Foto di Wendell Smith

Panax ginseng è il ginseng più noto, il ginseng coreano che cresce in alta montagna in Asia orientale.

Ginseng e Long Covid

Il ginseng presenta aspetti promettenti per il trattamento della stanchezza cronica conseguente a varie patologie, compreso il Long Covid. Affinché queste promesse si concretizzino sarà però necessario molto studio per definire parametri essenziali come il tipo di estratto da utilizzare e gli schemi posologici ottimali.

*** Roberto Della Loggia**

Ormai l'infezione data dal virus SARS-CoV-2, che ci siamo abituati a chiamate semplicemente covid, non ha più l'aspetto di quella bufera che si è abbattuta su di noi alla fine del febbraio 2020 ma è una presenza più o meno costante nella nostra quotidianità, alla quale ci stiamo abituando forse con troppa facilità. Le difficoltà che, dopo la fiammata dei primi mesi del 2021, incontrano oggi le campagne vaccinali sono un sintomo di come nell'immaginario collettivo il covid non sia più una fonte di preoccupazione primaria. È possibile che ciò sia dovuto anche al fatto che non è possibile rimanere troppo a lungo sotto pressione a causa di un determinato fenomeno: alla fine ci si abitua un po' a tutto. Ma la causa principale di questa "derubricazione" da flagello che ci ha chiusi in casa per mesi a rischio lontano e fastidioso è senz'altro negli straordinari risultati che in pochi mesi la scienza ha ottenuto in due dei problemi diretti che la pandemia presenta, la prevenzione e la terapia acuta. Pur con tutte le incertezze legate al metodo scientifico che

non procede mai per certezze dogmatiche ma tramite un continuo confronto di ipotesi che vengono costantemente messe in discussione, validate o confutate.
Dal punto di vista scientifico e tecnologico il problema della prevenzione è ampiamente risolto grazie ai vari vaccini approvati dalle Autorità Sanitarie; resta il problema psicologico e culturale del convincere la popolazione a vaccinarsi. Anche nel campo del trattamento acuto dei casi gravi, grazie ai nuovi anticorpi monoclonali il rischio di mortalità si è sostanzialmente ridotto (basta usarli in tempo).
Resta invece più incerto il panorama riguardante il terzo aspetto cioè il trattamento dei postumi a lungo termine, il cosiddetto Long Covid. D'altronde è proprio questo aspetto che oggi investe più direttamente tanto gli operatori sanitari "territoriali" come farmacisti e medici di base, quanto la popolazione soggetta a tali sintomi che possono durare mesi.

Il Long Covid

Il termine Long Covid è riportato per la prima volta in un twitter di Elisa Perego, un'archeologa londinese[1], ma in realtà Long Covid non è il termine corretto dal punto di vista medico, che invece sarebbe Postacute COVID-19 Syndrome, (PACS); ma ormai Long Covid è entrato talmente nell'uso e rende talmente bene l'idea che continueremo ad usarlo. Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità si tratta di una condizione presentata da soggetti con una storia di infezione da SARS-CoV-2, presunta o confermata, in genere tre mesi dopo l'esordio della malattia, con sintomatologia che non può essere spiegata da altra diagnosi e che permane per almeno due mesi. I sintomi più comuni comprendono, in via non esclusiva, stanchezza cronica, difficoltà respiratorie e disfunzioni cognitive.
In altri termini si tratta di postumi ritardati che complicano ed allungano la convalescenza e quando si tratta di debilitazioni e convalescenze difficili, il pensiero non può non correre al ginseng. Tuttavia, dato che il covid è una patologia relativamente recente, sui suoi postumi ritardati non ne sappiamo molto e di studi clinici sull'efficacia dei vari possibili trattamenti ce ne sono ancora molto pochi; per quanto poi riguarda il ginseng non c'è praticamente nulla.
Tuttavia il covid non è l'unica infezione virale che lascia strascichi che si prolungano nel tempo. Si tratta anzi di un fenomeno relativamente comune che gli anglosassoni chiamano fatigue, termine che però sarebbe banale, e sbagliato, tradurre semplicisticamente con "fatica" e che può essere reso meglio con "stanchezza cronica". Si tratta di forme di spossatezza fisica e/o psichica che durano più di 6 mesi, non hanno una spiegazione medica apparente, ma portano ad un significativo calo delle attività. È facile vedere come questa definizione si adatti bene anche al Long Covid

Foto di Bungova

Eleutherococcus senticosus. Le principali sostanze cui vengono attribuite le molteplici proprietà del ginseng sono delle saponine dalla rara struttura dammaranica, i ginsenosidi

ed infatti secondo molti autori il Long Covid non è altro che una forma di stanchezza cronica[3], e sugli effetti di ginseng nella stanchezza cronica abbiamo qualche dato clinico. Prima però di affrontare questo argomento sarà bene precisare meglio la terminologia.

La stanchezza cronica si può presentare in forme che si distinguono per la gravità. Si parla infatti di stanchezza cronica idiopatica (Idiopathic Chronic Fatigue, ICF) contraddistinta dalla comparsa di malessere generale in seguito a sforzi anche modesti e da disturbi del sonno, in particolare di sonno non ristoratore. La più grave sindrome da stanchezza cronica (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) è caratterizzata dalla comparsa, accanto ai sintomi precedenti, da deficit cognitivi e intolleranza ortostatica[4].

Long Covid e stanchezza cronica

Per comprendere bene il significato dei dati clinici e di come il ginseng possa influire sull'entità di questa patologia, può esse utile esaminare come la gravità del problema viene misurata e, soprattutto, quantificata. Infatti le sintomatologie della stanchezza cronica non si rifanno a parametri fisici misurabili in termini numerici come invece una pressione arteriosa, una temperatura corporea o una glicemia che vengono espressi in termini numerici, dei quali è facile fare medie e valutare le significatività statistiche delle eventuali differenze tra prima e dopo il trattamento o tra due trattamenti. Non essendovi, come abbiamo, visto elementi diagnostici precisi e immediatamente quantificabili in termini numerici è inevitabile ricorrere alle valutazioni soggettive dei pazienti, cioè chiedere loro: quanto ti senti stanco? quanto male hai dormito? quanto ti senti disorientato? E poi quantificare, cioè trasformare in numeri le loro risposte.

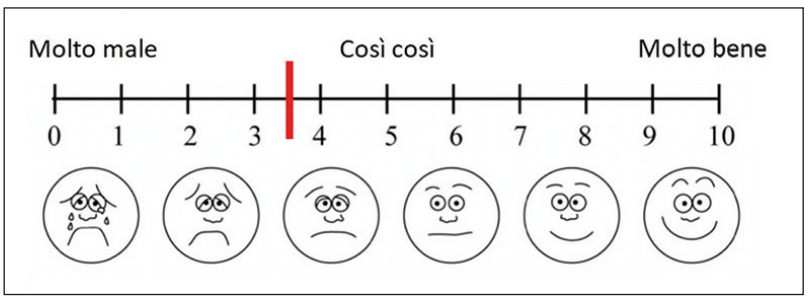

Fig 1. Scala analogico-visiva. Nel caso riportato, la quantificazione del parametro considerato è 3,5.

La metodica più semplice a questo scopo è quella delle Scale Analogiche Visive: si tratta di un semplice segmento graduato con intervalli da 0 a 10, sul quale il soggetto pone un tratto ad indicare l'intensità del sintomo considerato; nel caso di bambini o di persone che hanno difficoltà a valutare la loro situazione in termini di numeri, sotto alla graduazione vengono riportate delle faccine che indicano lo stato (Fig. 1). Una valutazione più precisa, ma di attuazione più impegnativa, può essere ottenuta con le Scale di Valutazione Numerica (Numeric Rating Scale, NRS). Si tratta di questionari con 11 domande standard che chiedono risposte da 1 a 10; 7 domande si riferiscono alla stanchezza fisica e 4 alla stanchezza mentale (Fig. 2); sommando i punteggi dati ad ogni domanda si ottiene una valutazione tanto della componente fisica quanto di quella mentale.

Da 1 a 10

Fatica fisica

(1) Quanto ti senti stanco?
(2) Quanto senti attualmente il bisogno di riposare?
(3) Quanto ti senti assonnato o sonnolento?
(4) Hai problemi a iniziare le cose?
(5) Ti manca l'energia?
(6) Hai meno forza nei muscoli?
(7) Ti senti debole?

Fatica mentale

(8) Hai difficoltà a concentrarti?
(9) Hai problemi a pensare chiaramente?
(10) Fai lapsus quando parli?

(11) Com'è la tua memoria?

Fig 2. Scala di valutazione numerica

Un aiuto dal ginseng

Nel caso degli effetti del ginseng sulla stanchezza cronica idiopatica e sulla sindrome da stanchezza cronica, l'esame dei dati di letteratura è ulteriormente complicato dalla complessità della pianta che, benché sia nota a tutti, trarrà giovamento da una breve scorsa sulle sue caratteristiche. In primo luogo, di ginseng ce n'è più d'uno. Il più noto è Panax ginseng, il ginseng coreano che cresce in alta montagna in Asia orientale; si tratta di una pianta appartenente alla famiglia delle Araliaceae, relativamente rara allo stato spontaneo e dalla crescita molto lenta. La medicina tradizionale orientale utilizza le radici di piante di vent'anni o più di età, dalla caratteristica forma "a uomo" (Fig. 3) che ha un grande significato simbolico per la medicina orientale. La grande richiesta del mercato e la difficoltà di approvvigionamento della droga spontanea hanno favorito l'impianto di coltivazioni che forni-

Fig 3. Radice di ginseng dalla tradizionale forma umanoide.

scono oggi la maggior parte del prodotto, anche se le radici raccolte dopo al massimo cinque o sei anni dall'impianto non hanno ancora la struttura "a uomo". Prima che venissero introdotte le coltivazioni, per soddisfare la sempre crescente richiesta si cercarono altre fonti di ginseng, tra le quali possiamo ricordare Panax notoginseng, il ginseng cinese, ma la specie più importante è senz'altro Panax quinquefolius, il ginseng americano che cresce nelle aree boscose di Canada e Stati uniti orientali. Questa specie venne scoperta agli inizi del 1700 dal missionario gesuita Joseph Francois Lafitau che era stato informato dell'importanza e degli usi del ginseng coreano; con l'aiuto di tribù locali degli Irochesi iniziò la raccolta e l'esportazione verso la Cina di queste radici. Il successo commerciale fu enorme, al punto da portare a rischio di estinzione la specie, prima che si iniziasse a coltivarla[5]. Benché le tre specie siano molto simili tra di loro, presentano delle differenze nella loro composizione e, presumibilmente, nelle proprietà. Esiste anche un ginseng siberiano, Eleutherococcus senticosus, anch'esso appartenente alle Araliaceae, ma di composizione completamente diversa; è stato molto studiato dagli scienziati sovietici alla ricerca di un sostituto del ginseng coreano. Le principali sostanze cui vengono attribuite le molteplici proprietà del ginseng sono delle saponine dalla rara struttura dammaranica, i ginsenosidi, che a seconda del punto di attacco delle catene zuccherine si suddividono in due serie, quella che fa capo al ginsenoside Rb1 e quella che fa capo al ginsenoside Rg1 (Fig. 4). È piuttosto notevole il fatto che il semplice spostamento di una catena zuccherina faccia sì che le due serie di saponine abbiano proprietà biologiche diverse e talvolta contrastanti. Da ciò deriva il fatto che gli effetti di un estratto della radice di ginseng possa essere molto diverso a seconda del rapporto delle concentrazioni delle due serie.

Significative variazioni nel rapporto tra ginsenoside Rb1 e ginsenoside Rg1 sono legate, oltre che alla diversità di specie, anche alla diversità nel modo di preparare la droga a partire dalle radici fresche. La preparazione industriale del ginseng, che utilizza le piccole radici di 5 o 6 anni, viene fatta per essiccamento al sole; si ottiene così il ginseng bianco che è quello previsto dalle farmacopee occidentali. La preparazione tradizionale del ginseng utilizza invece le grosse radici con decine di anni di età, dalla forma vagamente umanoide. Date le loro dimensioni e l'alto contenuto di acqua, queste radici marcirebbero prima di riuscire ad essiccarsi al sole; d'altro canto non possono essere tagliate e ridotte in pezzi più piccoli, più rapidamente essiccabili, perché ciò farebbe perdere la forma umanoide, di grande significato simbolico per la medicina tradizionale orientale (ginseng in cinese significa

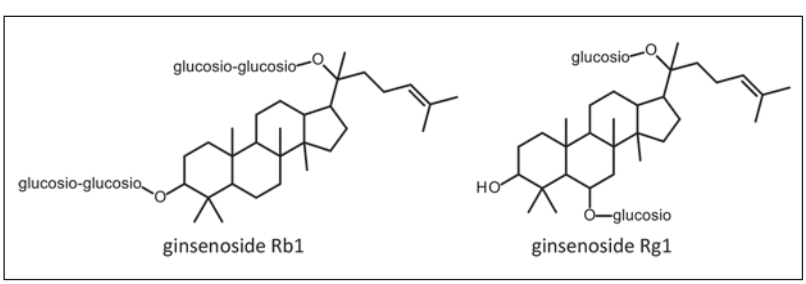

Fig 4. Ginsenosidi

"essenza dell'uomo"). Le radici vengono quindi prima stabilizzate per bollitura in acqua e poi essiccate: si ottiene così il ginseng rosso, caratteristico delle farmacopee orientali che viene così ad avere una composizione diversa da quello bianco. Anche le diverse modalità di preparazione degli estratti vengono a modificare la composizione iniziale. Tutta questa complessità ha come conseguenza che i preparati usati negli studi clinici siano spesso molto diversi tra di loro e raramente standardizzati, il che riduce la significatività dei risultati raggiunti. Comunque, questo è quello che c'è e dobbiamo accontentarci.

Studi clinici

Gli studi clinici sull'effetto dei vari ginseng nella stanchezza cronica non sono più di una decina, il primo dei quali è del 2013. Si tratta di uno studio coreano, condotto su 90 pazienti affetti da stanchezza cronica idiopatica, un terzo dei quali è stato trattato per 4 settimane con un grammo di estratto standardizzato di P. ginseng, un altro terzo con la dose doppia mentre gli altri hanno funto da controllo ed hanno assunto un placebo. L'entità della patologia, prima e dopo il trattamento, è stata misurata tanto con una scala analogico-visiva quanto con la scala di valutazione numerica; accanto a queste rilevazioni soggettive sono stati misurati anche vari parametri ematochimici collegati allo stress ossidativo dei soggetti. I risultati non sono esaltanti: la valutazione con la scala analogico-visiva dà una riduzione di circa il 25% del punteggio sia per entrambe le dosi di ginseng sia per il placebo, riduzione che quindi non va attribuita all'effetto del ginseng ma piuttosto ad un effetto placebo. La più precisa valutazione con la scala numerica non mostra effetti sulla componente fisica della patologia in nessuno dei tre gruppi mentre rileva una riduzione di circa il 30% del punteggio sulla componente psichica per le due dosi di ginseng e nessun effetto da parte del placebo. La valutazione dei dati ematochimici risulta invece in un netto calo di tutti i parametri legati all'ossidazione. Gli autori concludono, forse un po' ottimisticamente, che dai loro dati si ricava che P. ginseng può essere utilizzato per combattere la stanchezza cronica e che il meccanismo soggiacente a questo effetto sia legato alle proprietà antiossidanti del ginseng[6].
In realtà, nel valutare l'affidabilità delle conclusioni tratte dagli autori di uno studio clinico va presa in considerazione anche la qualità metodologica dello stesso. Infatti tali conclusioni possono essere minate da difetti di progettazione, da errori di esecuzione e di analisi dei dati, nonché da una pubblicazione inadeguata, che portano a una sottovalutazione o a una sovrastima del vero effetto del trattamento studiato. Queste "distorsioni" di valutazione, dette bias, sono attentamente esaminate dagli studiosi che valutano gli studi clinici e sono stati definiti sei diversi tipi di errori[7]. Maggiore è il rischio che gli autori siano incorsi in uno o più di questi bias, meno valide sono le conclusioni che essi traggono.

Una rassegna di pochi anni fa ha individuato 10 studi clinici relativi all'efficacia del ginseng nel contrastare la stanchezza cronica conseguente a varie patologie, dal cancro alla sclerosi all'AIDS (ma non del covid, che non si era ancora presentato); sei di questi hanno utilizzato il ginseng coreano e gli altri 4 il ginseng americano. Nessuno di questi studi era esente da rischio di bias per tutti e sei i tipi di errore e solo quattro avevano un basso rischio per più di tre tipi di errore. Gli autori della rassegna concludono che al mo-

Foto di Siddarth Machado

Panax quinquefolius. Il ginseng presenta aspetti promettenti per il trattamento della stanchezza cronica conseguente a varie patologie, compreso il Long Covid

mento tanto il ginseng coreano quanto quello americano hanno delle potenzialità nel trattamento della stanchezza cronica, tuttavia prima che essi divengano un'opzione praticabile per un trattamento standard di questa patologia saranno necessari studi clinici più approfonditi e di migliore qualità metodologica[8].
Una rassegna del 2021 che analizza una dozzina di studi clinici e un certo numero di studi sull'animale non giunge a risultati molto diversi. Gli autori infatti concludono la loro analisi affermando che P. ginseng può migliorare la resistenza all'esercizio degli animali da esperimento agendo su una serie di parametri che vanno dallo stato ossidativo a quello infiammatorio e del metabolismo energetico. Anche su pazienti umani il ginseng ha mostrato di aumentare la resistenza alla fatica ma con effetti poco chiari. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per trovare prove chiare sull'efficacia di P. ginseng nella stanchezza cronica e definirne il meccanismo d'azione[9].

Possiamo così concludere che il ginseng presenta aspetti promettenti per il trattamento della stanchezza cronica conseguente a varie patologie, compreso il Long Covid. Affinché queste promesse si concretizzino sarà però necessario molto studio per definire parametri essenziali come il tipo di estratto da utilizzare e gli schemi posologici ottimali. Un elemento fondamentale sarà poi la qualità dei prodotti confezionati disponibili sul mercato.

**** UNIVERSITÀ DI TRIESTE, Professore di Fitoterapia***

Bibliografia

1. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. Soc Sci Med, **268** 113426 (2021).
2. Rushforth A et al. Long Covid. The illness narratives. Soc Sci Med, **286**, 114326 (2021).
3. Poenaru S et al. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. Ther Adv Infectious Dis, **8** 1-16 (2021).
4. Son C-G. Differential diagnosis between "chronic fatigue" and "chronic fatigue syndrome". Integr Med Res, **8** 89–91 (2019).
5. Carlson AW. Ginseng: America's Botanical Drug Connection to the Orient. Econ Bot **40** 233-249 (1986).
6. Kim H-G et al. Antifatigue effects of Panax ginseng C.A. Meyer: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS ONE 8 e61271 (2013).
7. Higgins JPT et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Brit Med J 343 889-893 (2011)
8. Arring NM et al. Ginseng as a treatment for fatigue: a systematic review. J Alt Compl Med **24** 624-633 (2018).
9. Lu G et al. Recent advances in Panax ginseng c.a. Meyer as a herb for anti-fatigue: an effects and mechanisms review. Foods **10** 1030 (2021).