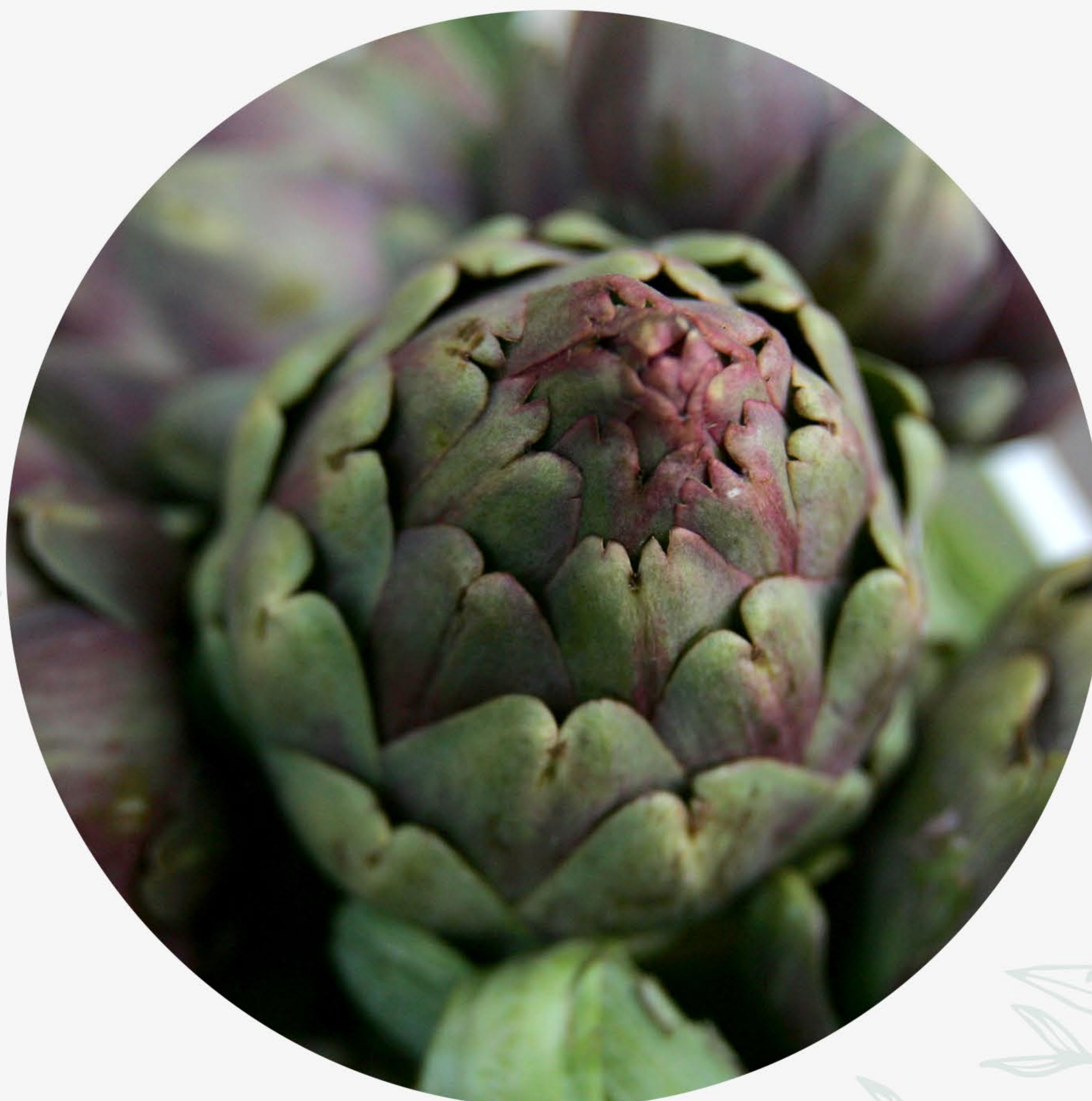


Carciofo



Contenuti estratti da :

"Guida Bibliografica ai più noti fitoterapici"
di

G. Spignoli Medico Chirurgo Specialista in Farmacologia | V. Mercati Dott.ssa in Chimica e
Tecnologia Farmaceutica | E. Boncompagni Dott.ssa in Chimica e Tecnologia Farmaceutica
ABOCA 1999

NOTE BIBLIOGRAFICHE

COMPOSIZIONE

I principali costituenti delle foglie di Carciofo sono rappresentati da un gruppo di composti noti collettivamente col nome di **frazione O-difenolica** e corrispondenti ad esteri degli acidi caffeico e chinico: gli **isomeri dell'acido monocaffeilchinico** (acido 1-caffeilchinico, acido 3-caffeilchinico o **acido clorogenico**, acido 4-caffeilchinico o criptoclorogenico e 5-caffeilchinico o neoclorogenico) e gli **acidi dicaffeilchinici** (1,3-dicaffeilchinico, 1,5-dicaffeilchinico o **cinarina**, e 3,5-dicaffeilchinico).

Sono inoltre presenti dei **lattoni sesquiterpenici** di sapore amaro, principalmente **cinaropierina** (ed inoltre deidrocinaropierina, groseimina, cinarotriolo); **acidi organici** (acido glicolico, acido glicerico, acido malico, acido lattico, acido idrossimetilacrilico); **eterosidi flavonoidici: scolimoside** (luteololo 7-ramnoglucoside), **cinaroside** (luteololo 7-glucoside), **cinaratrioside** (luteololo 7-ramnoglucoside 4'glucoside).

Altri componenti delle foglie di Carciofo sono apigenina, luteolina, scopoletina, esperitina, esperidoside, esculetin-6-O- β -glucoside, mucillagini, pectine, tannini, *etc*¹⁸⁵.

ATTIVITÀ BIOLOGICHE ED IMPIEGHI CLINICI DESCRITTI IN LETTERATURA

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per il Carciofo sono:

Metabolismo del colesterolo. Nel 1963 il Benigni scriveva che “l'azione del Carciofo sul ricambio del colesterolo è certamente una delle più importanti, in relazione soprattutto alle applicazioni terapeutiche che ne possono derivare in quelle malattie che alcuni AA attribuiscono ad eccesso di colesterina e fra le quali sarebbe da annoverare la malattia aterosclerotica”.

A distanza di oltre 30 anni, l'osservazione storica del Benigni trova la sua conferma e la sua base biochimica, in una indagine condotta dal Physiologisch-chemisches Institut dell'Università di Tubinga, sugli effetti della *Cynara scolymus* sulla sintesi intraepatica del colesterolo¹⁸⁶. A concentrazioni comprese fra 7 e 100 μ M, un estratto acquoso di foglie di *Cynara scolymus* determina una inibizione del 20% dell'attività dell'idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi), l'enzima limitante la sintesi del colesterolo endogeno a livello epatico. A concentrazioni più elevate, il blocco della sintesi del colesterolo è decisamente più marcato. L'aggiunta di malonilCoA al sistema cellulare ripristina la sintesi di colesterolo, dimostrando che che l'HMG-CoA reduttasi è l'unico enzima inibito dalla *Cynara scolymus*.

Un recente lavoro pubblicato sul *British Journal of Phytotherapy* riporta una notevole diminuzione dei livelli lipidici ottenuta con succo di carciofo confrontata con quella ottenuta mediante fibrati in un totale di 84 pazienti con iperlipidemia secondaria, divisi in 4 gruppi diversi. Dopo 6 settimane di trattamento i livelli di colesterolo totale, colesterolo

¹⁸⁵ “From the leaves of *Cynara scolymus* the following substances were isolated: apigenin, luteolin, luteolin-4'-glucoside, cynaroside, scolimoside, cosmoside, quercetin, rutin, chlorogenic acid, caffeic acid, isochlorogenic acid, luteolin-7-gentiobioside, along with the more uncommon scopoletin, hesperitin, hesperidoside, esculetin-6-O- β -glucoside; more over maritimein was for the first time isolated and identified in the genus” (Hinou J, Harvala C, Philianos S. Polyphenolic substances of *Cynara scolymus* L. leaves. Substances polyphenoliques des feuilles de *Cynara scolymus* L. Annales Pharmaceutiques Francaises 1989; 47: 95-8).

¹⁸⁶ Gebhardt R. Inhibition of hepatic cholesterol biosynthesis by artichoke leaf extracts is mainly due to luteolin. Cell Biol Toxicol 1997; 13: 58.

LDL e trigliceridi tendevano a diminuire e il colesterolo HDL ad aumentare. Prolungando la terapia a 12 settimane si è avuto un forte abbassamento dei trigliceridi, specialmente quando i valori iniziali erano molto elevati. Nei 3 gruppi la diminuzione è stata rispettivamente del 5%, 6.7% e 12.9%, mentre coi fibrati è stata del 10-15%. Questo dimostra la validità dell'uso del prodotto nel trattamento dell'iperlipemia¹⁸⁷.

Lo screening di diversi costituenti della *Cynara scolymus* nelle stesse condizioni sperimentali, ha dimostrato che il **cinaroside** e, in particolare, il suo aglicone luteolina, sono responsabili dell'inibizione, mentre l'acido clorogenico è molto meno efficace e l'acido caffeico, la cinarina ed altri acidi dicaffeoilchinici risultano inefficaci¹⁸⁸. Questa osservazione giustifica l'apparente discrepanza fra l'attività ipolipemizzante della *Cynara scolymus* riportata nella medicina tradizionale¹⁸⁹ e la mancanza di effetti della cinarina (250 – 750 mg/die) in pazienti con ipercolesterolemia familiare¹⁹⁰.

La *Cynara scolymus* è in grado di inibire la sintesi del colesterolo con un meccanismo simile a quello di specialità medicinali, quali la sinvastatina, la pravastatina ed altri composti appartenenti alla famiglia delle “statine” e, analogamente a quanto avviene per queste sostanze, è ipotizzabile che l'azione ipocolesterolemizzante della *Cynara scolymus* possa essere potenziata dalla contemporanea somministrazione di farmaci o fitocomplessi in grado di sequestrare a livello intestinale gli acidi biliari (p.e. il Guggul, la resina *Commiphora mukul*).

Coleretico-colagogo. Sempre secondo il Benigni (1963) “ai preparati di Carciofo deve essere attribuita un'azione colagoga pura; tale azione è desiderabile, evitando essa i pericoli inerenti a eventuali stati spastici conseguenti a fatti colangitici; essa si manifesterebbe infatti soltanto in senso fisiologico stimolando la funzione cellulare e la secrezione epatica. Questi risultati corrisponderebbero a quelli ottenuti da alcuni AA con esperienze eseguite su animali, secondo le quali il Carciofo ed altri coleretici vegetali stimolano anzitutto il fegato ad un aumento di secrezione, senza che la composizione della bile presenti differenze notevoli ed essenziali di fronte ai valori iniziali”.

L'acido clorogenico è descritto come un agente colagogo e come responsabile dell'attività

¹⁸⁷ Dorn M. Miglioramento dei livelli lipidici elevati con succo di carciofo (*Cynara scolymus* L). *Brit J Phytother* 1995; 4: 21-26.

¹⁸⁸ “High-dose aqueous extracts from artichoke leaves were found to inhibit cholesterol biosynthesis from ¹⁴C-acetate in primary cultured rat hepatocytes in a concentration-dependent biphasic manner... **These results suggest an indirect modulation of hydroxymethylglutaryl-CoA-reductase activity as the most likely inhibitory mechanism of the artichoke extracts.** Screening of several known constituents of artichoke extracts revealed that cynaroside and particularly its aglycone luteolin were mainly responsible for inhibition, whereas chlorogenic acid was much less effective and caffeic acid, cynarin and other dicaffeoylquinic acids were without significant influence. Indeed, luteolin also efficiently blocked the insulin effect on cholesterol biosynthesis. In conclusion, **these results demonstrate that artichoke extracts may inhibit hepatic cholesterol biosynthesis in an indirect but efficient manner and, thus, may contribute via this action to the recently confirmed hypolipidemic influence of this phytopharmakon in man**” (Gebhardt R. *Physiologisch-chemisches Institut der Universitat, D-72076 Tubingen, Germany. Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (Cynara scolymus L.) extracts. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998; 286: 1122-8).

¹⁸⁹ Sayed MD. *Traditional medicine in health care. Journal of Ethnopharmacology* 1980; 2: 19-22.

¹⁹⁰ “Seventeen ambulant outpatients with familial Type IIa or Type IIb hyperlipoproteinaemia were treated with Cynarin... Cynarin, administered per os, has no hypolipidaemic effect in familial Type II hyperlipoproteinaemia” (Heckers H, Dittmar K, Schmahl FW, Huth K. *Inefficiency of cynarin as therapeutic regimen in familial type II hyperlipoproteinaemia. Atherosclerosis* 1977; 26: 249-53).

coleretica di altri fitocomplessi. E' probabile, quindi, che anche nel caso del Carciofo il principio attivo sia rappresentato da questo componente¹⁹¹.

Attività epatoprotettiva. L'attività epatoprotettiva del Carciofo è stata descritta fin dagli anni '60¹⁹². Più recentemente, la *Cynara scolymus* ha dimostrato una significativa attività nei confronti della tossicità epatica da tetracloruro di carbonio (CCl₄). Lo screening dei diversi componenti della *Cynara scolymus* nelle stesse condizioni sperimentali, sembra indicare nella cinarina il composto responsabile dell'attività protettiva, ma è noto che anche gli acidi caffeilchinici, presenti in misura significativa nel Carciofo, hanno una potente attività nei confronti di agenti epatotossici¹⁹³.

Attività ipoglicemizzante. L'acido clorogenico e derivati sintetici dell'acido clorogenico hanno dimostrato di inibire la glucosio-6-fosfato translocasi; questo enzima è responsabile della formazione del glucosio endogeno nell'ambito delle reazioni di gluconeogenesi¹⁹⁴. Inoltre, Altri AA hanno dimostrato che l'acido clorogenico è un inibitore selettivo, e relativamente potente, dell'idrolisi del glucosio-6-fosfato¹⁹⁵.

L'inibizione dei due enzimi, riducendo la formazione di glucosio endogeno e l'utilizzazione epatica del glucosio, potrebbero risultare utili nel soggetto diabetico ed obeso, ed il fitocomplesso di *Cynara scolymus* potrebbe essere utilizzato nel controllo del

¹⁹¹ Zhang QW, Zhang YZ. Determination of choleretic constituents in *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. by TLC densitometry. Yao Hsueh Hsueh Pao 1989; 24: 43-7).

¹⁹² Maros T, Racz G, Katonai B, Kovacs VV. Effects of *Cynara Scolymus* extracts on the regeneration of rat liver. Arzneimittel-Forschung 1966; 16: 127-9.

¹⁹³ "Hepatoprotective activity guided chemical analyses led to the isolation of two dicaffeoyl quinic acid derivatives, methyl 3,4-di-O-caffeoyl quinate (1) and 3,4-di-O-caffeoyl quinic acid (2)... **These compounds were stronger antihepatotoxic agents than glycyrrhizin**" (Basnet P, Matsushige K, Hase K, Kadota S, Namba T. Research Institute for Wakan-Yaku (Traditional Sion-Japanese Medicines), Toyama Medicine and Pharmaceutical University, Japan. Potent antihepatotoxic activity of dicaffeoyl quinic acids from propolis. Biol Pharm Bull 1996; 19: 655-7).

¹⁹⁴ "The enzyme system glucose-6-phosphatase (EC 3.1.3.9) plays a major role in the homeostatic regulation of blood glucose. It is responsible for the formation of endogenous glucose originating from gluconeogenesis and glycogenolysis. Recently, chlorogenic acid was identified as a specific inhibitor of the glucose-6-phosphate translocase component (Gl-6-P translocase) of this enzyme system in microsomes of rat liver. Glucose 6-phosphate hydrolysis was determined in the presence of chlorogenic acid or of new synthesized derivatives in intact rat liver microsomes... **Functional assays on isolated perfused rat liver with compound 29i, a representative of the more potent derivatives, showed a dose-dependent inhibition of gluconeogenesis and glycogenolysis**, suggesting glucose-6-phosphatase as the locus of interference of the compound for inhibition of hepatic glucose production also in the isolated organ model. Gl-6-P translocase inhibitors may be useful for the reduction of inappropriately high rates of hepatic glucose output often found in non-insulin-dependent diabetes" (Hemmerle H; Burger HJ; Below P; Schubert G; Rippel R; Schindler PW; Paulus E; Herling AW. Hoechst AG, Hoechst Marion Roussel, Frankfurt am Main, Germany. Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase. J Med Chem 1997; 40: 137-45).

¹⁹⁵ "We have studied the interactions of chlorogenic acid (CHL) and 2-hydroxy-5-nitrobenzaldehyde (HNB) with the components of the rat hepatic glucose 6-phosphatase (Glc-6-Pase) system. **CHL and HNB are competitive inhibitors of glucose 6-phosphate (Glc-6-P) hydrolysis in intact microsomes with Ki values of 0.26 and 0.22 mm, respectively**... These findings indicate CHL binds to T1, the Glc-6-P transporter, and HNB inhibits through interaction with both T1 and T2 the phosphate (Pi)-PPi transporter... **This is the first report describing an effective inhibitor of the system PPiase activity (T2). CHL is the most specific T1 inhibitor described to date**" (Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, Schindler PW, Burger HJ, Hemmerle H, Schubert G, Below P, Herling AW. Division of Nutritional Sciences, Cornell University, Ithaca, New York, 14853, USA. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. Arch Biochem Biophys 1997; 339: 315-22).

diabete non-insulino dipendente e nei programmi di riduzione del peso corporeo. L'effetto terapeutico potrebbe anche essere amplificato dall'azione inibente esercitata dall'acido clorogenico sul trasporto di glucosio attraverso la mucosa intestinale¹⁹⁶: la *Cynara scolymus* potrebbe, quindi, ridurre la quantità di glucidi assorbiti dal tratto gastrointestinale.

Attività diuretica. Secondo il Benigni (1963), "l'azione sulla diuresi che si manifesta dopo la somministrazione di preparati di Carciofo, è stata notata clinicamente in maniera quasi costante, sia per somministrazione parenterale che enterale dei suddetti preparati e lo studio farmacologico non tardò a darne la conferma sperimentale". Più recentemente, in letteratura non sono state descritte azioni farmacologiche simili né per il fitocomplesso di *Cynara scolymus* né per alcuno dei suoi componenti.

Metabolismo dell'urea. Secondo il Benigni (1963) "gli azotemici trattati con preparati di Carciofo, somministrati per via intramuscolare o endovenosa reagiscono costantemente secondo lo stesso schema: aumento dell'azotemia in primo tempo, sopra i valori iniziali senza però che tale aumento comporti un aggravamento del malato, il quale anzi, fin dalle prime dosi, accusa un miglioramento generale ed un particolare senso di euforia che l'A. pone in relazione con una reazione di scarico conseguente alla ritenzione tissutale. Secondariamente il tasso dell'azotemia si abbassa mentre, nello stesso tempo, si osserva una maggior eliminazione azoturica dovuta all'aumentata diuresi e alla concentrazione urinaria. Ne risulta un ritorno alla norma dei valori azotemici o una loro considerevole diminuzione". In questo caso, l'attività descritta dal Benigni sembra trovare conferma in indagini farmacologiche più recenti¹⁹⁷.

¹⁹⁶ "The effects of phenolic compounds on Na⁺-dependent D-glucose transport were investigated in brush border membrane vesicles isolated from rat small intestine.... **With chlorogenic acid (1mM), 80% of the glucose transport capacity was lost. Reductions of 30-40% were observed in vesicles treated with catechin, ferulic or caffeic acids.**... Measurements of D-glucose uptake under conditions of Na⁺ equilibrium suggest that tannic and **chlorogenic acids reduce glucose uptake by favoring the dissipation of the Na⁺ electrochemical gradient**, which provides the driving force for active glucose accumulation" (Welsch CA, Lachance PA, Wasserman BP. Department of Food Science, New Jersey Agricultural Experiment Station, Cook College, Rutgers University, New Brunswick 08903. Dietary phenolic compounds: inhibition of Na⁺-dependent D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles. *J Nutr* 1989; 119: 1698-704).

¹⁹⁷ Sokolova VE, Liubartseva LA, Vasil'chenkoo EA. Effect of artichoke (*Synara scolymus*) on some aspects of nitrogen metabolism in animals. *Farmakologiya i Toksikologiya* 1970; 33: 340-3.