

## LA COLITE ED I NUOVI RIMEDI NATURALI COLON 65

### LA COLITE

Il termine "colite" indica un insieme di disturbi che nel linguaggio medico vengono definiti come "Sindrome del Colon Irritabile". Si tratta di una sindrome caratterizzata da dolore addominale, gonfiore, presenza di gas intestinale e alterazioni dell'alvo (stipsi o diarrea). E' un tipico disturbo dei paesi industrializzati anche se in alcune aree geografiche come la Cina o la Nigeria esiste una incidenza straordinariamente elevata. In Italia colpisce circa il 20% della popolazione. Spesso questi disturbi finiscono con il pregiudicare la qualità della vita delle persone affette, in particolare per quanto riguarda la vita di relazione. Le cause di questi disturbi sono principalmente due: viscerointestinali (alimentazione sbagliata, infiammazione cronica, alterazione della flora batterica) e psicosomatici (stress e fattori psicologici). Oggi gli studiosi definiscono la colite una vera e propria alterazione nella comunicazione cerebro-intestinale. Alcuni soggetti soffrirebbero di una vera e propria ipersensibilità viscerale a livello intestinale per cui vari stimoli (psicologici, fisici e chimici) si traducono in uno stato di infiammazione perenne a livello intestinale. Nella maggior parte dei soggetti questa infiammazione si mantiene a un livello subacuto, mentre in alcuni essa raggiunge livelli decisamente più gravi ed è alla base di importanti malattie come la rettocolite ulcerosa e il **morbo di Crohn**. Indipendentemente dalla causa, agire sullo stato di infiammazione intestinale è il trattamento più razionale per risolvere rapidamente i fastidiosi disturbi che conosciamo come "colite" e prevenire l'insorgenza di vere e proprie malattie.

**COLON 65** è un innovativo prodotto che combina la sinergia di due prodotti naturali di dimostrata efficacia clinica, il Carciofo (*Cynara scolymus*) e la *Boswellia serrata*, una pianta della medicina ayurvedica. Il carciofo è un alimento impiegato da sempre in occidente per trattare i comuni disturbi della digestione. Agisce favorendo la fisiologica produzione di bile da parte del nostro fegato. Probabilmente questa azione, insieme alle proprietà spasmolitiche e carminative, è in grado di ridurre notevolmente i disturbi tipici della "colite". La *Boswellia serrata* è una delle più importanti risorse della medicina ayurvedica: recenti ricerche cliniche hanno dimostrato che le sue proprietà antinfiammatorie sono in grado di esercitare una potente azione lenitiva sull'intestino in una vasta gamma di disturbi che vanno dal morbo di Crohn alla colite ulcerativa, dalla ileite alla semplice e comune colite che affligge quantità sempre maggiori della popolazione. La sinergia tra l'azione coleretica del Carciofo e l'attività antinfiammatoria della *Boswellia serrata* rendono COLON 65 un preparato unico per efficacia.

Un recente studio clinico ha infatti dimostrato come l'assunzione di estratti di Carciofo sia in grado di migliorare sensibilmente i comuni disturbi intestinali nel 96% dei casi (Walker et al. 2001). Ben tre rigorosi studi clinici hanno invece convalidato le benefiche proprietà della *Boswellia serrata* in un'ampia varietà di disturbi intestinali:

- Gupta e coll (2001) ha dimostrato come l'assunzione dell'estratto di *Boswellia serrata* (standardizzato allo stesso modo di quello contenuto in COLON 65) è in grado di migliorare nettamente l'entità e la frequenza delle manifestazioni della "colite cronica" in 18 su 20 soggetti. Tale beneficio soggettivo ha trovato un riscontro nei reperti della rettosigmoidoscopia.

Altri due studi (Gupta 1997 e Gerhardt 2001) avevano precedentemente dimostrato un effetto benefico in disturbi intestinali di maggiore entità come la rettocolite ulcerosa e il morbo di Crohn.

### ABSTRACT

Walzer A. F., Middleton R. W. and Petrowicz O. L'estratto di foglia di carciofo riduce i sintomi della Sindrome da Colon Irritabile in uno studio di sorveglianza post-marketing. *Phytotherapy Res.*, 15, 58-61 (2001).

La Sindrome da Colon Irritabile (IBS) costituisce una problematica che colpisce il 22% della popolazione totale. E' caratterizzata da dolore addominale e alterazione delle abitudini intestinali, ma finora è sfuggita a una comprensione della sua patogenesi e si è dimostrata difficile da trattare. Vi è un crescente corpus di prove che evidenzia le proprietà terapeutiche dell'estratto di foglia di carciofo (ALE). La pianta è indicata specificamente per la dispepsia, ma la corrispondenza di sintomi tra dispepsia e IBS ha dato origine alla nozione che l'ALE potrebbe essere potenzialmente utile anche nel trattamento della IBS. E' stato perciò identificato un sottogruppo di pazienti con sintomi di IBS a partire da un campione di individui affetti da sindrome dispeptica; tale campione è stato monitorato per 6 settimane in uno studio di sorveglianza post-marketing dell'ALE. L'analisi dei dati del sottogruppo IBS ha rivelato riduzioni significative nell'entità dei sintomi e valutazioni favorevoli di efficacia generale sia da parte dei medici che dei pazienti. Inoltre, il 96% dei pazienti ha dichiarato che l'ALE è migliore o perlomeno eguale alle precedenti terapie somministrate per i loro sintomi; la tollerabilità dell'ALE è stata molto buona. Questi risultati forniscono la nozione che l'ALE ha un valore potenziale nell'alleviare i sintomi dell'IBS e suggeriscono la necessità di un test controllato. Copyright © 2001 John Wiley & Sons, Ltd. Gupta I., Parihar A., Malhotra P., Gupta S., Ludtke R., Safayhi H. and Ammon H.P.T.

*Effetti della gommoresina di Boswellia serrata in pazienti affetti da colite cronica Planta Medica, 67, 391-395 (2001).*

I pazienti oggetto dello studio soffrivano di colite cronica caratterizzata da un leggero dolore nella parte bassa dell'addome, perdita di sangue dal retto con diarrea e palpabile tensione del colon discendente e del sigma. Il processo infiammatorio nella colite è associato ad un aumento della formazione di leucotrieni che causa chemotassi, chemocinesi, sintesi di radicali superossidi e rilascio di enzimi lisosomici da parte dei fagociti. L'enzima-chiave per la biosintesi dei leucotrieni è la 5-lipossigenasi. Abbiamo studiato la gommoresina di Boswellia serrata per il trattamento di questa malattia. Lo studio ha preso in esame trenta pazienti affetti da colite cronica, 17 maschi e 13 femmine con età compresa tra i 18 e i 48 anni. A venti pazienti è stato somministrato un preparato di gommoresina di Boswellia serrata, mentre a dieci pazienti è stata somministrata sulfasalazina; questi ultimi hanno svolto la funzione di controllo. Dei 20 pazienti trattati con gommoresina di Boswellia, 18 hanno evidenziato un miglioramento in uno o più dei parametri: fra cui le proprietà delle feci, l'esame istopatologico, così come quello al microscopio elettronico, oltre ad emoglobina, ferro, calcio, fosforo, proteine, leucociti totali ed eosinofili. Nel gruppo di controllo, 6 dei 10 pazienti hanno mostrato risultati simili con gli stessi parametri. Dei 20 pazienti trattati con gommoresina di Boswellia, 14 sono andati in remissione, mentre nel caso della sulfasalazina il tasso di remissione è stato di 4 su 10. In conclusione, questo studio dimostra che un preparato di gommoresina di Boswellia serrata può essere efficace nel trattamento della colite cronica con effetti collaterali minimi.

*Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Singh G.B., Ludtke R, Safayhi H and Ammon H.P.T. Effetti della gommoresina di Boswellia serrata in pazienti affetti da colite ulcerosa Eur. J. Med. Res., 2, 37-43 (1997).*

La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria cronica del colon in cui si ritiene che i leucotrieni giochino un ruolo importante nel mantenere attiva l'infiammazione. È stato dimostrato che gli acidi boswellici, cioè gli ingredienti biologicamente attivi della gommoresina di Boswellia serrata (Sallai guggal), sono inibitori specifici, non redox e non competitivi della 5-lipossigenasi, l'enzima-chiave della biosintesi dei leucotrieni. È stato studiato l'effetto di un preparato di gommoresina di Boswellia serrata su pazienti affetti da colite ulcerosa di grado II e III sulle proprietà delle feci, sul quadro istopatologico e al microscopio elettronico delle biopsie rettali e sui parametri del sangue tra cui emoglobina, ferro nel siero, calcio, fosforo, proteine, leucociti totali ed eosinofili. I pazienti invece che hanno ricevuto sulfasalazina hanno svolto funzione di controllo. Tutti i parametri testati sono migliorati dopo il trattamento con gommoresina di Boswellia serrata, e i risultati si sono rivelati simili se comparati ai controlli: l'82% dei pazienti sottoposti a trattamento è andato in remissione; per quanto riguarda la sulfasalazina, il tasso di remissione è stato del 75%.

*Gerhardt H, Seifert F, Buvari P, Vogelsang H and Reppes R. Terapia del Morbo di Crohn con estratto di Boswellia serrata Zeitschrift fur Phytotherapie, 22, 69-75 (2001)*

Background: l'obiettivo dello studio era quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza dell'estratto di Boswellia serrata rispetto alla mesalazina in pazienti con Morbo di Crohn attivo.

Pazienti e metodi: studio di confronto di 8 settimane, randomizzato, in doppio cieco, con gruppo di controllo verum, a gruppi paralleli. Sono stati randomizzati per lo studio 102 pazienti; all'interno della popolazione per-protocollo 44 pazienti sono stati trattati con estratto di Boswellia serrata e 39 pazienti con mesalazina per un periodo di 8 settimane. L'endpoint primario per la valutazione dei farmaci in studio era rappresentato dalla variazione dell'indice di attività del Morbo di Crohn (CDAI: Crohn Disease Activity Index) dal momento della visita di arruolamento all'ultima visita effettuata. Lo studio mirava a dimostrare che le variazioni rispetto al basale ottenute mediante terapia con estratto di Boswellia serrata non fossero inferiori a quelle ottenute mediante terapia con mesalazina.

Risultati: dalla valutazione effettuata prima dell'inizio della terapia all'ultima osservazione l'indice CDAI ha subito una riduzione di rispettivamente 90 punti in seguito a terapia con estratto di Boswellia serrata e di 53 punti in seguito a terapia con mesalazina. L'ipotesi dello studio, secondo la quale la terapia con Boswellia serrata non fosse inferiore alla terapia con mesalazina, è stata confermata dai risultati dell'analisi statistica. La differenza tra i due gruppi, in riferimento all'endpoint primario, non si è dimostrata statisticamente significativa. Questa valutazione dell'estratto di Boswellia serrata rispetto alla mesalazina è stata confermata dall'endpoint secondario. La buona tollerabilità mostrata dalla Boswellia serrata rappresenta un completamento dei risultati relativi all'efficacia clinica dimostrata.

Conclusione: la prova che l'estratto di Boswellia serrata non sia inferiore alla terapia con mesalazina può essere quindi assunta a dimostrazione, in base allo stato dell'arte, dell'efficacia della Boswellia serrata nel trattamento del Morbo di Crohn attivo. Per questa indicazione, infatti, l'efficacia della mesalazina è resa indubbia dalla relativa AIC. Se a ciò si aggiungono le considerazioni riguardanti la tollerabilità, il profilo dell'estratto di Boswellia serrata deve essere considerato migliore in termini di rapporto rischi-benefici.

*Krieglstein C.F., Anthoni C., Rijcken E.J.M., Laukotter M., Spiegel H-U., Boden S.E., Schweizer S., Safayhi H., Senninger N., Schurmann G.*

*L'acido acetil-11-keto- $\beta$ -boswellico, componente della fitomedicina ottenuta dalla resina di Boswellia serrata, attenua l'ileite sperimentale Int. J. Colonrectal Dis., 16, 88-95 (2001).*

È stato recentemente dimostrato che l'estratto di gommoresina di Boswellia serrata, un prodotto erboristico, ha effetti terapeutici positivi sulle malattie infiammatorie dell'intestino (IBD). Ad ogni modo, i meccanismi e le componenti responsabili di questi effetti non sono ancora stati compresi appieno. Questo studio ha esaminato l'effetto dell'estratto di Boswellia e del suo singolo componente acido acetil-11-keto- $\beta$ -boswellico (AKBA) sulle

interazioni della cellula leucocito-endoteliale in un modello sperimentale di IBD. L'ileite è stata indotta da due iniezioni sottocutanee di indometacina (7,5 mg/kg) in ratti di Sprague-Dawley a 24 ore di distanza l'una dall'altra. I ratti hanno inoltre ricevuto un trattamento orale con estratto di Boswellia o AKBA in due dosi separate (alta e bassa) equivalenti alla dose raccomandata nel caso della malattia umana su un periodo di due 2 giorni. Un gruppo di controllo ha ricevuto invece soltanto NaHCO<sub>3</sub> (sottocutaneo) e tylosio (per via orale). Gli effetti del trattamento sono stati valutati tramite microscopio intravistale nelle venule sottomucose ileali alla ricerca di cambiamenti nel numero di leucociti "rolling" e aderenti e tramite raschiatura macroscopica e istologica. Un aumento delle interazioni adesive leucocita-cellula endoteliale e gravi danni ai tessuti accompagnano in genere l'ileite indotta da indometacina. Il trattamento con estratto di Boswellia o AKBA ha prodotto un decremento dipendente dal dosaggio nei leucociti "rolling" (fino al 90%) e aderenti (fino al 98%). Alti dosaggi di estratto di Boswellia così come dosaggi sia alti che bassi di AKBA hanno attenuato in modo significativo l'entità dei danni ai tessuti. La terapia orale con estratto di Boswellia o AKBA riduce in modo significativo le caratteristiche infiammatorie macroscopiche e microcircolatorie normalmente associate alla somministrazione di indometacina, indicando che le azioni antinfiammatorie dell'estratto di Boswellia nella IBD possono essere in parte dovute ad acidi boswellici come l'AKBA.

Safayhi H., Sailer E-R. and Ammon H.P.T. Meccanismo d'inibizione di 5-lipossigenasi da parte di acido acetil-11-keto- $\beta$ -boswellico *Molecular Pharmacology*, 47, 1212-1216 (1995)

Riassunto

La formazione di prodotti di 5-lipogenasi da substrato endogeno dai granulociti neutrofili di ratto intatti e da acido arachidonico esogeno da supernatante 105.000 x g di granulociti di ratto e da 5-lipossigenasi leucocita umano purificato è stata inibita dal acido acetil-11-keto- $\beta$ -boswellico (valori IC<sub>50</sub> rispettivamente di 1,5  $\mu$ M, 8  $\mu$ M e 16  $\mu$ M). Non è stata osservata alcuna altra inibizione con altri triterpeni pentaciclici mancanti della funzione 11-keto e/o della funzione carbossilica sull'anello A (cioè amyryn e acido ursolico). La presenza dei triterpeni pentaciclici non-inibitori sia nelle cellule intatte che nel sistema privo di cellule ha provocato un'inversione dipendente dalla concentrazione dell'inibizione della 5-lipossigenasi da parte dell'acido acetil-11-keto- $\beta$ -boswellico, mentre le azioni inibitorie degli inibitori di 5-lipossigenasi da classi chimiche diverse (MK-886, L-739.010, ZM-230.487 e acido nordidroguairetico) non sono state modificate. L'inibizione da parte di acido acetil-11-keto- $\beta$ -boswellico e l'antagonismo da parte di triterpeni pentaciclici non-inibitori non è stata dovuta a interazioni lipofile non specifiche, perché i composti a quattro anelli (colesterolo, cortisone e testosterone) né hanno inibito l'attività del 5-lipossigenasi né hanno mostrato antagonismo con l'azione inibitoria dell'acido acetil-11-keto- $\beta$ -boswellico. Perciò si conclude che l'acido acetil-11-keto- $\beta$ -boswellico agisce direttamente sull'enzima 5-lipossigenasi in un sito selettivo per triterpeni pentaciclici che è diverso dal sito attivo del substrato arachidonico.

Ammon H.P.T., Mack T., Singh G.B. and Safayhi H. Inibizione di formazione di leucotriene B<sub>4</sub> in neutrofili peritoneali di ratto da parte di un estratto etanolic di essudato di gommoresina di Boswellia serrata *Planta Medica*, 57, 203-207 (1991)

Sospensioni di leucociti polimorfonucleari peritoneali di ratto (PMNL) sono state stimulate da calcio e ionoforo per produrre leucotrieni e 5-HETE da acido arachidonico (AA) endogeno. Abbiamo effettuato delle ricerche relativamente all'effetto di estratti etanolici di essudato di gommoresina di Boswellia serrata. È stata scoperta un'inibizione della concentrazione di LTB<sub>4</sub> e della produzione di 5-HETE dipendente dalla dose di estratti di essudato. Tutti i prodotti della 5-lipossigenasi (5-LOx) da acido arachidonico endogeno (AA) nei PMNL sono stati ridotti alla medesima estensione dagli estratti testati. L'estratto etanolic della gommoresina ha inoltre diminuito il metabolismo mediato dalla 5-LOx di AA, aggiunto per via esogena, a LTB<sub>4</sub> e 5-HETE. Dato che i farmaci antinfiammatori di tipo steroideo non esercitano un effetto immediato, si conclude che l'inibizione dell'attività della 5-Lox è dovuta all'estratto di gommoresina. Perciò, potrebbe essere coinvolta un'inibizione di sintesi del mediatore (AA) da parte della 5-LOx nell'attività antinfiammatoria precedentemente riportata in vivo.

Safayhi H, Mack T, Sabieraj J, Anazodo M.I., Subramaniam L.R. and Ammon H.P.T. Acidi boswellici: nuovi inibitori specifici e non-redox di 5-lipossigenasi *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 261, 1143-1146 (1992)

Sono stati isolati dalla gommoresina di Boswellia serrata isomeri ( $\alpha$ - e  $\beta$ -) di acidi boswellici (BA), di 11-keto- $\beta$ -BA e dei loro derivati acetilici. La concentrazione di BA e dei derivati ha diminuito in modo dipendente la formazione di leucotriene B<sub>4</sub> da acido arachidonico endogeno in neutrofili peritoneali di ratto. Tra i BA, l'acetil-11-keto- $\beta$ -BA ha indotto l'inibizione più pronunciata di formazione di prodotti della 5-lipossigenasi (5-LO) con un IC<sub>50</sub> di 1,5  $\mu$ M. In contrasto all'acido nordidroguairetico inibitore di 5-LO di tipo redox, il BA in concentrazioni fino a 400  $\mu$ M non ha bloccato la ciclossigenasi e la 12-lipossigenasi in piastri umane isolate e la perossidazione di acido arachidonico da Fe-ascorbato. I dati indicano fortemente che i BA sono inibitori specifici, del tipo a non-riduzione della formazione di prodotti della 5-LO, sia interagendo direttamente con il 5-LO che bloccandone la traslocazione.