause. Si riconoscono due principali tipi di diabete, di cui il primo viene chiamato "insulin-dependent diabetes mellitus" (IDDM) o, con dizione più moderna, "diabete di tipo 1", mentre l'altro viene chiamato "non insulin-dependent diabetes mellitus" (NIDDM) oppure "diabete di tipo 2". Il diabete mellito di tipo 1 è caratterizzato dalla distruzione delle cellule β del pancreas con un meccanismo autoimmune e comporta solitamente un deficit assoluto di insulina; può essere di due sottotipi: a) immuno-mediato e b) idiopatico. Il diabete mellito di tipo 2 può essere invece caratterizzato da vari gradi di resistenza all'insulina e di deficienza dell'insulina. Nonostante i recenti progressi compiuti nella chimica e nella farmacologia molecolare dei farmaci antidiabetici, il diabete rimane un problema terapeutico di notevole gravità. Esistono attualmente 100 milioni di persone nel mondo che soffrono di diabete e ci si aspetta che questo numero debba crescere a 300 milioni negli anni che ci separano dal 2025, con la maggiore percentuale dei casi concentrata negli USA, in Cina ed in India. Il 5% dei casi di diabete è causato dalla forma della malattia di tipo 1, mentre la forma di tipo 2 rappresenta oltre il 90% di tutti i casi di diabete. L'unico trattamento possibile del diabete di tipo 1 è l'insulina, mentre per il diabete di tipo 2, i cui fattori di rischio sono l'obesità, l'età avanzata, l'ereditarietà e l'appartenenza a determinati gruppi etnici, oltre che sull'insulina la terapia si basa sulla dieta e sugli antidiabetici orali. Nonostante esistano relativamente ampie possibilità di scelta per poter modulare la terapia del diabete di tipo 2, vi sono oggi due principali deficienze nel trattamento di questa malattia: la mancanza assoluta di farmaci per prevenire o curare le complicanze diabetiche e la carenza di farmaci per curare il fenomeno della resistenza all'insulina, che si verifica nella maggior parte dei pazienti colpiti da diabete di tipo 2. Di conseguenza, la ricerca di nuovi antidiabetici è un problema aperto e ai fini del successo di questa attività l'esplorazione delle fonti vegetali riveste un'importanza fondamentale.

Gli estratti delle foglie della pianta *Stevia rebaudiana* Bertoni sono stati impiegati per molteplici anni in Brasile e in Paraguay come medicina tradizionale per il trattamento del diabete e recenti indagini hanno confermato che la somministrazione orale di uno di questi estratti a volontari sani per 3 giorni consecutivi ha prodotto una riduzione del 35% dei livelli ematici del glucosio; lo stesso effetto è stato osservato in pazienti affetti da diabete di tipo 2. Il principale costituente chimico delle foglie di *S. rebaudiana* è il glicoside stevioside, che, in

studi altrettanto recenti, ha dimostrato di esercitare un effetto insulinotropo diretto sulle isolette isolate di topo e su cloni di cellule β di ratto.

Ricercatori del C. Aarhus University Hospital, Danimarca, hanno eseguito uno studio con l'obiettivo di verificare se lo stevioside esercita un'azione ipoglicemizzante in ratti normali del ceppo Wistar e in ratti non obesi con diabete di tipo 2 del ceppo Goto-Kakizaki (P.B. Jeppesen *et Al.*, *Phytomedicine*, 9: 9-14, 2002). A questi animali è stato iniettata una dose di stevioside (0,2 g/kg) e una dose di glucosio (2,0 g/kg). Lo stevioside ha soppresso nei ratti diabetici la risposta al glucosio (incremento dell'area sotto la curva della concentrazione di glucosio di 468 ± 50 per lo stevioside contro $958 \pm$ nei controlli) e concomitantemente ha aumentato la risposta all'insulina; sorprendentemente, lo stevioside ha diminuito anche i livelli di glucagone. Nei ratti normali, lo stevioside ha aumentato i livelli ematici di insulina senza tuttavia modificare la risposta al glucosio. I risultati di questo studio indicano che lo stevioside, il principio attivo di *S. rebaudiana*, esercita nei ratti con diabete di tipo 2 del ceppo Goto-Kakizaki un'azione ipoglicemizzante, insulinotropica e glucagonostatica e che possiede il potenziale per divenire un nuovo farmaco antidiabetico.



Stevioside

Trichoderma indicum R. Br. è una pianta molto conosciuta in India, dove viene chiamata “Surasa” (Sanscrito), “Chhota kulpha” (Indi) o Kazhutha thumba” (Tamil). Le foglie e i fiori di *T. indicum* vengono impiegati come emolliente e

come diuretico, mentre le radici vengono impiegate per curare la dissenteria, nella tosse, nel raffreddore, nelle febbri e nei dolori alle giunture.

I uno studio condotto da ricercatori della Jadavpur University e dell'Indian Institute of Chemical Biology, Calcutta, un estratto metanolico dell'intera pianta è stato valutato per l'attività antitosse (K. Srikanth *et Al.*, *Phytomedicine*, 9: 75-7, 2002). Per questo scopo, topi del ceppo Swiss albino di entrambi i sessi sono stati sottoposti al test della tosse indotta dal biossido di zolfo, che si basa sulla differenza del numero dei colpi di tosse in un determinato periodo di tempo (5 minuti) che sopravvengono dopo l'esposizione al gas (1 minuto) fra gli animali trattati e gli animali di controllo.

Al termine dell'esperimento, è stato possibile osservare che, rispetto ai controlli non trattati, si è verificata negli animali trattati con l'estratto una diminuzione dose-dipendente del numero dei colpi di tosse. Il massimo effetto antitosse (59,1% di inibizione) dell'estratto è stato riscontrato dopo 90 minuti dalla somministrazione di una dose orale di 200 mg/kg; nello stesso test, la codeina fosfato, il noto farmaco antitosse scelto per questo studio come standard di riferimento, ha esibito il massimo di inibizione della tosse (62,9%) 90 minuti dopo la somministrazione della dose orale di 10 mg/kg. I risultati di questo studio hanno quindi dimostrato che l'uso come antitosse che viene fatto in India della pianta *T. indicum* ha una base farmacologica sperimentalmente dimostrabile.

Trattamento	Dose (mg/kg)	N° dei colpi di tosse (media ± SEM)			
		0 min	30 min	60 min	90 min
Controlli		83,83 ± 0,91	83,0 ± 1,03	83,17 ± 0,79	83,17 ± 0,95
Codeina fosf.	10	84,54 ± 1,02	43,16 ± 2,72*	41,66 ± 0,66*	30,83 ± 0,60*
			(48,0%)	(49,9%)	62,9%)
Estratto	100	83,33 ± 1,12	66,0 ± 0,73*	60,17 ± 0,30*	63,33 ± 0,95*
			(20,48%)	(27,65%)	(23,85%)
Estratto	200	84,66 ± 1,03	58,0 ± 1,21*	43,83 ± 0,87*	34,0 ± 1,06*
			(30,12%)	(47,30%)	(59,1%)

* p < 0,001 verso i controlli.

Attività antitosse dell'estratto totale di *Ttrichodesma indicum* nel test detta tosse indotta nel topo da SO₂.

Il virus dell'epatite C (HCV) è la causa di una malattia cronica del fegato che si sviluppa attraverso più stadi, gli ultimi dei quali possono essere la cirrosi e il carcinoma epatocellulare. Il numero delle infezioni dovute a questo virus viene calcolato in 170-200 milioni per anno. La remissione spontanea dell'infezione costituisce un evento molto raro, mentre il trattamento convenzionale, basato sulla somministrazione di interferone A e dell'antivirale ribavirina, procura solo il 35-50% di guarigioni a prezzo di pesanti effetti collaterali (emicrania, mialgia,

artralgia, febbre, sintomi psichici e disturbi emotivi); inoltre, la guarigione può essere solo apparente e, dopo la sospensione della terapia, le ricadute sono frequenti.

Il vischio (*Viscum album* L.) è una pianta parassita ben nota nella medicina popolare, le cui preparazioni vengono impiegate in tempi moderni per la terapia dei tumori a causa dell'attività immunostimolante attribuita al contenuto in lectine. Poiché l'attività immunomodulatrice anche nelle malattie virali, in un recente studio clinico preliminare (K.J. Tusenius *et Al.*, *Complementary Ther. Med.*, 9: 12-6, 2001), cinque pazienti affetti da epatite C cronica sono stati trattati per un anno con un preparato iniettabile (Iscador[®], Weleda) contenente un estratto acquoso di vischio standardizzato a 380 ng/mL di lectine e 14 mg/mL di viscotossine. In due dei cinque pazienti, è stata osservata al termine dello studio una riduzione dell'infezione denunciata dalla diminuzione da 6 a 20 volte della concentrazione dell'RNA di HCV circolante; inoltre, si è verificato il completo ritorno alla normalità dei parametri epatici aspartato amminotransferasi (AST) e alanina amminotransferasi (ALT). Dei rimanenti pazienti, due non hanno tratto beneficio dal trattamento e in uno si è verificato un peggioramento dell'infezione. Il trattamento è stato ben tollerato e in tutti i pazienti è stato osservato un miglioramento della qualità della vita.

La ridotta dimensione di questo studio non permette di trarre l'evidenza che gli estratti acquosi di vischio possono sostenere un ruolo nella terapia dell'epatite C; tuttavia, viene fornita la giustificazione per la conduzione con il vischio di ulteriori indagini cliniche più ampie e approfondite.

Il cinque per cento circa dei pazienti che soffrono di bronchite cronica è soggetto anche ad attacchi acuti di questa malattia respiratoria. Poiché il 50-70% di questi attacchi è provocato da batteri, gli antibiotici costituiscono il trattamento d'elezione. Tuttavia, anche se la somministrazione di antibiotici produce effetti benefici, non sempre questi farmaci sterilizzano completamente l'intero sistema bronchiale. Di conseguenza, si ritiene che terapie complementari a quella antibiotica possano contribuire a risolvere i problemi terapeutici legati alla bronchite cronica e probabilmente ad impedire che questa evolva in più gravi malattie ostruttive delle vie respiratorie.

Poiché è noto che il ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) può produrre un aumento degli anticorpi e delle cellule natural killer, è stato suggerito che l'attività immunostimolante di questa pianta possa essere utile nella terapia delle malattie infettive respiratorie. Con lo scopo di verificare la fondatezza di questa ipotesi, è stato condotto presso l'Università di Milano uno studio clinico aperto, randomizzato, su 44 pazienti affetti da bronchite cronica, a parte dei quali sono stati somministrati 2 volte al giorno per 9 giorni 875 mg di amoxicillina e 175 mg dell'inibitore delle β -lattamasi acido clavulanico, mentre ai rimanenti pazienti, oltre alla terapia antibiotica, sono state somministrate anche due compresse al giorno contenenti ciascuna 100 mg dell'estratto standardizzato di

ginseng G115 (Ginsana[®], Pharmaton) (K. Scaglione e M. Weiser, *Clin. Drug. Invest.*, 21: 41-5, 2001).

Ogni giorno è stata effettuata la conta delle unità formanti colonie nel secreto bronchiale dei pazienti e come end point dello studio è stata assunta l'eliminazione dell'infezione; in tutti i casi in cui l'infezione è stata giudicata curata in anticipo rispetto alla durata prevista per lo studio, i trattamenti sono stati sospesi.

La riduzione della conta batterica al limite inferiore di sensibilità del metodo adottato è stata raggiunta in entrambi i gruppi a confronto entro il settimo giorno di trattamento. Tuttavia, l'eradicazione dell'infezione nel gruppo trattato anche con il ginseng è stata raggiunta mediamente in 5,9 giorni contro i 6,7 giorni del gruppo dei pazienti trattati con la sola terapia antibiotica, con una riduzione della durata dell'infezione del 12%. I risultati di questo studio forniscono una preliminare indicazione sulla potenziale utilità del ginseng come terapia complementare a quella antibiotica per il trattamento degli attacchi acuti di origine batterica in pazienti affetti da bronchite cronica.