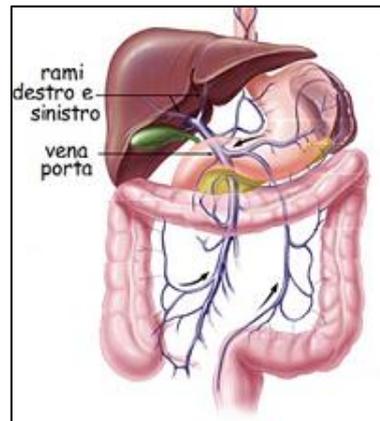


Le epatiti

Premessa

Il fegato è l'organo deputato ad esaminare tutto quanto viene assorbito dall'intero tubo digerente, esclusi la bocca e parte finale del retto. Infatti tutti i sistemi venosi che raccolgono il sangue dai capillari attorno al tubo digerente convergono nella vena porta dalla quale il sangue viene portato al fegato.

Il fegato è fortemente vascolarizzato e, attraverso i capillari venosi, ogni cellula epatica (epatocita) assorbe le sostanze di origine esterna, con il compito di metabolizzarle per facilitarne l'utilizzazione da parte dell'organismo oppure per facilitare l'eliminazione di quelle dannose.



Il fegato provvede anche all'eliminazione delle sostanze di scarto prodotte dall'organismo stesso.

Nella figura a lato si può osservare come ogni singolo epatocita sia in contatto tanto con una ramificazione di una vena (in azzurro), tanto con un dotto biliare (in verde). Le sostanze elaborate dal fegato tornano ai capillari venosi oppure vengono escrete nella bile e attraverso i dotti biliari raggiungono l'intestino.

L'epatite

L'intensa attività metabolica del fegato determina facilmente la produzione di un eccesso di radicali liberi che possono ledere anche l'epatocita stesso, innescando una risposta infiammatoria. Di regola, queste infiammazioni vengono gestite dai sistemi di recupero del fegato e non lasciano traccia, ma quando il danno infiammatorio supera le capacità di recupero del tessuto epatico si instaura un'epatite, cioè una infiammazione conclamata del fegato, con tutte le caratteristiche dell'infiammazione, tranne la componente dolorifica. Infatti il fegato è privo di terminazioni nocicettive e non può produrre dolore; i dolori percepiti nell'area epatica sono in realtà di origine biliare. Lo stato di sofferenza del fegato può invece essere rilevato dall'aumento degli enzimi epatici nel sangue oppure dall'ingrossamento dell'organo, rilevabile anche con la palpazione. Quando la sintomatologia si fa manifesta possiamo parlare di epatite, cioè di infiammazione conclamata del fegato.

Le epatiti possono essere causate da vari agenti, principalmente da:

- Virus (epatiti virali):
 - Epatite A: trasmessa per via orale, che non cronicizza.
 - Epatite B: trasmessa per via parenterale, che cronicizza di rado.
 - Epatite C: trasmessa per via parenterale, che cronicizza spesso.
- Agenti tossici (epatiti metaboliche):
 - Alcool: la dose tossica media nell'uomo è di 80 g/die, e di 60 nella donna.
 - Tossine naturali: ad esempio la falloidina del fungo *Amanita phalloides*.
 - Contaminanti ambientali: ad esempio solventi clorurati.
 - Farmaci.

Le epatiti di qualunque origine sono caratterizzate da una importante componente infiammatoria con forte produzione di radicali liberi, ma anche dalla capacità del tessuto epatico di sostituire, entro certi limiti, il tessuto danneggiato con epatociti funzionali anziché, come il resto degli organi, con tessuto cicatriziale inattivo. In altre parole, il fegato è capace di *rigenerare* cioè di far crescere nuovi pezzi di fegato funzionanti (come la lucertola è in grado di far ricrescere una nuova coda se ha perso quella vecchia).

Le epatiti sono patologie molto diffuse che possono degenerare in insufficienza epatica o in cirrosi, entrambe con possibile esito letale. Il loro trattamento è problematico, al di là delle ovvie norme di stile di vita per evitarne la comparsa, ma la fitoterapia dispone di una proposta interessante: il cardo mariano.

Cardo mariano

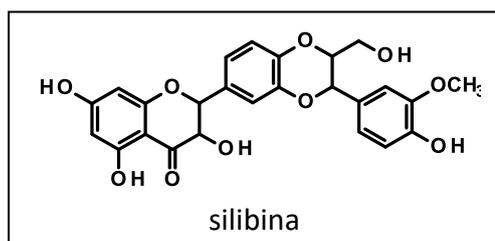
Pianta madre: *Silybum marianum*, Compositae

Descrizione: piccola pianta erbacea e spinosa di origine europea.

Parte usata: i frutti (achenii).

Principi attivi: una miscela di flavolignani detta *silimarina*; il principale e più attivo è la silibina.

Uso terapeutico: epatoprotettore.



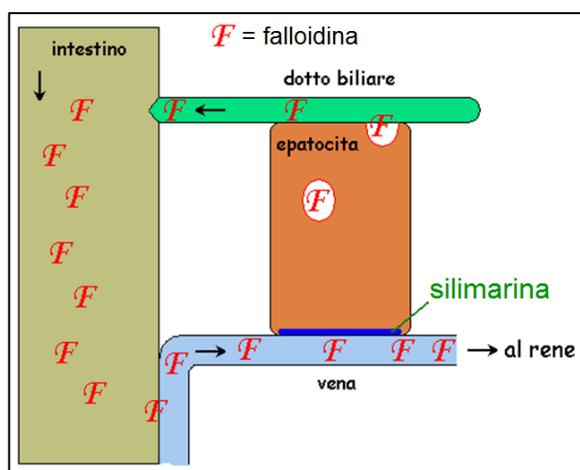
Meccanismo d'azione

Come molti altri principi attivi di origine vegetale, la silimarina agisce sul fegato in maniera multifattoriale, con quattro meccanismi distinti.

- **Stabilizzazione della membrana degli epatociti**

I flavolignani riducono la permeabilità della membrana degli epatociti; in questo modo si riduce l'ingresso di sostanze epatotossiche nella cellula epatica, lasciando al rene il compito di eliminarle.

Un caso particolare è quello della falloidina, una tossina di *Amanita phalloides*, l'unico fungo letale presente in Europa. Questa tossina viene trasportata attivamente all'interno dell'epatocita da un carrier posto sulla membrana; entrata nella cellula, la tossina inizia la sua azione tossica ma viene eliminata attraverso la bile e finisce nell'intestino. Da qui viene nuovamente assorbita e ricondotta al fegato: si instaura cioè un *circolo enteroepatico* per cui la tossina ritorna nell'epatocita e continua la sua azione tossica. Dopo qualche giorno il danno è irreversibile ed il paziente muore.



La silimarina blocca il carrier ed interrompe così il circolo enteroepatico: la tossina non raggiunge più il fegato e viene eliminata per via renale. Se somministrata (endovena) prima che il danno sia irreversibile, il paziente si salva.

- **Azione anti radicalica**

I radicali liberi prodotti dal fegato nel corso delle reazioni di detossificazione sono una importante causa dei danni tissutali delle epatiti. I flavolignani hanno una potente attività antiradicalica che riduce tali danni, consentendo ai meccanismi di rigenerazione del fegato di riportare il tessuto alla normalità.

- **Azione anti-infiammatoria**

La silimarina possiede anche una generale attività antiinfiammatoria che contribuisce a ridurre la componente infiammatoria delle epatiti.

- **Stimolazione della rigenerazione degli epatociti.**

Abbiamo visto come il fegato sia dotato di proprietà rigenerativa, sia cioè in grado di sostituire epatociti danneggiati con nuovi epatociti funzionanti anziché con tessuto cicatriziale inerte. Questa proprietà può essere stimolata dalla silibina in quanto essa stimola l'attività della RNA-polimerasi prima, cioè l'enzima deputato a trascrivere il messaggio che trascrive l'RNA ribosomiale, il che determina la produzione di un maggior numero di ribosomi. Più ribosomi significano più proteine, cioè più materiale disponibile per produrre nuovi epatociti funzionanti e quindi favorire la rigenerazione epatica (Sonnenbichler & Zetl, *Prog Clin Biol Res*, 1986).

Farmacocinetica

I flavolignani sono dotati di una limitata biodisponibilità. Si tratta infatti di sostanze molto lipofile e di grandi dimensioni, per cui attraversano con difficoltà le pareti intestinali e vengono poco ed irregolarmente assorbite: dopo somministrazione per via orale viene assorbito solo il 20 – 50 % della dose somministrata. D'altro canto l'80% della quota assorbita viene escreta immodificata per via biliare e ritorna nell'intestino; si instaura così un circolo enteroepatico, per cui la silimarina permane più a lungo nell'organismo e si accumula tra fegato e bile, cioè nel sito di azione, compensando in parte il ridotto assorbimento.

Efficacia clinica

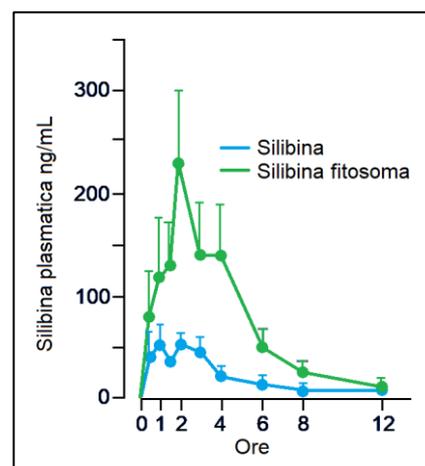
I primi studi clinici sull'efficacia della silimarina non sono abbondanti e non sono sempre di alta qualità. Una rassegna del 2001 rileva comunque che:

- nell'intossicazione da *Amanita phalloides*, su 452 casi esaminati, la mortalità con trattamenti standard era del 18,3 % mentre nel caso dell'uso della silimarina (iniezione endovenosa) la mortalità scendeva al 9,8 %;
- nella protezione da epatotossicità da farmaci viene riportato un miglioramento della tolleranza clinica alla tacrina (farmaco anti-Alzheimer);
- nella cirrosi epatica da alcool è stato osservato:
 - miglioramento del quadro istologico
 - riduzione delle transaminasi
 - riduzione della gravità del diabete mellito cirrosi-correlato
 - riduzione del 7 % della mortalità epatocorrelata.
- Scarsi risultati invece nella epatite C. (Saller et al, *Drugs*, 2001).

Uno dei problemi legati all'uso della silimarina consiste nella sua bassa biodisponibilità. Questo limite è stato in parte superato con l'introduzione dei *fitosomi*, dei complessi tra i flavolignani e le lecitine, che ne facilitano di molto l'assorbimento, aumentando di 4 volte la biodisponibilità.

Nella figura a lato è riportato il risultato della somministrazione di 360 mg di silibina in volontari sani come sostanza pura (in azzurro) e come fitosoma (in verde): si può osservare il notevole aumento della concentrazione plasmatica della silibina quando somministrata come fitosoma [Kidd & Head, *Altern Med Rev*, 2005].

L'efficacia del fitosoma di silimarina nel proteggere il fegato dall'azione di farmaci epatotossici è stata verificata in bambini affetti da leucemia acuta in trattamento con farmaci antineoplastici, nei quali la somministrazione del fitosoma, ha determinato un miglioramento delle transaminasi rispetto al gruppo di controllo (Ladas et al, *Cancer*, 2010).



Una recente rassegna sistematica ha evidenziato come negli ultimi anni il miglioramento degli studi sulle caratteristiche della silimarina abbiano migliorato la sua applicabilità nelle patologie epatiche. Dai dati di letteratura risulta dimostrato come essa abbia un effetto che ne rende possibile l'uso nelle più frequenti cause di danno epatico (Federico et al, *Molecules*, 2017).

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali da *Silybum marianum* sono molto ridotti: rari disturbi intestinali, blanda azione lassativa, rare risposte allergiche cutanee.

Forme d'uso e posologia

I flavolignani che costituiscono la silimarina sono particolarmente lipofili e si trovano nel tegumento dell'achenio, un tessuto protettivo particolarmente impermeabile; quindi non sono estraibili con acqua. D'altro canto estratti alcoolici come le tinture non sono proponibili per la presenza di alcool, tossico per il fegato.

Si usano quindi preparati a base di estratto secco che però, per compensare la bassa biodisponibilità della silimarina, devono venir fortemente arricchiti. In pratica l'estratto comunemente impiegato è al 70% di silimarina. Il dosaggio ottimale segnalato dagli studi clinici è di 30 mg di silibina, tre volte al dì. Tale dose corrisponde a 70 mg di silimarina ed a 100 mg di estratto secco arricchito al 70 % per la singola somministrazione.

Preparati in commercio

In Italia sono registrati vari medicinali etici, tutti con obbligo di ricetta medica.

- **Legalon 70**: Confetti da 100 mg e.s. al 70% silimarina.
- **Legalon 140**: Confetti da 200 mg e.s. al 70% silimarina.
- **Legalon 200**: Bustine da 200 mg e.s. al 70% silimarina.
- **Legalon sciroppo 1%**: Sciroppo da 10 mg/ml e.s. al 70% silimarina.
- **Silimarin**: Compresse da 300 mg e.s. al 70% silimarina.

Moltissimi sono anche gli integratori alimentari, spesso di qualità molto discutibile. Riportiamo solo due esempi.

Cardo mariano gocce:

Tintura contenente 11,5 mg di silimarina per mL. Per raggiungere i 210 mg al giorno richiesti dalla posologia usuale sarebbero necessari 18 ml di tintura che corrispondono a circa 13 grammi di etanolo puro: non male per proteggere il fegato!

Cardo mariano capsule:

300 mg di estratto al 2% in silimarina per capsula, cioè 6 mg di silimarina. Per il dosaggio richiesto sarebbero richieste 35 capsule al giorno.