



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE PER IL TRATTAMENTO DEL MORBO DI CROHN

Corteccia e resina di Boswellia serrata

Una malattia che, oltre alla grave sintomatologia fisica, impatta con importanti risvolti psicologici sulla vita di chi ne è affetto. Oltre agli interventi di tipo alimentare e farmacologico, al quale può essere efficacemente affiancato il supporto offerto dalla fitoterapia e da alcune piante in particolare, come Boswellia e Curcuma, è auspicabile anche l'utilizzo dell'Iperico nell'ambito della depressione: un approccio ad ampio spettro che permette di ridurre dosaggio ed effetti collaterali dei farmaci di sintesi.

***Silvia Trabucchi**

La malattia di Crohn è una Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (MICI), che può colpire con distribuzione segmentaria, qualsiasi parte del tratto gastrointestinale, dalla bocca all'ano. Più comunemente quest'infiammazione interessa l'ultima parte dell'intestino tenue, chiamato ileo (da cui 'ileite'), e/o il colon ('ileocolite') oppure il colon

in generale, in una sua qualsiasi parte ('colite'). Sintomi caratteristici e peculiari di questa malattia sono anzitutto ulcere intestinali, spesso alternate a tratti di intestino sano; le ulcere, derivanti dall'infiammazione, qualora non curate adeguatamente, possono portare a creare restringimenti intestinali (stenosi) o possono approfondirsi sino a generare lesioni di continuità con gli organi circostanti (fistole); talvolta possono complicarsi/aggravarsi e favorire la formazione di raccolte di materiale infiammatorio, con

produzione di pus. L'andamento di questa patologia è cronico e recidivante, caratterizzato dall'alternarsi di episodi acuti seguiti da periodi di remissione clinica. Fino agli anni Trenta, il morbo di Crohn era una patologia estremamente rara, per la quale non vi era ancora un nome specifico e il cui riconoscimento rappresentava una notevole difficoltà. La malattia di Crohn è più frequente nei Paesi Occidentali ed è rara se non assente nei Paesi in via di sviluppo. Sulla base di una ricerca svolta da AMICI (Asso-

ciazione Nazionale Malattie Intestinali Croniche) si calcola che in Italia ci siano almeno 150.000 persone affette da malattie infiammatorie intestinali di cui probabilmente 30-40% affetti da MC. L'incidenza è in aumento, essendo quasi quadruplicata negli ultimi anni nei Paesi a maggior prevalenza (Nord Europa, Nord America). In Italia per la malattia di Crohn è stata stimata un'incidenza di 3,7-4,2/100.000/anno e una prevalenza di 50-54/1.000.000. Nei soggetti compresi tra i 15 e i 25 anni di età la malattia di Crohn rappresenta la causa organica più frequente di dolore addominale ricorrente. (*Coordinamento nazionale docenti universitari di gastroenterologia*, 2013-2015).

Il morbo di Crohn viene molte volte definito come "malattia invisibile" perché non mostra segni visibili e il paziente stesso difficilmente ne parla per paura di non essere capito e di venir descritto come "malato"; eppure è una malattia che lascia segni indelebili sia nel cuore che nella mente, impedendo di compiere tutte le azioni che si era soliti svolgere.

La medicina contemporanea permette di curare in modo ottimale i singoli distretti e, nella maggior parte delle patologie, a ottenere una remissione completa. Nelle patologie croniche questo risulta più difficile perché bisogna cercare di ridurre al minimo gli episodi in acuto e gli effetti correlati alla patologia, presenti spesso anche nel periodo di remissione. Questa malattia, presentando un andamento cronico, comporta degli impatti significativi sulla qualità della vita dei soggetti interessati, per questo circa il 30-50% cerca aiuto nelle medicine complementari. La maggior parte dei pazienti ricorre alla fitoterapia, e ad altre medicine complementari o non convenzionali, quando non riesce più ad avere un controllo ottimale della propria vita, un'inadeguata e insufficiente risposta alle terapie convenzionali e ha paura degli

effetti collaterali della terapia farmacologica (Yanai *et al.*, 2016).

Il ruolo dell'alimentazione

Un'ideale alimentazione è fondamentale per chi soffre del morbo di Crohn, non solo in termini di quantità, ma soprattutto per la qualità degli alimenti assunti. La patologia di Crohn, come descritto in precedenza, è una malattia altamente infiammatoria che provoca danni, di diversa entità, alla mucosa dell'intestino e proprio per questo non ci si può permettere di assumere cibi irritanti e infiammanti che andrebbero a provocare ulteriore infiammazione all'apparato digerente. Attenzione quindi alle sostanze nervine contenute per esempio in caffè, cioccolato, tè nero, e ovviamente all'alcol; limitare al massimo i prodotti ricchi di zuccheri semplici come i dolci in genere (biscotti, torte, pasticcini, creme, caramelle, ecc.), le bevande dolcificate e le bibite, ma anche quelli derivati da farine molto raffinate (pane e pasta bianca, riso brillato). Altro gruppo alimentare da eliminare dalla dieta di un soggetto Crohn è quello del latte; il latte infatti oltre a essere un alimento acidificante per l'organismo, favorendo l'infiammazione, è ricco in caseine, proteine infiammatorie per la mucosa intestinale. Anche il glutine e tutti i derivati da farine che ne contengono provocano infiammazione; di glutine ne sono ricchi soprattutto il frumento (in particolare quello raffinato e i grani recenti mentre quelli antichi ne sono meno ricchi), ma anche altri cereali come orzo, farro, segale e avena anche se le loro forme integrali ne hanno un minor contenuto e sono da scegliere per un'assunzione saltuaria. In ottica antinfiammatoria anche alcune verdure come le solanacee (patate, melanzane, pomodori, peperoni) andrebbero assunte con moderazione, come pure i legumi; questi ultimi per il loro contenuto

di fitasi, se non preparati in modo corretto, potrebbero ridurre anche l'assorbimento di alcuni micronutrienti.

Infine limitare i cibi ricchi in omega 6 come soia, arachidi e mais favorendo quelli ricchi in omega 3, come olio di semi di lino, frutta secca, semi, pesce come merluzzo, salmone, aringhe e sgombro, per equilibrare positivamente il bilancio antinfiammatorio dell'organismo (ottima l'integrazione ulteriore con omega 3).

Altra caratteristica di questa patologia è che la flogosi delle mucose intestinali e la conseguente alterazione della flora batterica interferiscono negativamente sia con la digestione che con l'assorbimento del cibo; in particolare, se la malattia colpisce l'ileo, verranno assorbiti in maniera squilibrata e scorretta non solo i nutrienti fondamentali (proteine, carboidrati e grassi) ma anche vitamine e minerali, sostanze essenziali per l'organismo. Inoltre bisogna ricordare che nel soggetto si riscontra scarso appetito. Tutto ciò significa che ci saranno periodi in cui si riuscirà ad assorbire un quantitativo limitato di nutrienti, perciò gli alimenti scelti nella dieta devono essere altamente nutritivi; inoltre siccome la diarrea è il sintomo preponderante della malattia di Crohn, in fase di malattia acuta moltissime sostanze verranno eliminate con le feci (e con il vomito), pertanto risulta fondamentale assumere molti liquidi nel corso della giornata: acqua e bevande come tisane e infusi calmanti e alimenti ricchi in acqua come frutta e verdura. Per favorire l'assunzione di alimenti proteici quali fonti di amminoacidi, è consigliato alternare le diverse fonti, in primis il pesce, le carni bianche, talvolta le uova ma anche yogurt greco e ricotta (privi di lattosio e caseine); limitare invece le carni rosse più grasse. Tra le fonti di carboidrati vanno prediletti i cereali integrali complessi privi di glutine come

riso, sorgo, talvolta mais e gli pseudo-cereali come grano saraceno, quinoa e amaranto, che tra l'altro costituiscono anche una buona fonte di proteine.

Per riassumere, nella categoria di cibi da eliminare, come già accennato rientrano glutine, latte, legumi, zuccheri semplici, prodotti raffinati, lieviti e FODMAPS. Questi ultimi hanno recentemente suscitato l'interesse dei ricercatori. Il termine FODMAPS - cioè oligo, di- e mono-saccaridi, poliooli (Staudacher e Whelan, 2016) come fruttani, galattani, fruttosio, lattosio, xilitolo, ecc. - è stato coniato da ricercatori australiani che ipotizzarono che cibi contenenti questo tipo di carboidrati a catena corta potessero peggiorare i sintomi di alcuni disturbi digestivi di patologie come la sindrome del colon irritabile e le malattie infiammatorie intestinali.

Il quantitativo ideale di FODMAPS presenti nella dieta di soggetti sani è di 15-30 g/die che deve essere ridotto a 5-18 g/die per pazienti affetti da IBS (Auricchio e Barone, 2014).

In pazienti affetti da Morbo di Crohn, gli enzimi presenti nel tratto digerente, non sono in grado di degradare completamente i nutrienti. Inoltre, alcuni studi (Howell e Murray, 1985) dimostrano come il quantitativo di enzimi introdotti naturalmente attraverso l'alimentazione diminuisca notevolmente con l'assunzione di alimenti cotti. Per la combinazione di questi motivi ai pazienti affetti da malattia di Crohn può risultare utile la somministrazione di integratori a base di enzimi digestivi.

Bisogna porre, ovviamente, particolare attenzione alla scelta del giusto integratore. Gli enzimi si possono ottenere da diverse fonti come animali, piante e funghi. Al primo gruppo appartengono tripsina, pepsina e pancreatina necessari per la digestione delle proteine e aminoacidi. Nel secondo gruppo si collocano papai-

na e bromelina, appartenenti al gruppo delle proteasi. All'ultima categoria appartengono enzimi che si ricavano da funghi del genere *Aspergillus*, coltivati su base di amidi e poi depurati. Da questi funghi si ottengono proteasi, amilasi, lipasi e cellulasi. (See e Bell, 2012). Gli enzimi di derivazione animale, tuttavia, vengono inattivati dal pH dello stomaco, per tale ragione è necessario un rivestimento gastroprotettivo affinché possano svolgere la loro funzione nell'intestino tenue. Gli enzimi vegetali, invece, agiscono a temperature inferiori a quelle del corpo umano. Diversamente, gli enzimi fungini agiscono sia in ambiente acido (stomaco) che basico (intestino) (Howell, 1946).

Utilità dei probiotici

Per i soggetti affetti di malattia di Crohn risulta necessario seguire i parametri alimentari descritti precedentemente. Tuttavia affinché questi abbiano un effetto migliore e marcato è necessario che la microflora intestinale sia in una situazione di equilibrio.

In una situazione normale il nostro intestino è colonizzato da un microbiota autoctono che, se ben bilanciato, contribuisce in modo sostanziale allo stato di salute del soggetto. In condizioni di stress psico-fisici, alimentari, ambientali, o in seguito all'assunzione di farmaci, si assiste a uno sbilanciamento della microflora (disbiosi) che rende l'organismo suscettibile all'attacco di patogeni.

La popolazione batterica intestinale e il suo biochimismo, influenzano numerosi aspetti della fisiopatologia dell'ospite, come i processi digestivi, il metabolismo lipidico e la resistenza all'invasione di microrganismi patogeni. Inoltre sono in grado di manifestare attività benefiche su organi e tessuti. (Schrezenmeir, 2001) Quest'ultimo effetto è spiegabile attraverso la capacità dei probiotici e prebiotici di implementare l'immunocompetenza della mu-

cosa intestinale e di regolare la permeabilità della parete intestinale, che in situazioni patologiche può aumentare, lasciando 'passare' pericolosi patogeni nel circolo sanguigno (Berg, 1999).

Una review (Maria Jose Saes-Lara *et al.*, 2015) dimostra come la somministrazione di probiotici in soggetti affetti da morbo di Crohn dia effetti benefici sui pazienti. Gli autori analizzano e confrontano studi in cui vengono arruolati pazienti con diverse prognosi della malattia: bambini, adulti, soggetti in cura con sola mesalazina (FANS con azione limitata al tratto gastrointestinale), pazienti in trattamento post-chirurgico. In tutti i casi è stato osservato come la somministrazione di *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* svolga un ruolo fondamentale sia nelle forme di remissione che nelle fasi acute nonché permetta una migliore azione dei farmaci somministrati. Gli autori sottolineano anche come l'associazione di probiotici con prebiotici possa svolgere un ruolo sinergico, potenziandone l'effetto. Inoltre gli stessi autori descrivono come in soggetti colpiti da malattia di Crohn, così come da rettocolite ulcerosa, *Lactobacillus salivarius* e *Bifidobacterium sifidum* svolgano un ruolo importante. Infatti *L. salivarius* ha dimostrato di essere capace di produrre peptidi e altri agenti antimicrobici a elevata attività di contrasto contro numerosi patogeni intestinali. È inoltre dotato di altissima adesività all'epitelio intestinale nei riguardi dei quali svolge attività di contrasto contro numerose patologie intestinali.

B. bifidum BGN4 è in grado di svolgere in maniera sinergica con *L. salivarius* azione antinfiammatoria nei confronti della mucosa intestinale producendo un polisaccaride (BB-POL) contenente chiroinositolo in grado di ridurre la produzione di citochine ad azione proinfiammatoria e aumentare quelle ad azione antinfiammatoria.

Omega 3 e infiammazione

La dieta dell'uomo negli ultimi 100 anni si è considerevolmente modificata. Una delle più importanti modifiche è l'enorme incremento dei grassi nella dieta. Dal punto di vista qualitativo vi è stato un aumento dell'introduzione di grassi saturi, del polinsaturo acido linoleico (LA) della serie omega-6 e la concomitante riduzione di alimenti ricchi di acidi grassi della serie omega-3, acido alfa-linolenico (ALA) e acidi grassi polinsaturi a lunga catena (LCP) della stessa serie, acido eicosapentanoico (EPA) e docosanesanoico (DHA). Gli acidi grassi LA e ALA sono essenziali per la nostra dieta in quanto la specie umana è incapace di sintetizzarli ed è perciò indispensabile assumerli in modo adeguato e costante dagli alimenti.

Varie ricerche (Caramia e Ruffini, 2005) hanno dimostrato che gli acidi grassi LCP omega-3 hanno un effetto antinfiammatorio e la loro introduzione con la dieta nell'organismo umano conduce a un decremento dei markers infiammatori, inclusi leucotrieni, prostaglandine, interleuchine e TNF.

Alimenti ricchi di omega 3 sono pesci del nord (salmone, aringhe, sgombro, merluzzo), olio di semi di lino, frutta secca, semi (canapa, girasole, zucca, chia).

FITOTERAPICI PER IL CONTROLLO DELL'INFIAMMAZIONE

Boswellia e Morbo di Crohn

Boswellia serrata Roxb (Fam. *Burseraceae*) è un albero deciduo che cresce in India, Nord Africa e medio Oriente.

La gommoresina, che rappresenta la droga della pianta, contiene un olio essenziale (16%), i cui costituenti principali sono α -tujene e p-cimene; una resina costituita da acidi triterpenici pentaciclici (55-57%), denominati acidi

boswellici, che sono considerati i principi attivi della *Boswellia*. Gli acidi boswellici (BA) includono l'acido β -boswellico, l'acido cheto- β -boswellico, l'acido acetil-11-cheto- β -boswellico e l'acido 3-oxo-tirucallico e sono considerati i maggior responsabili dell'effetto farmacologico; contiene anche polisaccaridi (23%). Il contenuto di questi varia da specie a specie, differenziandosi in base alle diverse zone di crescita e di raccolta. (H.P.T Ammon, 2006).

L'uso della *Boswellia* risale ai tempi più antichi. Usata inizialmente nei riti di purificazione dai sacerdoti cinesi, greci, arabi, buddisti e babilonesi divenne successivamente un vera e propria cura per tutte le infiammazioni. I primi documenti, ritrovati da Eber, risalgono al faraone Amenofi (circa 1500 a.C.) che teneva nella sua tomba un papiro di più di 90 formulazioni e prescrizioni mediche. Tali prescrizioni descrivevano rimedi ottenuti dalla *Boswellia* per la cura di diverse patologie (problemi di pelle, diarrea e asma).

L'uso della *Boswellia* viene descritto anche nei libri di medicina Ayurvedica fino a essere inseriti nel 1026 nella Farmacopea Tedesca. (Ammon, 2006)

Ora le proprietà antinfiammatorie della *Boswellia* sono ben documentate. Una svolta importante è data dalla possibilità di utilizzare *Boswellia* per ottenere dei benefici nel trattamento della colite ulcerosa e nel morbo di Crohn (Capasso *et al.*, 2006).

La gommoresina e i differenti acidi boswellici sono stati studiati per vedere i loro effetti sui diversi fattori presenti nella cascata dell'infiammazione; diversi modelli sono anche stati usati per vedere gli effetti dei BAs sul sistema immunitario (Ammon, 2006). Come si è visto precedentemente i pazienti affetti da morbo di Crohn presentano una mucosa ricca di leucotrieni LTB₄, LTD₄ e LTE₄ che aumentano la produzio-

ne di muco; inoltre sono presenti concentrazioni elevate di IL-1 e TNF- α .

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, con gruppi controllati in parallelo (Gherarhadt *et al.*, 2001) effettuato su 102 pazienti, si è posto l'obiettivo di dimostrare la differenza tra l'uso di un estratto di *Boswellia serrata* (H15) e di mesalazina nel trattamento del morbo di Crohn.

Lo studio ha dimostrato che la *Boswellia* non è inferiore alla mesalazina nel trattamento del morbo di Crohn; tuttavia finché la sola mesalazina sarà approvata come trattamento per tale patologia, l'estratto H15 potrà essere usato solo in modo complementare. L'importanza dello studio risiede nel fatto che la *Boswellia* risulta superiore della mesalazina in termini di rischio-beneficio nella valutazione finale.

Un altro studio significativo risulta quello condotto su pazienti affetti da colite ulcerosa (Gupta *et al.*, 2001). Trenta pazienti, 17 maschi e 13 femmine, tra i 18 e 48 anni sono stati inclusi nello studio. A 20 pazienti è stata somministrata una preparazione di resina di *B. serrata* (900 mg/die, divisa in tre dosi giornaliere per periodo di sei settimane) e a 10 è stata data sulfasalazina (3 g/die divisa in tre somministrazioni, per sei settimane).

I pazienti sono stati monitorati. Di questi 20 pazienti, 18 hanno mostrato un incremento e miglioramento dei parametri analizzati: includendo le caratteristiche delle feci, livelli di emoglobina, siero del sangue, calcio, fosforo, proteine, leucotrieni ed eosinofili totali. Nel gruppo controllo 6 pazienti su 10 hanno mostrato gli stessi risultati. Quattordici pazienti su venti sono entrati in fase di remissione; mentre nel gruppo controllo solo 4 su 10.

Lo studio ha dimostrato come l'uso di *Boswellia* sia utile nel trattamento della colite ulcerosa e di conseguenza come possa dare

L'iperico è raccomandato dalla Commissione E Tedesca per il trattamento degli stati depressivi e dell'ansia



Foto di H. Toyama

risposte anche per il morbo di Crohn.

La dose giornaliera raccomandata nei testi di medicina Ayurvedica è di 2.3 g/die di gommoresina. La tipica dose utilizzata negli studi clinici è di 900-1200 mg di estratto standardizzato al 37,5% in acidi boswellici. In alcuni studi sono stati utilizzate dosi di 3600 mg.

Non sono noti effetti collaterali o rischi per la salute associati a un uso appropriato della Boswellia. Non sono presenti studi che garantiscano la sicurezza in gravidanza e allattamento.

Curcuma e Morbo di Crohn

Curcuma longa L. (Fam. Zingiberaceae) è originaria dell'Asia meridionale (India, Pakistan, Malesia) ed è attualmente coltivata nella maggior parte delle regioni tropicali.

La droga è costituita dal rizoma tuberizzato, che contiene sostanze colorate di giallo, denominate curcuminoidi (5%, tra i quali la curcumina è il componente più importante), un olio essenziale (4,2-14%), composto prevalentemente da sesquiterpeni (zingiberina), chetoni e monoterpeni, monosaccaridi e polisaccaridi.

La Commissione E tedesca riporta che la droga deve contenere non meno del 3% di derivati dicinnamoilmetanici (calcolati

come curcumina) e non meno del 3% di olio volatile.

La Farmacopea Europea invece riporta la monografia relativa alla curcuma di Giava, che consiste nel rizoma tagliato ed essiccato di *Curcuma xanthorrhizae* Roxb. Contiene non meno di 50 mL/kg di olio essenziale non meno dell'1% di derivati dicinnamoilmetanici, espressi come curcumina, ambedue calcolati in riferimento alla droga anidra (Cappaso *et al.*, 2006)

Le attività farmacologiche della curcumina sono ampiamente dimostrate sia *in vitro* sia *in vivo*. Data la sua importanza nell'inibire la produzione di interleuchine e TNF α , si è cercato di osservare in clinica se ci fossero dei razionali per utilizzare la curcuma in malattie infiammatorie intestinali croniche.

Uno studio pilota (Holt *et al.*, 2005) si è preposto di analizzare la risposta di pazienti affetti da morbo di Crohn in seguito alla somministrazione di curcumina in concomitanza con i farmaci standard.

I soggetti sono stati trattati con curcumina, 360 mg per tre volte al giorno per un mese consecutivo; poi con 360 mg per quattro volte al giorno per i successivi due mesi.

In tutti i pazienti si è analizzato CDAI, CRP (proteina C reattiva),

ESR (tasso di sedimentazione degli eritrociti), funzionali renali ed epatiche.

Dalle analisi si è osservato che l'indice CDAI è diminuito di 55 punti, le funzioni renali ed epatiche sono rimaste uguali, CRP si è ridotta di 0,1 mg/dL. Le visite sono state condotte ogni mese e i pazienti sono riusciti a ridurre gradualmente i farmaci e non hanno riscontrato più dolori addominali, crampi, nausea, vomito, difficoltà dei movimenti addominali e stanchezza. Dei cinque soggetti, quattro hanno portato al termine lo studio continuando ad assumere curcumina, uno ha smesso per mancanza di efficacia.

Questo studio è stato il punto di partenza per diversi lavori che hanno permesso di indicare la reale efficacia clinica della curcumina.

Uno studio successivo (Hanai *et al.*, 2006) ha indagato sull'uso della curcumina in pazienti affetti da retto-colite ulcerosa. Le malattie infiammatorie intestinali (MC e UC) sono caratterizzate, come abbiamo visto, da una cascata di segnali infiammatori attivati dall'NF-kB, che la curcumina è in grado di disattivare. Dunque è significativo vedere la risposta di pazienti affetti da UC. Lo studio è stato condotto in 8 ospedali, in doppio cieco e con controllo placebo. Sono stati controllati valori di laboratorio (conta delle cellule del sangue, parametri di variazioni epatiche e renali) per tre volte: inizio, dopo tre mesi e alla fine del trattamento. L'assegnazione di curcumina o placebo è stata determinata da un programma elettronico. Ai pazienti era somministrata sulfasalzina (1.0-3.0 g/die, in media 2.0 g/die) o mesalazina (1.5-3.0 g/die, in media 2,25 g/die) e in aggiunta 2 g di curcumina, 1 g prima di colazione e 1 g dopo cena, oppure placebo per 6 mesi. Alla fine del trattamento i pazienti sono stati seguiti per altri sei mesi, in cui sulfasalzina o mesalazina sono stati sommini-

strati in continuazione.

I pazienti in trattamento con curcumina hanno riferito una diminuzione dei dolori addominali, intestinali, scariche diarroiche, nausea, vomito e inappetenza. La curcumina non ha avuto effetti collaterali in nessuno dei pazienti trattati. Risulta importante, quindi, osservare come la curcumina possa essere fondamentale nel trattamento delle patologie croniche intestinali in affiancamento a una terapia farmacologica che non è tra le più forti.

Un successivo studio pilota (Suskind *et al.*, 2013) ha valutato l'efficacia della curcumina in pazienti pediatrici affetti da malattia di Crohn. I bambini presentavano PCDAI < 30 (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*). Tutti i pazienti hanno ricevuto curcumina in associazione alle loro terapie. In questo studio non è stato usato placebo. Ai bambini è stata somministrata una dose di 500 mg di curcumina in capsule per due volte al giorno, per tre settimane. Successivamente la dose è stata aumentata a 1 grammo, per due volte al giorno per tre settimane; infine una dose di 2 grammi per due volte al giorno per altre tre settimane. Sono stati arruolati 11 pazienti; 7 maschi e 4 femmine, di età compresa tra gli 11 e 18 anni. Sei bambini affetti da morbo di Crohn, cinque da colite ulcerosa. Sei pazienti in cura con mesalazina, cinque con fattori anti-TNF. Prima di iniziare lo studio con curcumina i pazienti sono stati valutati con le loro terapie farmacologiche per sei mesi. Dopo due mesi di trattamento con curcumina, due pazienti affetti da UC hanno abbandonato lo studio, completato da nove soggetti.

Lo studio ha valutato l'indice PCDAI all'inizio, dopo tre, sei e nove settimane di trattamento. Tutti i pazienti hanno ben tollerato la curcumina, con un miglioramento dell'indice PCDAI; due pazienti di 20 punti, gli altri di 5. Nes-

sun partecipante allo studio ha mostrato effetti collaterali.

Questo primo studio pilota sui bambini ha dimostrato come la curcumina, combinata alla terapia convenzionale, possa essere d'aiuto per il morbo di Crohn anche in età infantile.

Nonostante i suoi effetti farmacologici promettenti e il buon profilo di sicurezza, la curcumina ha una scarsa biodisponibilità, ridotta solubilità in soluzione acquosa, alto metabolismo epatico e intestinale, rapida eliminazione sistemica. Al fine di aumentare l'assorbimento di curcumina *in vivo*, in letteratura si trovano diversi approcci: micelle polimeriche (Gong *et al.*, 2013); emulsioni olio-in-acqua (Hu *et al.*, 2012); nanoparticelle lipidiche (Sun *et al.*, 2013); liposomi (Karewicz *et al.*, 2013); auto-microemulsifying system (SMEDDS) miscele di olio, tensioattivi, co-tensioattivi e di droga (Qiuping Li *et al.*, 2015). La curcumina appare una droga sicura. Negli studi clinici presenta effetti collaterali simili al placebo; la Commissione E Tedesca non riporta effetti collaterali, ma fa presente che è controindicata in caso di ostruzione biliare.

Depressione e Morbo di Crohn

Due studi (Kurina *et al.*, 2001; Tarter *et al.*, 1987) hanno indagato la relazione tra patologie infiammatorie intestinali e depressione. In entrambi gli studi si osserva come soggetti affetti da Morbo di Crohn, in seguito all'insorgere della malattia, abbiano sviluppato una forma di depressione. I pazienti arruolati nello studio erano ricoverati in ospedale a causa della patologie gastrointestinali. In tutti i soggetti si è osservata una stretta relazione tra insorgenza del morbo di Crohn e stati di ansia e depressione; mentre nel caso di colite ulcerosa non sono stati riscontrate correlazioni dirette.

Dal momento della diagnosi della

malattia la vita dei pazienti risulta totalmente cambiata, nulla sarà più come prima. Si assiste a un cambiamento delle abitudini più banali, controlli ciclici, farmaci prima sconosciuti, fino a immaginare un futuro incerto.

Come in tutte le situazioni della vita, le persone reagiscono in modi completamente diversi. Da una parte chi si dimostra ottimista, dall'altro chi non riesce più a pensare di avere una vita normale.

Coloro che appartengono alla seconda categoria continuano a domandarsi cosa abbiano sbagliato, cosa succederà, se la loro vita cambierà radicalmente, se si avrà una vita dolorosa, come reagirà un futuro compagno/a, se sarà possibile affrontare le sfide che la vita propone.

La situazione peggiore è il crollo totale di fiducia in se stessi, soprattutto quando la salute del corpo è sempre data per scontata. Non c'è niente di dignitoso e di romantico in una malattia che colpisce l'intestino, una malattia invisibile che gli altri non vedono. Ma c'è. Rimane lì, e le persone difficilmente capiscono il disagio che può causare.

Eppure si ha la sensazione totale di perdere il controllo, non soltanto della patologia ma della vita. Questa sensazione, fortunatamente, non sarà perenne e sarà necessario affrontarla nel migliore dei modi.

Molte volte i medici, per tranquillizzare il paziente, consigliano antidepressivi. Tuttavia questa è l'ultima spiaggia poiché si parla i soggetti in cura con un'elevata quantità di farmaci.

Il fitoterapico per eccellenza negli stati depressivi è *Hypericum perforatum*.

Attività farmacologica di *Hypericum perforatum*

Pianta che cresce spontanea nei campi e lungo le strade di campagna nell'Europa del nord e nel nord America, la droga è costi-

tuita dalle foglie e dalle sommità fiorite.

Contiene derivati naftodiatronici (ipericina, pseudoipericina), flavonoidi (iperoside, rutini, quercitrina, isoquercitrina e quercetina) e derivati floroglucolinici (iperforina, adiperforina). L'iperforina è un composto instabile in quanto si ossida facilmente. Comunque nella pianta l'iperforina è protetta dai flavonoidi.

La Farmacopea Europea IV riporta l'iperico sommità fiorite, che deve contenere non meno dell'0,08% di ipericine totali, espresse come ipericina, calcolate sulla droga secca (Capasso *et al.*, 2006).

Gli studi (Capasso *et al.*, 2006) dimostrano la capacità dei derivati floroglucolinici, in particolare dell'iperforina, di inibire la ricaptazione di numerosi neurotrasmettitori a livello centrale, quali serotonina, noradrenalina, dopamina, glutammato e GABA. L'iperforina è l'unico antidepressivo in grado di inibire la ricaptazione di serotonina, noradrenalina e dopamina con la stessa potenza ed è inoltre l'unico antidepressivo a esibire un profilo della ricaptazione così ampio. Inoltre l'aumento della concentrazione sinaptica dei neurotrasmettitori, che si osserva in seguito all'inibizione della ricaptazione, comporta nel tempo dei fenomeni di plasticità neuronale, ovvero la variazione nella sintesi dei recettori 5-HT₁ e 5-HT₂ e dei recettori β₁ adrenergici. Si ritiene che la variazione dell'espressione dei recettori sia la maggior responsabile dell'effetto antidepressivo dell'iperico (Capasso *et al.*, 2006).

L'iperico è raccomandato dalla Commissione E Tedesca per il trattamento degli stati depressivi e dell'ansia; la sua efficacia, nel trattamento della depressione lieve e moderata è stata dimostrata da diverse revisioni sistematiche e metanalisi.

Numerose osservazioni cliniche

documentano in maniera inequivocabile la capacità dell'iperico di interagire con farmaci di primaria importanza riducendo per lo più la concentrazione ematica e pertanto l'effetto terapeutico.

L'induzione enzimatica da parte dell'iperico si traduce in una metabolizzazione più intensa e più rapida del farmaco con evidente compromissione della sua efficacia.

L'interazione farmacologica è da riferire per lo più all'interferenza dell'iperico sulle varie subunità del citocromo P-450, enzima chiave nella metabolizzazione di moltissimi farmaci, per esempio ciclosporina, digossina, inibitori della proteasi virale di HIV, anti-coagulanti.

Si osserva, dunque, come l'interazione con farmaci sia elevata. L'attenzione su pazienti affetti da morbo di Crohn va posta sui soggetti in trattamento con immunosoppressori e deve essere valutata molto bene una co-somministrazione.

Conclusioni

Le terapie complementari sono un ampio ed eterogeneo gruppo di terapie che possono essere usate singolarmente, in combinazione tra loro e associate ad altri farmaci.

È stato dimostrato che una dieta corretta ed equilibrata, associata ad integratori per ristabilire la flora batterica intestinale, dia un notevole beneficio ai pazienti. Risulta importante sottolineare come la riduzione di glutine, latte, FODMAPs aumenti lo stato di salute dei pazienti, riducendo al minimo gli episodi di dolori addominali, crampi, nausea, vomito, diarrea.

Studi clinici, che necessitano di ulteriori conferme, dimostrano come integratori alimentari a base di *Boswellia* e *Curcuma*, con i loro principi attivi, siano in grado di svolgere un'azione antinfiammatoria in tutti i distretti corporei.

In particolare sulla malattia di Crohn agiscono in modo molto deciso, riducendo fortemente i mediatori infiammatori e tutte le problematiche a essi correlati.

Nessuno si permette di dire che la terapia farmacologica sia da eliminare; tuttavia bisognerebbe prendere seriamente in considerazione la possibilità di ridurne il dosaggio (corticosteroidi, immunosoppressori, mesalazina) e sfruttare al meglio le possibilità offerte da un approccio multidisciplinare.

In conclusione, è stato analizzato il problema della depressione, che si manifesta in seguito alla diagnosi della patologia.

La depressione nei pazienti affetti da morbo di Crohn può essere trattata con piante medicinali, prima tra tutti *Hypericum perforatum*, eliminando tutti gli effetti collaterali legati ai farmaci di sintesi.

Si può, dunque, affermare che la conoscenza delle piante medicinali ci ha permesso di sintetizzare farmaci, portando però nella medicina occidentale la quasi totale scomparsa di fitoterapici nelle prescrizioni mediche. La maggior parte dei pazienti si rivolge spontaneamente a erboristi e farmacisti per avere delle integrazioni alla loro terapia.

È chiaro dunque quanto una maggiore collaborazione tra tutti i settori sarebbe fruttuosa ed efficace, in quanto la salute non solo del corpo, ma anche della psiche del paziente, è la missione di tutti coloro che operano in questo settore.

L'articolo rielabora la tesi presentata dall'Autrice al Master di I livello in Fondamenti di Fitoterapia dell'Università degli Studi di Siena, diretto dalla prof.ssa Daniela Giachetti.

***Laureata in Scienze e Tecnologie Erboristiche; Master di I livello in Fondamenti di Fitoterapia**

Bibliografia

- Salvatore Auricchio e Maria Vittoria Barone, Alimenti e malattie infiammatorie croniche, *Società italiana di pediatria*, Gennaio-Marzo 2014, Vol. 44, N. 173
- Berg RD, Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 473 11-30, 1990
- Johne A, Brockmoller J, Bauer S, et al., I Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (Hypericum perforatum). *Clin Pharmacol Ther* 1999 Oct;66(4):338-45
- Liza Vecchi Brumatti, Annalisa Marcuzzi, Paola Maura Tricarico, et al., Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: Potential and Limits of Innovative Treatments, *Molecules* 2014, 19, 21127-21153
- Capasso F, Grandolini G, Izzo A.A., "Fitoterapia - Impiego razionale delle droghe vegetali", Edizione Springer, 2006
- Caramia G, Ruffini E, L'acido docosae-saenico (DHA) aspetti fisiopatologici e prospettive terapeutiche, Atti XXII Congresso Nazionale di Pediatria, 2005.
- Tsung O. Cheng, MD - St John's Wort Interaction With Digoxin. *Arch intern. Med.* 2000 Sep. 11;160(16)2548
- Coordinamento Nazionale Docenti Universitari di Gastroenterologia, Manuale di gastroenterologia, Edizione gastroenterologia italiana, edizione 2013-2015, Pensiero Scientifico EDI
- Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, Izzo AA, St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 2001 Jun;22(6):292-7
- Firenzuoli F. *Interazioni tra erbe, alimenti e farmaci*. Tecniche Nuove, 2009
- Gerhardt H, Seifert F, Buvari P, Vogelsang H, Repges R, Therapy of active Crohn disease with Boswellia serrata extract H 15, *Z Gastroenterol.* 2001 Jan;39(1):11-7
- Gong C, Wu Q, Wang Y, Zhang D, Luo F, Zhao X, Wei Y, Qian Z, A biodegradable hydrogel system containing curcumin encapsulated in micelles for cutaneous wound healing, *Biomaterials*. 2013 Sep;34(27):6377-87.
- Inder Gupta , Ashok Parihar , Pawan Malhotra et al., Effects of Gum Resin of *Boswellia serrata* in Patients with Chronic Colitis. *Planta Med* 2001; 67(5): 391-395
- Joan Gomez, *Superare la malattia di Crohn*, 2001, Editori Riuniti
- Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal Inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2012; 209:2395408.
- Karewicz A, Bielska D, Loboda A, et al., Curcumin-containing liposomes stabilized by thin layers of chitosan derivatives. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013 Sep 1; 109:307-16.
- Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* 2012; 143:1158-72
- Holtmeier W, Zeuzem S, Preiss J. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:573-82.
- Howell E, The Status of food enzymes in digestion and Metabolism, Chicago III, National Enzyme Co., 1946
- Howell E, Murray M, Enzyme nutrition: the food enzyme concept, Wayne, N.J. Avery Pub. Group, 1985
- Hiroyuki Hanai, Takayuki Iida, Ken Takeuchi, et al., Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(12):1502-6.
- H.P.T Ammon, Boswellic Acid in Chronic Inflammatory disease, *Planta Med*, 2006, DOI 10.1055/s-2006-947227
- Henit Yanai, Email Nir Salomon, Adi Lahat, Complementary Therapies in Inflammatory Bowel Diseases, Current Gastroenterology Reports December 2016
- Li Q, Zhai W, Jiang Q, et al., Curcumin- piperine mixtures in self-microemulsifying drug delivery system for ulcerative colitis therapy, *Int J Pharm.* 2015 Jul 25;490(1-2):22-31
- Linde K, Mulrow CD, St. Jhon's wort for depression. *Cochrane database Syst Rev* 2000; (2); CD000448
- L .M Kurina, M J Goldacre, D Yeates, L E Gill Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001;
- Mai I, Kruger H, Budde K, Johne A, Brockmoller J, Neumayer HH, Roots I - Hazardous pharmacokinetic interaction of Saint John's wort (Hypericum perforatum) with the immunosuppressant cyclosporin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000 Oct;38(10):500-2
- Peter R. Holt, Seymour Katz, Robert Kirshoff, Curcumin Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Pilot Study. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 50, No. 11 (November 2005), pp. 2191-2193 (C 2005) DOI: 10.1007/s10620-005-3032-8
- Hu L, Jia Y, Niu F, Jia Z, Yang X, Jiao K, Preparation and enhancement of oral bioavailability of curcumin using micro-emulsions vehicle, *J Agric Food Chem.* 2012 Jul 25;60(29):7137-41
- Maria Jose Saez-Lara, Carolina Gomez-Llorente, Julio Plaza-Diaz, Angel Gil. The Role of Probiotic Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Related Diseases: A Systematic Review of Randomized Human Clinical Trials, *BioMed Research International*, Vol. 2015, article ID 505878
- Enzo Sanavio e Cesare Cornoldi, *Psicologia clinica*, Edizione Il Mulino, 2001
- Schrezenmeir J de Vrese MM. Probiotics, prebiotics, and synbiotics-approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 73 361S-364S, 2001
- Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short Chain Carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:707-17
- See J.E. e E.T. Bell, Proteins and Enzymes, *The Columbia Electronic Encyclopedia*, 6th Edition, 2012
- Soares FL, de Oliveira Matoso R, Teixeira LG, et al. Gluten-free diet reduces adiposity, inflammation and insulin resistance associated with the induction of PPAR-alpha and PPAR-gamma expression. *J Nutr Biochem* 2013;24:1105-11.
- Staudacher HM, Whelan K. Altered gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome and its modification by diet: probiotics, prebiotics and the low FODMAP diet. *Proc Nutr Soc.* 2016 Aug;75(3):306-18. Epub 2016 Feb 24
- Sun J, Bi C, Chan HM, Sun S, Zhang Q, Zheng Y, Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles have prolonged *in vitro* antitumour activity, cellular uptake and improved *in vivo* bioavailability. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2013 Nov 1;111:367-75
- David L. Suskind, Ghassan Wahbeh, Tyler Burpee, Morty Cohen, Dennis Christie, Wendy Weber, Tolerability of Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A forced dose titration study, *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Mar; 56(3): 277-279.
- Tarter RE, Switala J, Carra J, Edwards KL, Van Thiel DH, Inflammatory bowel disease: psychiatric status of patients before and after disease onset. *Int J Psychiatry Med.* 1987;17(2):173-81.
- Tinsley JA. The hazards of psychotropic herbs. *Minn Med* 1999 May;82(5):29-31
- Veldhoen M, Brucklacher-Waldert V. Dietary influences on intestinal immunity. *Nat Rev Immunol* 2012;12:696-708.
- Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2000 Sep 2;321(7260):536-9