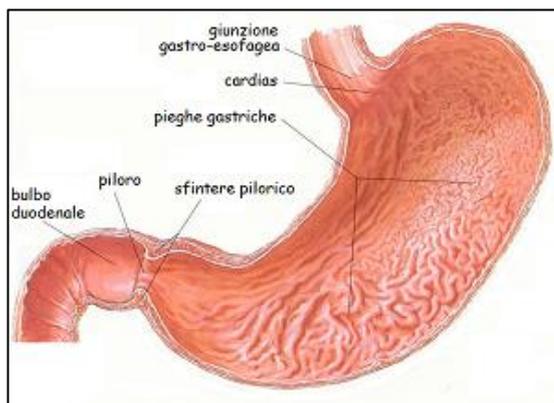


Le patologie gastriche

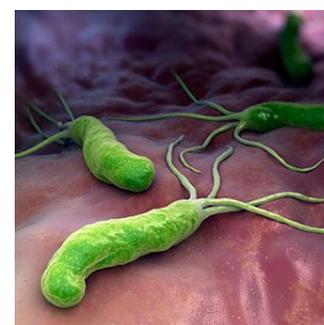
Lo stomaco è l'organo che provvede alla maggior parte della digestione del cibo. Ha la forma di un otre che riceve il cibo masticato dall'esofago e grazie all'ambiente acido (pH sino a 1), agli enzimi proteolitici e ad un'energica azione meccanica di rimescolamento lo trasforma in chimo.

L'esofago sfocia nello stomaco attraverso lo sfintere (muscolo circolare) esofageo che regola l'ingresso del bolo nello stomaco; in corrispondenza della giunzione tra l'esofago e lo stomaco si osserva il passaggio dalla normale mucosa esofagea alla molto più robusta mucosa gastrica. La parete dello stomaco è ricoperta da pieghe che ne aumentano la superficie.



Quando un bolo di chimo è pronto per proseguire nella digestione lo stomaco lo scarica, attraverso lo sfintere pilorico nel bulbo duodenale, dove l'acidità viene neutralizzata.

La parete dello stomaco, mucosa e tessuti sottostanti, è soggetta all'attacco dei fattori digestivi aggressivi rappresentati dai succhi gastrici (acido cloridrico e pepsina) ma è difesa dal fattore protettivo costituito dall'abbondante muco secreto dalla mucosa gastrica. Accanto ai succhi gastrici, un ulteriore fattore aggressivo è l'eventuale presenza del batterio *Helicobacter pylori*, che infetta quasi il 50% della popolazione italiana [Burkitt, *Dis Model Mech*, 2017].



In situazioni fisiologiche i fattori aggressivi sono equilibrati dal fattore difensivo, e lo stomaco evita di digerire sé stesso. Ma quando l'equilibrio si rompe, per eccesso dei fattori aggressivi o per carenza di quello difensivo, compaiono fenomeni di infiammazione, più o meno gravi.

Tra i disturbi gastrici possiamo distinguere:

- patologie **funzionali**, cioè nelle quali non vi è compromissione dei tessuti gastrici; sono legate a problemi di motilità. Tra queste ricordiamo:
 - reflusso gastro-esofageo;
 - discinesie biliari;
 - dismotilità gastrica.

Parliamo in questi casi di *dispepsia non ulcerosa*, il cui trattamento abbiamo già visto.

- patologie **organiche**, cioè quando vi è danno visibile della mucosa o dei tessuti sottostanti:
 - esofagite;
 - gastrite;
 - ulcera;
 - tumori.

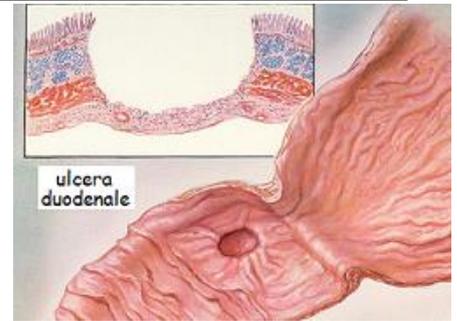
Quando la mucosa gastrica è infiammata ma non vi è ancora una rottura dell'integrità della mucosa parleremo di **gastrite**, che si manifesta con bruciore e dolore, anche acuto. Quando invece è presente anche una lesione all'integrità della parete gastrica parleremo di **ulcera peptica**, caratterizzata dalla presenza di emorragie, più o meno evidenti.

Se sono i fattori aggressivi dei succhi gastrici a prevalere sull'azione protettiva del muco a causa di una sua ridotta produzione, le lesioni che si manifestano sulla parete dello stomaco sono in genere in forma di piccole lesioni diffuse, e si parla di *ulcera gastrica*.



Quando invece il muco gastrico è normale ma vi è un eccesso di secrezione acida, le lesioni tendono a formarsi nel bulbo duodenale, nel punto in cui il bolo troppo acido viene in contatto con la mucosa dell'intestino tenue, meno protetta di quella gastrica. Abbiamo in questo caso un'**ulcera duodenale**.

La presenza di lesioni della mucosa ha effetti sulla motilità, con spasmo della muscolatura liscia e dolore.



La diagnosi

Per la diagnosi di ulcere e gastriti è importante tener presenti i fattori di rischio che sono principalmente:

- la presenza di *Helicobacter pylori*. Per proteggersi dall'ambiente fortemente acido dello stomaco, il batterio produce ammoniaca che neutralizza l'HCl e crea un microambiente meno acido. Tuttavia l'ammoniaca è tossica per le cellule epiteliali dello stomaco; inoltre vengono prodotti enzimi proteolitici che danneggiano ulteriormente il tessuto. Tutto ciò porta ad uno stato infiammatorio.
- l'uso di FANS. I farmaci antiinfiammatori non steroidei bloccano la produzione di prostaglandine, e tra queste anche la prostaglandina E2 che stimola la produzione di muco gastrico; di conseguenza viene ridotta la difesa costituita dal muco.
- il fumo di sigaretta. Esso aumenta la produzione di HCl a livello gastrico e riduce quella di bicarbonato nel duodeno; inoltre facilita l'infezione da *H. pylori* e produce radicali liberi che danneggiano il tessuto.
- l'alcool. La sua azione lesiva sui tessuti non protetti aggrava la sintomatologia.
- lo stress, che influenza l'omeostasi gastro-intestinale attraverso l'asse ipotalamo-ipofisario.

Partendo dai sintomi che possono suggerire lesioni gastriche, come bruciori, crampi e simili, la procedura consigliata dai gastroenterologi si differenzia a seconda dell'età:

- persone sotto i 55 anni:
una accurata anamnesi valuta la presenza dei fattori di rischio, di una eventuale familiarità o di recidive. Se dall'anamnesi sorge il sospetto di patologia organica, il soggetto viene inviato all'*endoscopia* per verificare *de visu* la presenza di lesioni; se invece non vi è sospetto di patologia organica conclamata, si procede con antiacidi e prevenzione.
- persone sopra i 55 anni:
si procede in ogni caso all'*endoscopia*.

Come intervenire?

In primo luogo si provvederà a rimuovere, fin dove possibile, i fattori di rischio; dopodiché si può ricorrere ai farmaci. La terapia dell'ulcera è stata rivoluzionata negli anni '70 dall'introduzione prima degli inibitori del recettore H2 e poi dagli inibitori di pompa. Questi due tipi di farmaci intervengono essenzialmente sulla componente acida del problema, riducendo la produzione di acido cloridrico.

- gli anti H2 (ranitidina) bloccano la risposta all'istamina e quindi riducono il rilascio di HCl.
- gli inibitori di pompa protonica (omeprazolo) inibiscono l'ATPasi gastrica, l'enzima che produce ioni H⁺. Gli inibitori di pompa sono più efficaci e più usati degli anti H2.

In entrambi i casi viene mantenuto un pH poco acido e ciò favorisce una rapida guarigione delle lesioni. L'azione è potente ma non è risolutiva; infatti non è possibile mantenere a lungo un basso livello di acidità nello stomaco, pena la comparsa di difficoltà digestive e la riduzione dell'azione antisettica dell'ambiente acido dello stomaco. Se non vengono rimossi i fattori di rischio, dopo la sospensione del trattamento le lesioni tendono a ricomparire. In altre parole sono frequenti le ricadute.

La fitoterapia entra in questo quadro con due droghe, delle quali si sfrutta tanto l'azione anti-infiammatoria quanto quella spasmolitica:

- camomilla, nelle forme leggere di gastrite;
- liquirizia, nella prevenzione delle recidive dell'ulcera o come supporto agli inibitori di pompa.

Camomilla

Tranne che in Italia, uno degli usi più comuni di *Chamomilla recutita* (*Matricaria recutita* secondo la PhEur) è proprio per il trattamento della gastrite comune. Abbiamo già visto infatti come i suoi flavonoidi siano dotati di notevole attività antiinfiammatoria, di potenza comparabile a quella dei FANS più potenti, come l'indometacina. Potrebbe perciò stupire che camomilla venga utilizzata proprio per trattare il più comune effetto collaterale dei FANS, cioè la gastrite.

L'apparente paradosso si spiega con il fatto che i FANS agiscono a livello sistemico e con un unico meccanismo d'azione: l'inibizione della cicloossigenasi, il che porta al blocco della sintesi delle prostaglandine proinfiammatorie. Per un'azione significativa è necessario che il blocco sia completo ma con ciò viene bloccata anche la prostaglandina E2 che stimola la produzione del muco gastrico, con indebolimento del fattore protettivo e conseguente comparsa di gastrite.

Camomilla invece agisce a livello topico sull'infiammazione e con vari meccanismi:

- Inibisce le cicloossigenasi [ma limitatamente, senza interferire con la produzione del muco gastrico [Liang, *Carcinogenesis* 1999].
- Inibisce la lipoossigenasi [Gutierrez-Lugo, *Planta Med*, 2004].
- Inibisce la NOSintetasi inducibile [Liang, *Carcinogenesis* 1999].
- Inibisce l'espressione di molecole di adesione [Gerritsen, *Am J Path*, 1995].
- blocca l'espressione di interleukine [Kowalski, *Pharmacol Rep*, 2005].
- blocca l'espressione del TNF α [Kowalski, *Pharmacol Rep*, 2005].
- è un buon radical scavenger.

Sono tutti effetti blandi, ma messi insieme danno un effetto anti-infiammatorio potente, senza dare gli effetti collaterali caratteristici dei FANS. All'effetto antiinfiammatorio topico si aggiunge in questo caso anche il forte effetto spasmolitico dei flavonoidi.

Le forme di utilizzazione sono quelle già viste per le stomatiti:

- droga: 3 - 5 g di droga FU in 150 mL acqua; decuocere per 10 minuti;
- bustine filtro: 2 bustine "fiore intero" in 150 ml acqua bollente.
- Estratto fluido: 3 – 5 mL di estratto in 150 ml acqua.

Tossicità:

Rare risposte allergiche (in genere per sostituzioni accidentali con *Anthemis cotula*).

Liquirizia

Pianta madre: *Glycyrrhiza glabra*, Fabaceae (Leguminose)

Descrizione: piccolo cespuglio perenne di origine euro-asiatica.

Parte usata: radice e stoloni, interi o tagliati, mondati o non.

L'industria dolciaria preferisce la droga mondata, cioè scorciata, in quanto la corteccia contiene sostanze dall'aroma canforato che altera il sapore dolce della liquirizia.

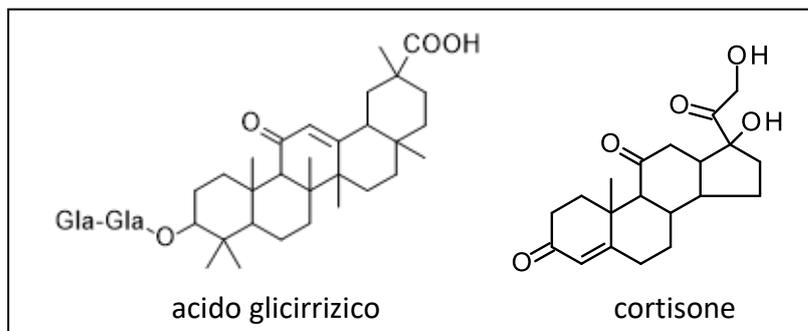
Per gli usi farmaceutici è invece previsto l'uso della droga non mondata, in quanto il legno sottostante alla corteccia è ricco di principi attivi e con la scorciatura ne va persa una parte.

Costituenti principali:

- saponine, 3 – 5 %, in particolare acido glicirrizico (o glicirrizina o ac. glicirrizinico), almeno il 4,0 % per la Farmacopea Europea.
- flavonoidi, liquiritina



Si osservi come la posizione del carbonile nell'ac. glicirrizico si trovi in posizione analoga a quella del carbonile dei cortisonici: a questa analogia va fatta risalire l'attività antiulcera del glicirrizico. Si noti anche che la catena laterale è costituita da due acidi glucuronici, particolarmente idrofili.



Azioni della liquirizia

La liquirizia trova ampio uso nell'industria alimentare e dolciaria in quanto l'acido glicirrizico è una delle sostanze più dolci che si conoscano essendo circa 40 volte più dolce dello zucchero (il nome *glycyrrhiza* deriva dal greco e significa appunto *radice dolce*). La droga possiede tuttavia anche altre importanti proprietà farmacologiche:

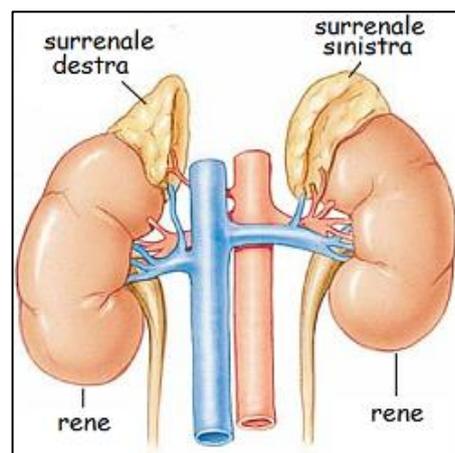
- **Azione antinfiammatoria** sistemica di tipo indiretto, dovuta all'acido glicirrizico.
- **Azione antinfiammatoria** topica di tipo diretto, dovuta da altri triterpeni, ed ai flavonoidi.
- **Spasmolitica**: topica, dovuta ai flavonoidi.
- **Tossica**: da acido glicirrizico, per induzione di ipokaliemia (ad alte dosi).

Da queste proprietà deriva l'uso terapeutico della liquirizia nelle gastriti e nella prevenzione delle ricadute di ulcera gastrica.

Liquirizia e corticosteroidi

Le ghiandole surrenali sintetizzano tre gruppi di ormoni a struttura steroidea:

- glicocorticoidi (cortisolo e corticosterone), che influenzano il metabolismo del glucosio, hanno proprietà antiinfiammatorie e antiallergiche; vengono secreti dall'organismo in condizioni di stress.
- mineralcorticoidi (aldosterone), che aumentano l'escrezione renale di potassio, il riassorbimento di sodio, e quindi di acqua, aumentando così la pressione arteriosa.
- androgeni (testosterone), la cui produzione nelle surrenali è modestissima.

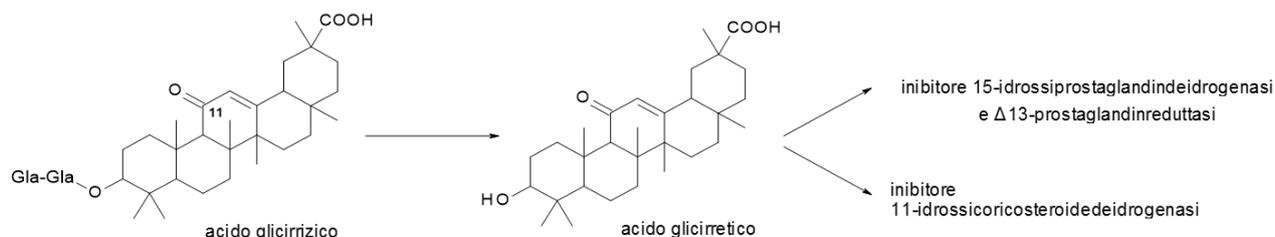


La concentrazione ematica dei vari ormoni steroidei dipende dall'equilibrio tra la velocità di sintesi e da quella di eliminazione renale ed è giocando su questo equilibrio che si manifestano le proprietà della liquirizia.

Azione antiinfiammatoria della liquirizia

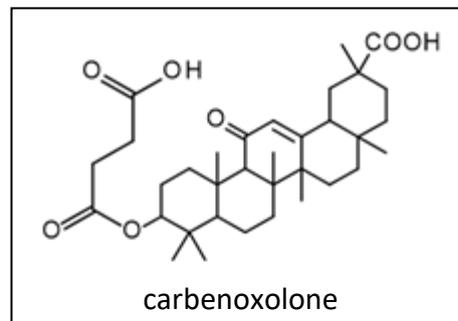
L'acido glicirritico viene idrolizzato dalla flora intestinale che si tiene gli zuccheri e libera l'acido glicirretico, il vero principio attivo. Infatti esso inibisce un enzima coinvolto nel metabolismo dei corticosteroidi, la 11-idrossicorticosteroide-deidrogenasi; questo enzima ossida il cortisolo, un antiinfiammatorio endogeno, a cortisone che è inattivo e viene eliminato. L'inibizione dell'enzima porta ad un aumento della concentrazione del cortisolo e quindi ad un effetto antiinfiammatorio indiretto.

L'acido glicirretico inoltre inibisce anche due enzimi che inattivano le prostaglandine E2 (15-idrossiprostaglandindeidrogenasi e Δ 13-prostaglandinreduttasi) responsabili della produzione del muco gastrico [Asl, *Phytother Res*, 2008]; l'inibizione dei due enzimi provoca un aumento della concentrazione delle due prostaglandine con stimolo della produzione del muco protettivo e conseguente azione anti-ulcera [Takeuchi, *J Physiol Pharmacol*, 2014].



Studi clinici

Nel 1956 Revers sperimenta la liquirizia in pazienti con ulcera gastrica e ne dimostra l'efficacia, ma molti pazienti sviluppano edemi. L'azione anti-ulcera risulta così potente che negli anni '60, individuato nell'acido glicirrizico il principio responsabile, l'industria farmaceutica, non potendo brevettare la molecola naturale, realizza un farmaco semisintetico sostituendo la catena zuccherina con l'acido succinico ed ottenendo così il carbenoxolone, sino a poco tempo fa in vendita in Italia con il nome di Gastrausil.



Tutta la ricerca clinica si è quindi concentrata sul carbenoxolone, che è risultato efficace nell'ulcera gastrica ma meno in quella duodenale; restava comunque abbastanza alta la percentuale di effetti collaterali di ritenzione idrica [Turpie, *Gut*, 1965]. Ciononostante il derivato della liquirizia è rimasto il farmaco di prima scelta per l'ulcera gastrica sino all'introduzione degli anti H2.

Forma di utilizzazione e posologia:

Droga contusa per infusi

Estratto molle: è la "Liquirizia purissima", detto anche *Succus liquiritiae*, al 20 % in glicirrizina.

Posologia: 5-15 g di droga al giorno, pari a 200-600 mg/die di acido glicirrizico e a 1,5-3,0 g di *Succus*.



Tossicità

L'aumento di cortisolo circolante cui è dovuta l'azione antiinfiammatoria della droga è responsabile anche degli effetti tossici. Il cortisolo ha infatti anche effetti mineralcorticoidi in quanto interagisce con il recettore dell'aldosterone, provocando perdita di potassio e ritenzione di sodio. Ne conseguono ritenzione idrica, formazione di edemi ed aumento della pressione arteriosa, che sono appunto gli effetti collaterali anche dei trattamenti prolungati con cortisonici.

Questo effetto tossico della liquirizia si manifesta solo per uso prolungato di alte dosi, cioè più di 40 g di droga o di 8 g di estratto al giorno (cioè circa il doppio della dose terapeutica), per più di 6 settimane. Va quindi prestata attenzione all'uso voluttuario della "liquirizia purissima" o dei bastoncini di radice. I dolciumi a base di liquirizia (caramelle gommosi e simili) contengono invece concentrazioni di acido glicirrizinico molto basse e non comportano alcun rischio di tossicità.

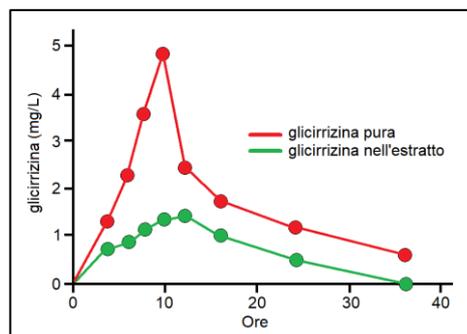
La liquirizia è comunque presente in molti altri prodotti, dai liquori alle birre, ai torroncini e simili e in particolare la birra alla liquirizia ha portato ad una guerra commerciale tra il Belgio, che esportava in Germania questo tipo di birra, e la Germania che cercava di impedirne l'importazione facendo perno sul rischio di tossicità.

A sostegno della sua tesi, la Germania portava i dati di tossicità dell'acido glicirrizico e convinse il gruppo di studio della Comunità Europea ad acconsentire al blocco dell'esportazione in Germania della birra alla liquirizia. I membri belgi del gruppo si opposero ma rimasero in minoranza; i rappresentanti italiani, ritenendo che il problema della birra alla liquirizia non li riguardasse, si accordarono alla maggioranza. Non sapevano però che uno dei maggiori produttori di liquirizia era proprio l'Italia e che quella decisione contrastava gli interessi dei nostri produttori.



Questi si rivolsero all'Università di Bologna affinché verificasse i dati di tossicità presentati dai tedeschi. Venne così dimostrato che la tossicità dell'acido glicizzico contenuto nella droga o nell'estratto molle è minore di quella dell'acido glicirrizico puro, in quanto altri componenti della droga ne riducono l'assorbimento intestinale.

Il grafico a lato mostra la concentrazione plasmatica della glicirrizina dopo somministrazione di 360 mg/kg nel ratto (tratto rosso) confrontato con la concentrazione che si trova per la stessa quantità di composto somministrato come estratto secco (tratto verde). È evidente come la presenza di altri componenti nell'estratto riduca fortemente l'assorbimento; un risultato analogo si trova anche nell'uomo, su volontari sani [Cantelli-Forti et al. *Environ Health Perspect*, 1994].



Il rischio di tossicità era dunque ridimensionato ma comunque permaneva. Fu coinvolto il Comitato Scientifico dell'Alimentazione Umana, che valutò che l'ingestione regolare di non più di 100 mg al giorno di ac. glicirrizico garantisse un livello sufficiente di protezione. Di conseguenza venne emessa una direttiva di riguardante l'etichettatura di prodotti contenenti liquirizia o acido glicirrizico in base alla quale:

- se un prodotto contiene meno di 100 mg/kg (per solidi) o meno di 10 mg/L (per liquidi) di acido glicirrizico non è necessaria alcuna indicazione in etichetta;
- se un prodotto contiene più di 100 mg/kg o 10 mg/L va messa la dicitura "**contiene liquirizia**";
- per più di 4 g/kg deve essere riportata la dicitura "**contiene liquirizia - evitare il consumo eccessivo in caso di ipertensione**";
- la stessa dicitura va riportata se il prodotto contiene più di 50 mg/L.

[Direttiva 2004/77/CE del 29 aprile 2004].

Il Fitocomplesso

Il caso della liquirizia ci dà l'occasione per aprire una parentesi per affrontare un tema che, in particolare ai produttori di integratori alimentari, sta molto a cuore: quello del fitocomplesso. Si sostiene infatti che una pianta medicinale funziona non tanto per i singoli principi attivi quanto per l'intero complesso delle sostanze che contiene, cioè il fitocomplesso. In altre parole si ritiene che la pianta intera funzioni meglio del singolo principio attivo e che di conseguenza non bisogna "rompere il fitocomplesso".

Questa però è un'affermazione ideologica piuttosto che un dato di fatto. Intanto bisognerebbe definire cos'è il fitocomplesso: tutte le sostanze presenti in una droga? tutte le sostanze estraibili da una droga? l'insieme di tutte le sostanze farmacologicamente attive?

Ma soprattutto l'affermazione va dimostrata caso per caso. Per la liquirizia è stato dimostrato che le altre saponine riducono l'assorbimento dell'acido glicirrizico, e quindi l'estratto è meno pericoloso del glicirrizico puro. Ma qual è il fitocomplesso in questo caso? Tutta la radice di liquirizia o l'estratto molle o l'insieme di tutte le saponine?

Nel caso del boldo, che abbiamo già visto, il tossico ascaridolo fa parte del fitocomplesso? Quindi per non "rompere il fitocomplesso" dovremmo assumerlo insieme alla boldina?

Il concetto di fitocomplesso lascia molti problemi aperti per cui è meglio riferirsi piuttosto all'insieme di principi attivi di una droga, nella misura in cui la loro interazione è dimostrata sperimentalmente.