Advanced Therapies
Terapie d'avanguardia

quadrimestrale
anno III - n. 4 - 2014

Direttore editoriale
Claudio Mazza

Direttore responsabile
Antonio La Rosa

Comitato scientifico
Mauro Alivia
Raffaele Cascone
Claudio Mazza
Leonello Milani
Paolo Roberti di Sarsina
Carmelo Samonà
Mara Tognetti Bordogna

Direzione e Redazione

Via Giuseppe Crispi, 50
90145 Palermo
Tel. 091.6832869
Fax 091.6816399
www.nuovaipsa.com
redazione@advancedtherapies.it

Reg. Trib. di Palermo n. 9 del 24/04/2012

Un numero: € 10,00
Abbonamento annuale (3 numeri): € 25,00
Credito siciliano
IBAN IT38 J030 1904 6110 0000 0001 409

In copertina: Vista aerea del Goetheanum a Dornach (Svizzera)

Stampa
Seristampa - Palermo

Sommario

3 Paul U. Unschuld
Tradizionali cure cinesi.
Una nuova finestra sulla medicina cinese

13 Carmelo Samonà
Considerazioni aforistiche sul metodo goetheanistico

24 Chiara Biondani, Luigi Coppola, Maurizio Corbellini, Maria Paola Gallinari, Barbara Paolini, Chiara Rosso, Massimiliano Scala, Antonino Tartamella, Marco Temporin
Valutazione degli effetti dell'integratore alimentare EnzyFormula nei disturbi funzionali dell'Apparato digerente

34 Donatella Brazioli, Rosa Maria Calderone, Simona Chierici, Giuseppe Chimenti, Ferdinando Diodati, Maurizio Lucarelli, Vito Mannino, Maria Letizia Primo, Ornella Righi, Paolo Spagnul, Antonio Tartaglia, Lucio Turco
Desincronizzazione dell'asse HPA, stress e Sindrome da Stanchezza Cronica

46 Andrea Lozzi
Trattamento delle dislipidemie e della low-grade chronic inflammation vasale con OmegaFormula™

56 Adalberto Peroni, Gabriele Peroni
Sostanze di origine vegetale che inducono il fenomeno della sinestesia: *Lophophora williamsii* (Le Maine) Coulter

64 Libri

Norme Redazionali

Le seguenti norme editoriali (che saranno adottate dal prossimo numero) sono mandatorie.
Gli articoli privi di anche una delle caratteristiche richieste non vengono presi in considerazione.
I manoscritti anche se non pubblicati non si restituiscono.

- I manoscritti devono essere inviati a redazione@advancedtherapies.it in forma di file word, testo giustificato, spazio singolo, carattere Times New Roman 12.
- Immagini, tavole e grafici che fanno parte del testo devono essere inviati anche a parte in forma di file immagine (esempio jpeg) ad alta risoluzione, oppure in forma di file pdf solo se vettoriale.
- L'articolo deve essere accompagnato da una lettera di presentazione (cover letter) in forma di file word, nella quale l'autore o gli autori descrivono per punti le caratteristiche e originalità del manoscritto.
- L'articolo deve essere accompagnato da una dichiarazione relativa al conflitto di interessi.
- L'autore o gli autori devono dichiarare di non avere inviato lo stesso articolo ad altra rivista.
- L'articolo deve avere un riassunto (abstract) di non più di 200 parole.
- L'articolo deve avere da un minimo di 3 a un massimo di 10 parole chiave (keywords).
- La bibliografia deve essere redatta secondo lo Stile Vancouver (consultare l'apposita sezione nel sito www.advancedtherapies.it).
- La direzione si riserva di chiedere all'autore o agli autori dell'articolo di apportare maggiori o minori revisioni al manoscritto al fine dell'accettazione per la pubblicazione.
- L'articolo deve essere corredato dei riferimenti dell'autore corrispondente (corresponding author): nome, cognome, affiliazione/i, indirizzo di posta elettronica, indirizzo postale.
- La direzione si riserva di limitare il numero degli Autori a sei. Eventuali altri Autori saranno indicati con l'abbreviazione "et al."

Tradizionali cure cinesi
Una nuova finestra sulla medicina cinese

Paul U. Unschuld
Direktor, Horst-Görtz-Stiftungsinstitut Charité-Universitätsmedizin Berlin

Introduzione

Questo articolo è tratto da un ampio saggio di introduzione che costituisce parte della CURE TRADIZIONALI CINESI, un'opera di tre volumi che io e Zheng Jinsheng 郑金生 abbiamo pubblicato lo scorso anno (1). Esso presenta, commenta e analizza una raccolta di 881 testi manoscritti degli ultimi 400 anni (la maggior parte dei quali del XIX secolo e degli inizi del XX secolo), adesso conservati dal Staatsbubliothek Preussicher Kulturbesitz e dal Museo di Etnologia di Berlino. Questi sono stati acquisiti nel corso degli ultimi quattro decenni in vari Paesi dell'Asia orientale, sebbene – fatta eccezioni per pochi – essi risultino esser stati scritti in Cina.

Questi manoscritti forniscono una finestra, fino ad ora quasi del tutto trascurata, sulle pratiche di cura della salute e sulle idee di gran parte della popolazione cinese prima dell'età moderna, che hanno trovato diffusione ben al di là dei ceti più abbienti e acculturati di allora.

Le ricerche sulle tradizionali cure di salute cinesi si sono concentrate per molti decenni sui testi scritti. È stata analizzata la letteratura medica classica come *Huang Di neijing suwen* 皇帝内经素问, il *Nanjing* 难经, riconducibile all'era Han, così come l'*Yinhai jingwei* 银海精微 come testo di oftalmologia e l'opera di Xu Dachun 徐大椿 "*Sulle origini e sulla Storia della Medicina*", *Yixue yuanliu lun* 医学源流论, questi ultimi del secondo millennio. Tutti questi testi esaminati dagli studiosi che si occupano di storia delle idee e delle pratiche mediche della Cina hanno una caratteristica in comune: essi riflettono ciò che un'élite altamente acculturata considerava degno di pubblicazione. Quando si leggono e si analizzano questi documenti letterari, non abbiamo alcun modo di conoscere fino a che punto i pensieri e le pratiche registrate riflettano la realtà della cura medica in quel tempo. Il valore dei manoscritti, per fare un solo esempio, è molto difficile da stabilire. Non si sa se essi documentino le effettive interazioni medico-paziente in contesti clinici, o se riflettano un programma pensato dai loro autori, con casi clinici fittizi compilati al fine di persuadere un pubblico più vasto sul valore di quel dato programma.

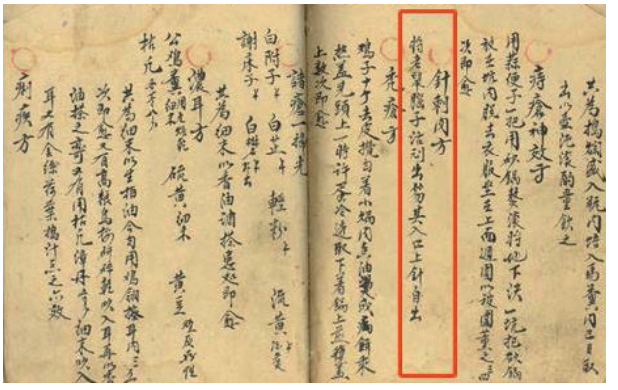
La posizione rispetto ai testi manoscritti delle raccolte di Berlino è piuttosto differente. La maggior parte di questi non è stata scritta per scopi di pubblicazione, ma per usi personali. In alcuni casi, essi comprendono contenuti copiati da libri precedentemente stampati e gli estratti copiati suggeriscono quali parti di un testo stampato sono stati considerati utili per la reale pratica medica.

Tuttavia, molti di questi manoscritti non sono stati co-

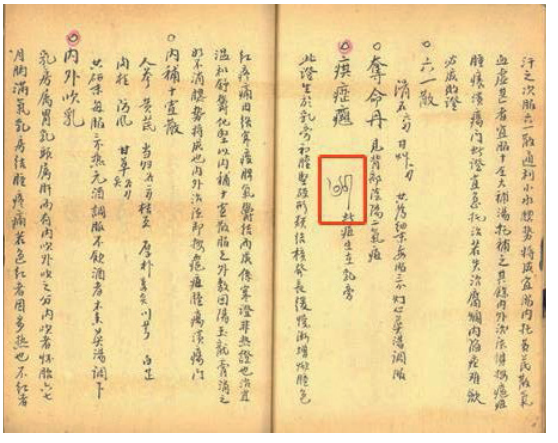
Manoscritto di un medico itinerante.
Un centinaio di frasi che rispondono alle domande di un pubblico scettico/diffidente.

Da una manoscritto del XX secolo con illustrazioni di lingue e suggerimenti di diagnosi e terapie.

Illustrazioni e denominazioni di condizioni patologiche di "torsione/trasformazione" (fan zheng) con pazienti che assumono, a causa dei dolori lancinanti, posizioni che ricordano quelle degli animali.



"Ricetta [per rimuovere] un ago che trapassa la pelle", XIX secolo. Il consiglio è di "spalmare il cervello scodellato da un teschio di ratto in vita sul buco dove l'ago è scomparso. L'ago fuoriuscirà per effetto di ciò."

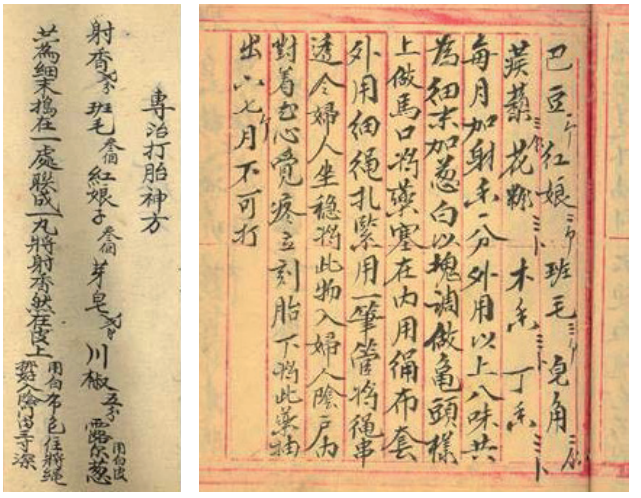


Da un manoscritto degli inizi del XX secolo relativo a malattie ginecologiche. L'illustrazione individuata da un rettangolo rosso mostra una condizione yong (malattia da ostruzione) associata alla condizione qi (scrofola con malattia dilagante). La nota sotto l'illustrazione afferma "Questo [tipo di] malattia da ostruzione si sviluppa sul o dentro il seno femminile."

Trascrizione a mano con disegni creativi di estratti dal *Yizong Jinjian* del 1792.

piati da libri stampati. Di contro, essi sono raccolte di tecniche diagnostiche e terapeutiche, ricette o prescrizioni di farmaci, e altri aspetti di cura clinica della salute trasmessi tra la gente comune, e che non hanno mai avuto accesso alla letteratura medica cinese su stampa, la quale era il riflesso degli ideali di una ristretta elite. Ad esempio, le famiglie hanno registrato tutte le terapie che hanno messo in atto in caso di necessità, o che consideravano potenzialmente efficaci. I guaritori laici hanno messo per iscritto la loro personale scelta di determinati approcci terapeutici e di specifiche medicazioni. I terapeuti professionali hanno registrato ciò che avevano appreso dai propri insegnanti e nel corso della loro pratica. Le farmacie documentavano le ricette pubbliche o segrete e i medici itineranti usavano manoscritti per memorizzare i trucchi del mestiere, la loro terminologia segreta e molte altre cose. Anche quando veniva copiato qualcosa dai testi stampati, ciò poteva includere commenti privati sulla efficacia del consiglio dato da esperti di epoche precedenti. Infine, i manoscritti forniscono pratiche e idee che o non sono mai apparse su testi stampati o che sono scomparse dalla letteratura stampata secoli fa, ed è anche attraverso l'esame di tali manoscritti che si impara qualcosa in merito alla continua trasmissione tra la popolazione.

Uno degli aspetti che più colpisce di questi manoscritti è la luce che proiettano sull'etica sposata dai terapeuti nei secoli passati. In particolar modo, l'etica dei medici itineranti, presumibilmente il gruppo più cospicuo di medici praticanti nel passato e verosimilmente nel presente, non è documentata da nessun'altra parte. Ad esempio, per accedere a notizie relative alla pratica dell'aborto alla fine dell'epoca imperiale e all'inizio di



Da raccolte di medici popolari.
A sinistra: ricetta per preparare un artificio farmaceutico – meccanico per provocare l'aborto. Inizio epoca repubblicana.
A destra: ricetta per preparare un tampone per aborto. Inizio epoca repubblicana.

quella repubblicana, la letteratura su stampa offre ben poco aiuto. È soltanto attraverso i manoscritti privati che si comprendono l'estensione e i metodi impiegati per porre fine alle gravidanze della società cinese in un'epoca anteriore alla introduzione della politica repubblicana del "figlio unico". Ritornando al precedente esempio delle storie dei casi, soltanto nei manoscritti a uso privato possiamo esser certi che i trattamenti registrati siano stati realmente messi in atto.

In un certo qual modo, questi manoscritti possono essere considerati come taccuini e il contenuto non è sempre circoscritto alle cure per la salute e alle pratiche cliniche. Ad esempio, si possono ritrovare veri e propri contratti immobiliari, lettere formali per inviti nuziali, canzoni preferite e versi efficaci, e altri dati che meritano di esser ricordati nella vita quotidiana. Dal momento che molti di queste informazioni sono state considerate troppo prosaiche per esser registrate nella letteratura stampata, i manoscritti possono pertanto esser considerati come risorse di grande valore relativi alla cultura tradizionale cinese, e tale interesse va ben al di là dei confini della medicina e delle cure per la salute.

Manoscritti non pubblicati appartenenti a famosi autori

Tracce storiche indicano che i manoscritti originali di molti specialisti di medicina di straordinaria cultura non venivano pubblicati nelle versioni su stampa in epoche precedenti alla loro morte, soltanto dopo i loro figli o nipoti, o i loro discepoli, si occupavano della pubblicazione di queste opere. Ad esempio, le molteplici idee accademiche del medico della dinastia Yuan, Zhu Danxi 朱丹溪 (1281-1358), furono trascritte dai suoi figli o discepoli su manoscritti che furono in seguito stampati dopo la sua morte (2). Poiché i manoscritti originali sono stati compilati da vari scrittori, i libri pubblicati sotto il nome di Zhu Danxi portarono differenti titoli e, più o meno, differivano per i loro contenuti.

Il punto è che una gran quantità di "manoscritti originali" esiste tra la popolazione comune con poche possibilità che questi possano mai essere pubblicati. Un autore può aver riportato su un manoscritto ricette di valore clinico, o pensieri di valore concettuale. Se l'autore non aveva risorse che gli permettevano di pubblicare tale manoscritto, esso veniva trasmesso soltanto attraverso ulteriori copie manoscritte all'interno di una ristretta cerchia di persone. Pertanto, persino all'interno di manoscritti che non erano mai pubblicati se ne potevano trovare alcuni di straordinario interesse clinico o accademico. Sebbene la nostra analisi includa solamente 881 manoscritti, tuttavia essa ha portato alla scoperta di molteplici testi degni di gran nota, alcuni dei quali non sono più reperibili in Cina.

Un esempio è il manoscritto 8101, *Michuan hou ke* 秘传喉科. Le nostre ricerche hanno mostrato che questo manoscritto è la copia di un manoscritto sulle malattie alla gola segretamente trasmesso all'interno della famiglia di uno specialista appartenente alla rinomata dinastia Qing, Zheng Meijian 郑梅涧, nativo di Shexian 歙县, nella provincia di Anhui 安徽. Per svariate generazioni la sua famiglia aveva conquistato prestigio per i trattamenti di patologie afferenti alla gola, e fu soltanto verso la fine dell'era Qing che i suoi libri furono distribuiti in versioni per la stampa, mentre al contempo essi continuarono a trovare diffusione tra la popolazione sotto forma di manoscritti ad uso privato.
Alcuni dei suoi scritti non furono mai stampati ed esistono ad oggi soltanto come manoscritti. Il manoscritto 8101 ne è un esempio, e pertanto merita ulteriori ricerche.

Pratiche obsolete, oltraggiose e occulte

Probabilmente per ragioni ideologiche le patologie connesse a insetti e demoni venivano omesse nei testi di medicina stampati relativi alle corrispondenze sistematiche, mentre sopravvivevano nella letteratura relativa

a ricette e materie mediche. (3) Altri approcci terapeutici che si svilupparono e trovarono applicazione nella medicina cinese dell'antichità sono scomparsi dalla letteratura su stampa in tempi recenti. Un esempio è il "metodo del punto di cauterizzazione", *dian lao fa* 点烙法. Se si dovessero consultare soltanto libri stampati, si avrebbe la sensazione che questa tecnica era diventata obsoleta durante la dinastia Tang per ragioni del tutto ignote (4). All'interno dei manoscritti che abbiamo esaminato queste pratiche, scomparse da tempo, ricompaiono di nuovo, inaspettatamente. In apparenza, al di fuori della medicina ortodossa esiste un bacino che salvaguarda la trasmissione di concetti e di pratiche che hanno perso – secoli o addirittura millenni fa – la loro forza per le cure mediche delle classi dell'élite.

Infine, è risaputo che i medici e i farmacisti cinesi e, la popolazione in genere, fino a tutto il XX secolo, hanno riconosciuto un gran valore ai rimedi cosiddetti segreti. In una situazione in cui ai medici viene riconosciuto un livello piuttosto basso di professionalità, gli stan-

Cauterizzazione con lampada con stoppino. Cura del mal francese. Testo e illustrazioni del XIX secolo.

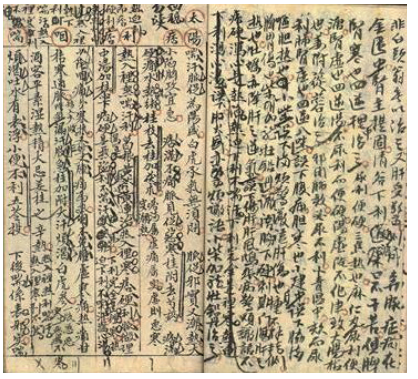
dard della pratica medica non possono essere valutati in riferimento alle autorizzazioni ottenute o al luogo del tirocinio. In simili circostanze, uno dei metodi applicati dai medici e dai farmacisti per ottenere la fiducia dei potenziali pazienti, e per guadagnare vantaggio rispetto ai concorrenti, è enfatizzata la conoscenza di un sapere occulto, soprattutto sotto forma di comprovate prescrizioni segrete. I testi stampati non offrono informazioni sulle strategie perseguite per raggiungere questo obiettivo. Dopo tutto, da dove provenissero queste "ricette segrete", se fossero davvero qualcosa di speciale, e come i praticanti e i farmacisti riuscissero a mantenere segreto il loro sapere sono domande le cui risposte si possono trovare sui manoscritti e da nessun'altra parte.

Ricette che collegano antichità e presente

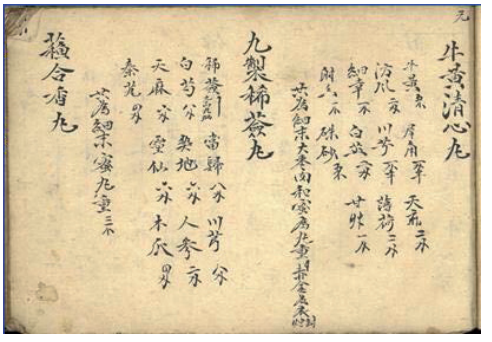
Nella letteratura delle prescrizioni, semplici ricette come quelle del *Wushi'er bingfang* 五十二病方, ricompaiono nel *Zhouhou fang* 肘后方 della dinastia Jin nel III secolo circa, nel *Dunhuang* 敦煌 della dinastia Tang e anche prima di quest'ultima, nel *Yixin fang* 医心方 del 982 che riflette gli usi precedenti alla dinastia Tang; ricompaiono nel *Taiping shenghui fang* 太平圣惠方 della dinastia Song pubblicata nel 992, e nel *Shanju bianyi fang* 山居便宜方 del Ming, come nel *Jiuji liaopin fang* 救急疗贫方 (5) della dinastia Ming, (6) tra gli altri. Tutti questi testi riconducibili alla stessa epoca storica, e i manoscritti nelle raccolte delle ricette manoscritte rappresentano una continuazione di questa epoca. Infatti, con le raccolte di prescrizioni stampate che adottano sempre più l'approccio di ricette complesse, i manoscritti hanno permesso a semplici ricette di sopravvivere nel tempo.

Sarebbe fuorviante concludere che semplici ricette farmaceutiche della dinastia Han sono identiche a quelle dei millenni successivi. Tuttavia, le caratteristiche delle ricette che costituiscono il *Wushi'er bingfang* si possono applicare alle prescrizioni registrate nei manoscritti popolari esaminati nella nostra ricerca. Molti degli approcci terapeutici sono stati tramandati fino ad acquisire la forma odierna a partire da duemila anni a questa parte; alcuni di loro si sono persino mantenuti immutati.

Ad esempio, alcuni manoscritti nelle raccolte di Berlino contengono ricette per il prurito vaginale e raccomandano "di mettere del fegato di maiale in acqua, portare ad ebollizione per una o due volte. Quindi tagliare a pezzi di una lunghezza compresa tra 0,4 cm e 2 cm. Collocare [nella vagina che prude]. Togliere dopo due ore e [la malattia] sarà curata" (7). Analogamente all'epoca Han, questa terapia è basata su una idea, comunemente diffusa dai Cinesi sin dai tempi antichi, che il prurito vaginale sia il risultato della presenza di vermi nella vagina. Poiché questi vermi graffiano la pelle, la vagina comincia a prudere. Pertanto, essi usano lo strutto, che viene considerato una prelibatezza, al fine di attirare i vermi e infine rimuoverli dalla vagina insieme allo strutto, in quanto si credeva che nell'arco di due ore tutti i vermi sarebbero stati attirati dallo strutto. Una simile prescrizione, verosimilmente introdotta da Ge Hong 葛洪 (ca. 280-340), è riportata in *Ishinpo/yixin fang* 医心方, raccolta di ricette a cura di Tanba Yasuyori 丹波康赖 (912-995) della fine del X secolo: "Tosta il fegato di porco, mettilo nello yin [vagina], e i



Da un taccuino di un medico con riflessioni su ricette farmaceutiche.



Liste di ricette ben definite e sostanze farmaceutiche vendute da farmacie (1950 circa.)

vermi verranno fuori e si attaccheranno al fegato" (8). Ciò suggerisce che tali pratiche hanno continuato ad esser messe in atto per almeno 1700 anni.

Nel corso degli ultimi due millenni, la medicina ufficiale ha progressivamente preso le distanze dall'uso di sostanze oscene ad uso farmaceutico. Tuttavia, l'applicazione di simili sostanze a uso terapeutico, è proseguita nella medicina popolare, come mostrato nei manoscritti di Berlino. Apparentemente, si riteneva che gli esseri malvagi ritenuti responsabili di specifiche patologie, odiassero sostanze sozze, come gli escrementi umani, così come le odiavano gli uomini. Pertanto, simili sostanze erano tenute in gran considerazione per il controllo che esercitavano sui demoni. Ad esempio, nel libro *Fengshen bang* 封神榜 (9), una sostanza chiamata *hunyuanjintou* 混元金斗 viene descritta come un potente rimedio per sopprimere gli spiriti malvagi. Essa è semplicemente un vaso pieno di urina e feci d'uomo. Analogamente, tutte le medicine preparate a partire da feci e urine venivano utilizzate per dissolvere veleni e vincere contro il male. Tali idee risultano confermate in uno dei manoscritti in una "ricetta per trattare i gonfiori da veleni non specifici", *zhi wumingzhong du fang* 治无名肿毒方: "Esattamente a mezzogiorno del quinto giorno del quinto mese lunare, raccogli *dahuang* 大黄 (radici di rabarbaro) all'interno di una tela blu verdastra, e tienila ben stretta. Collocala in un pozzo nero. Falla ammollare per 12 giorni fin a mezzogiorno del dodicesimo giorno. Tirala fuori. Risciacqua con acqua pulita. Fai asciugare al vento. Crea una crema con aceto e applica sulla pelle. Ottimi i risultati. Straordinariamente efficace." (10) Allo stesso modo feci e urine venivano usate nell'antichità cinese.

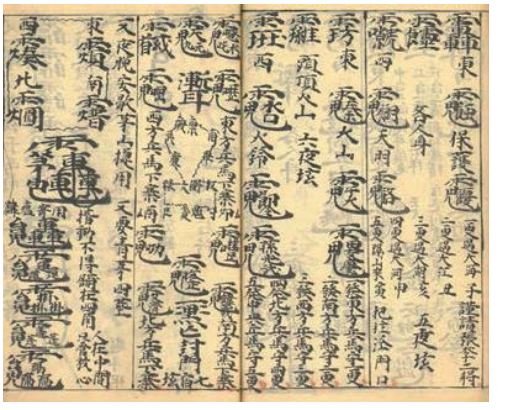
Condizioni preliminari di fiducia nei rimedi popolari

La principale differenza tra la medicina ufficiale e quella popolare era che quest'ultima non risentiva delle restrizioni imposte dalla teoria medica cinese accettata. La composizione delle sostanze era libera e le ricette assumevano diverse forme. Ma allora come poteva qualcuno convincere il paziente che una specifica ricetta potesse essere ritenuta valida? Nel caso della medicina ufficiale, la gente aveva fiducia nelle prescrizioni, perché esse erano basate sulle norme che guidavano la differenziazione tra le condizioni patologiche. Con le ricette popolari, la fiducia da parte dei pazienti dipendeva dalla convergenza con i modelli di pensiero dei pazienti potenziali e dal successo della testimonianza pratica. Queste componenti sono qui di seguito discusse.

Punti di vista comuni

Il primo di questi fattori si riferisce all'accettazione da parte di un certo gruppo di un qualsiasi tipo di medicina. Anche se le persone non possono essere certe che una ricetta o terapia abbia degli effetti conclamati, essi ne faranno uso fin tanto che essa soddisferà il loro bisogno psicologico di sicurezza. Vista da questa prospettiva, le ricette popolari mancano senza alcun dubbio di coerenza, anche se trascurano i concetti della medicina cinese tradizionale. Ad esempio, le leggi di identità e di similarità basate su nozioni di corrispondenze magiche rappresentavano i criteri chiave nel decidere se o no utilizzare una prescrizione. Questo tipo di ragionamento ebbe un lungo seguito ed era diventato un assunto largamente accettato tra la popolazione. Inoltre, antichi concetti apotropaici, un misto di demonologia unito a nozioni di corrispondenze magiche, esercitavano una forte influenza su concetti terapeutici nella medicina popolare. In tal modo, siamo testimoni di una vivace tradizione di ricette basate su tali riflessioni all'inter-

Manoscritti demonologici: il *Fabing Shu*
Jiawu – Day. Il demone responsabile della malattia ha il cognome Qin, il suo nome proprio è Si. Ha un corpo da bambino. La sua testa è piegata, si lamenta. Non indossa abiti. La malattia provoca un appesantimento del corpo e degli arti e anche dolori in testa e nell'addome. Il demone siede sul buco del bastoncino di legno del muro a sud-ovest. È stato usato terriccio proveniente dall'est e dall'ovest per chiudere il buco con del fango. Ciò rappresenta la cura.



Ginecologia/Apotropaica 1731

no dei manoscritti. Nelle ricette farmaceutiche popolari, come nel *Wushi'er bing fang*, incontriamo anche di frequente amuleti e incantesimi residuali dell'antica "disciplina del *zhuyou* 祝由".

Persino nella medicina tradizionale, la nozione dell'uso della medicina basato su corrispondenze magiche è largamente diffusa. Lo *Shengji jing* 圣济经 della dinastia Song applica chiaramente la nozione di *faxiang* 法象 come strumento alla base di un ragionamento farmaceutico. Ci sono molti esempi sia nelle ricette tradizionali che in quelle popolari nell'antichità dove l'uso delle medicine si basava su fattori esterni come l'aspetto esteriore, il biotipo, il tempo di maturazione e la tradizione. Di questi, l'aspetto fisico e il colore erano considerati i più importanti nella medicina tradizionale. Le ricette della medicina popolare prendeva in considerazione invece tutti i fattori.

Ad esempio, nei manoscritti una "ricetta per trattare le nascite difficili", *zhi channan fang* 治产难方, afferma: "Un vecchio aratro, anche detto *dezi* 得子, un paio di vecchi bastoncini, *kuaizi* 筷子. Porta ad ebollizione nell'acqua e bevi. Effetto immediato." L'elemento chiave di questa ricetta è il secondo nome, *dezi* 得子, cioè "per avere un figlio" che sta per aratro. I bastoncini, *kuaizi* 筷子, sono omofoni di *kuaizi* 快子, "[per avere] velocemente un figlio". Da qui ne deriva che essi sono combinati in una ricetta raccomandata per il trattamento di nascite difficili. In altre ricette per trattare le nascite difficili, le unghie delle dita tagliate da un individuo maschio devono essere ridotte in cenere; il peso scorrevole di una stadera deve essere riscaldato fino a diventar rosso e vi si deve iniettare dell'aceto; un ratto deve essere ridotto in cenere, ecc. Tutti questi esempi mostrano l'influsso della magia antica sulla gente comune. Molte ricette basate su simili ragionamenti si possono ritrovare nella letteratura medica antica.

Testimonianze di aneddoti

Si consideri il secondo fattore: come si poteva dimostrare che una ricetta popolare fosse davvero efficace?

Nei manoscritti popolari si nota spesso l'uso di storie e aneddoti per alimentare la fiducia. Ad esempio, nella "ricetta di Guanyin che guarisce dalla sofferenza", Guanyin jiuku fang 观音救苦方, una storia recita: una pia vedova aveva adorato Bodhisattva Guanyin. Più tardi, accadde che la vedova cominciò a soffrire di prurito vaginale ma provò troppo imbarazzo a cercar l'aiuto di un medico. Pertanto, il Bodhisattva Guanyin assunse le sembianze di un mendicante e le diede una ricetta per curare il prurito vaginale. (11)

Un'altra storia è legata alla "ricetta degli immortali, per sciacquare gli occhi", *shenxian xiyan fang* 神仙洗眼方. (12) In un tempo imprecisato del passato nel Xinzhou 新州 c'era un vecchio padre, di 90 anni, che avevauna pessima vista da 20 anni. Nessuna medicazione era riuscita a placare la sua sofferenza. Alla fine il vecchio padre incontrò uno spirito eremita che gli rivelò una ricetta in suo possesso. Gli suggerì di prendere 1 *qian* 钱, 5 *fen* 分 della corteccia di vecchi alberi di more e di ridurli in cenere, 1 tazza di "acqua che non ha toccato la terra", *wugenshui* 無根水, di portare ad ebollizione

il tutto con le ceneri dei sette *fen* 分, di aspettare che si depositino le fecce sul fondo e di usare l'acqua pulita per sciacquare gli occhi. Gli occhi del vecchio uomo si riaprirono nell'arco di un giorno e riacquistarono la vista di nuovo come quella di un giovanotto.

Una storia relativa alla "buona ricetta per sciacquare gli occhi", *xiyan liangfang* 洗眼良方, è simile alla storia precedente. Secondo essa, "nella prefettura di Taiyuan nello Shanxi un ufficiale chiamato Cai perse la vista quando aveva 19 anni. Una volta sognò una ricetta immortale che gli consigliava di usare cinque *fen* 分 di puro salnitro, *puxiao* 樸硝, e una tazza di acqua limpida, *qingshui* 清水, e di sciacquare gli occhi in determinati giorni. Come risultato, egli guarì dalla sua malattia. Inoltre, c'era un uomo chiamato Zhang Xiling 张锡令. Aveva perso la vista sei anni prima. Quando egli usò questa ricetta, guarì subito. Si dice che questa ricetta nel corso di più di 60 anni abbia guarito più di 800 persone. Tuttavia, quando viene usata questa ricetta, [il paziente] deve inchinarsi alla maniera cinese in diverse direzioni. Successivamente a questa ricetta, fu scritta la seguente frase: "Se questa ricetta viene usata per ottenere i beni altrui, allora ci si comporterà da ladri o da prostitute. Coloro i quali hanno ottenuto questa ricetta e falliscono nel trasmetterla, perderanno essi stessi la vista" (13).

Tra le ricette nei manoscritti da noi esaminati, ci sono molte storie simili a queste. Ce n'è una che ricompare più volte accanto alle ricette consigliate per le donne che vogliono avere un figlio. Questa storia appare in vari manoscritti in differenti versioni. È ovvio, tuttavia, che tutte queste versioni derivano da una storia di base e nel tempo sono diventate più elaborate man mano che sono state trasmesse. Ecco due delle svariate versioni:

Prima versione: "A Pechino, contea Wanping 宛平縣, c'era una donna che all'età di 32 anni non aveva ancora avuto un figlio. Quindi lei seguì questo rimedio e diede alla luce nove figli uno dietro l'altro. Coloro che non vi credono, dovrebbero nutrire una gallina vecchia con questo [rimedio. La vecchia gallina] depositerà le uova da cui usciranno i galli. Questo è davvero meraviglioso" (14). L'età di 32 anni può non essere significativa oggigiorno, ma veniva considerata molto tardiva al tempo. Inoltre, per testimoniare l'efficacia di questo rimedio, persino in età avanzata, il lettore scettico viene incoraggiato a provarlo con un animale.

Seconda versione: "Ricetta speciale per curare donne che vogliono avere un figlio", *zhuanzhi funü bushengyang fang* 专治妇女不生养方: "Questo rimedio deriva dalla Sig.ra Lü di Jingxi Yingtianfu 京西 应天府. Dopo che seguì questo rimedio, diede alla luce tre figli; così trasmise questa ricetta ad altre persone. Coloro i quali non credono a ciò, dovrebbero nutrire il proprio pollo con esso, e troveranno dei galli nei loro nidi. Se essi nutriranno i loro cani con i galli, avranno soltanto figli maschi. Se una vedova lo prenderà, darà alla luce un uovo formato da sola carne" (16). Poiché una vedova non può avere relazioni sessuali con un maschio, la ricetta potrà farle dare alla luce qualcosa, ma questo sarà soltanto un uovo di carne. Poiché non vi è nel suo caso nessun uomo coinvolto, l'uovo sarà di carne. Manca infatti lo yang.

Le storie riportate fin qui appaiono su manoscritti provenienti da diverse regioni geografiche. È improbabile che esse vennero tutte trascritte allo stesso tempo da un'unica fonte manoscritta. Questo dimostra che alcune storie furono tramandate tra la gente per un periodo di tempo prolungato attraverso distanze geografiche considerevoli. La natura fantastica, la presenza di dettagli su persone reali (indirizzo e nome), l'umore, tutto ciò contribuì affinché tali storie venissero accettate come vere e i rimedi come efficaci [n.d.t.]

Materiali osceni

Su libri stampati relativi a ricette mediche si possono anche trovare molte storie. Dal momento che tutte ebbero un'origine popolare, dovrebbero tutte contenere elementi arricchiti da gente comune. Tuttavia, le ricette mediche della letteratura stampata subirono un processo di revisione ad opera di uomini colti e non potevano offendere l'etica del tempo. Pertanto, anche se le storie non persero la loro natura fantastica, tutti gli elementi osceni furono eliminati. Ciò non accadde nel caso di ricette popolari trascritte su manoscritti. Qui, proprio come in altre storie popolari con contenuti osceni, c'è un uso frequente di allusioni sessuali.
Ad esempio:
Nella storia aggiunta allo "straordinariamente efficace elisir del pollo pelato", *shenxiao tuji dan* 神效禿鸡丹, si afferma: "In tempi antichi, c'era un uomo anziano di 70 anni, che non aveva figli. Un giorno incontrò un immortale, che gli diede questa ricetta. Dopo averla seguita, ebbe tre figli maschi. La sua attività sessuale era talmente vigorosa che sua moglie riusciva a difendersi a fatica. Quando lei sparpagliò per terra, in segreto, le

pillole, queste furono ingerite da un gallo, che ebbe rapporti sessuali con le sue galline un centinaio di volte al giorno e beccò tutte le piume dalle loro teste." Pertanto, questa ricetta fu denominata "elisir del pollo pelato." Quando la gente pensava a come questo gallo fosse riuscito ad avere rapporti con le sue galline, a come tutta la terra fosse stata ricoperta da piume e a come le teste delle galline fossero diventate nel tumulto pelate, non poteva fare a meno di ridere – essi si rendevano conto che si trattava di una scena di corteggiamento maschile esasperata da una eccessiva enfasi sessuale. Con una storia simile, come poteva la gente non credere all'efficacia della ricetta per la stimolazione sessuale?

Un'altra ricetta afrodisiaca, designata in vari manoscritti come *zhuangyang dan* 壮阳丹, "elisir per rafforzare lo yang" e *wujia wan* 无价丸, "pillole senza prezzo", è raccomandata attraverso una storia lunga che assume quasi la forma di un romanzo breve. Un riassunto dice quanto segue: "C'era un governatore provinciale, il cui corpo era debole, e costui era impotente. Si era recato in molti luoghi per cercare la ricetta capace di curarlo. Alla fine ottenne una ricetta e dopo averla presa morì. Poi vi era un altro uomo di nome Ge Yu 戈禹, di 72 anni. Soffriva della stessa impotenza del governatore. Poiché non voleva sprecare la ricetta, la moglie del governatore la diede a Ge Yu. Dopo che Ge Yu la assunse, la sua potenza sessuale aumentò drammaticamente. Ogni notte richiedeva un rapporto sessuale con sua moglie più di sei volte. Poiché sua moglie ritenne troppo potente questa ricetta, non gli consentì di prenderla ancora, e disse alla vedova del governatore cosa fosse successo. La vedova non poteva credervi ed ebbe illeciti rapporti sessuali con Ge Yu, dai quali scoprì che gli effetti della ricetta erano davvero straordinari.

Successivamente, la vedova e Ge Yu ebbero tre figli maschi. I parenti della vedova del governatore considerarono tale situazione intollerabile e uccisero Ge Yu. Quando ruppero le ossa di Ge Yu, scoprirono che esse contenevano midollo (la medicina cinese sostiene che i vecchi uomini soffrono di esaurimento renale) e, poiché i reni governano le ossa, il midollo osseo avrebbe dovuto essere anch'esso impoverito. Pertanto, essi si resero conto che questa ricetta aveva davvero degli effetti straordinari.

Per concludere, le storie riportate in riferimento a ricette farmaceutiche, sia perché si riferiscono a ricette farmaceutiche, sia perché si riferiscono a trame fantastiche, sono armi potenti nel creare un clima di fiducia e sostenere la diffusione delle ricette medesime.

La prossima tematica è la questione di come le ricette pensate e scritte da individui divennero infine di pubblico dominio, sia perché una ricetta venne stampata, sia perche le ricette individuali vennero trasmesse ad altre persone.

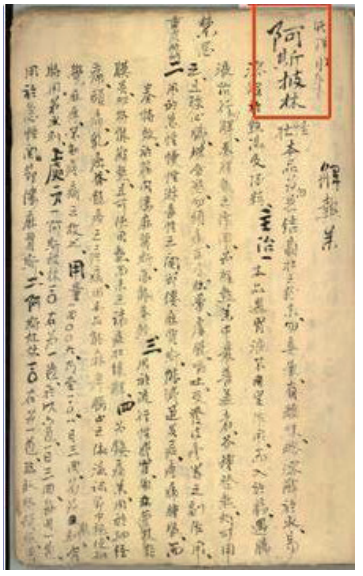
Origini delle ricette riportate in manoscritti privati

Nella Cina pre-moderna, l'origine principale delle ricette era la trasmissione orale o scritta delle stesse tra la gente. Fu ben oltre l'inizio del XX secolo che tale situazione cambiò radicalmente. Il pensiero scientifico occidentale, le strutture sociali, e i modi di vivere occidentali si diffusero gradualmente nel Paese. Anche l'origine delle ricette farmaceutiche nei manoscritti popolari cambiò. All'inizio, i cambiamenti interessarono i manoscritti di ricette preparati da gente che risiedeva nelle città più o meno grandi. Con la comparsa dei giornali, singole ricette su singole sostanze o ricette comprovate pubblicate sui giornali divennero una delle fonti di ricette documentate nei manoscritti privati. In seguito, i contenuti delle ricette riportate subirono una modifica: da ricette tipiche della tradizione farmaceutica puramente cinese, ricette della tradizione dell'era Qing, passarono ad essere un misto tra medicina occidentale e medicina cinese. Analogamente al cambiamento dei tempi, anche le origini delle ricette riportate sui manoscritti cambiarono.

Caratteristiche della cura popolare all'interno di testi manoscritti

I manoscritti delle ricette mediche forniscono un ottimo quadro della situazione concreta della cura popolare del loro tempo. Poiché la maggior parte dei manoscritti da noi esaminati proviene da regioni rurali, e poiché esse furono preparate in un lasso di tempo di 100 anni dalla seconda metà del XIX secolo alla prima metà del XX secolo, esse riflettono la cura medica rurale alla fine della dinastia Qing e nel primo periodo dell'era repubblicana. Soltanto un piccolo numero di manoscritti sembra esser stato scritto da gente che risiedeva in città. Pertanto, apprendiamo molto meno sulla cura medica nelle città del tempo.

In manoscritti che provengono da regioni rurali, gli scrittori usano un linguaggio tipico dei paesi. Ad esempio, in molti manoscritti provenienti dal nord della Cina, la malaria è descritta dal termine *yaozi* 瘧子. Gli ascaridi, *huichong* 蛔虫, sono chiamati "vermi del cibo",



Da un taccuino di un medico degli inizi del XX secolo con note sugli effetti dell'Aspirina a-si-pi-lin ie (indicazione terapeutica: "scioglie il calore").

shichong 食虫, poiché si credeva e si crede ancora che i vermi intervengano nella fase della digestione. Soltanto se il corpo ne contiene troppi, essi causeranno un disturbo. Il sanguinamento delle gengive viene chiamato *yahuazi chu xue* 牙花子出血. La cura della leucorrea femminile è spesso descritta come "cura dell'umidità nelle parti intime delle donne", *zhi nuren xiashen chaoshi taishen* 治女人下身潮湿太甚. La parotite, *xiao 'er zhasai* 小儿痄腮, è chiamata "guance e collo rigonfi nei bambini", *xiao 'er zhongsaibo* 小儿肿腮脖.

Ulteriori esempi sono la "ricetta per il 'bagno del kang', *niaokangdefang* 尿炕的方; una ricetta "specificamente designata per curare le donne che vogliono un bambino", *zhuanzhifuren yang xiaozi* 专治妇人养小子; una ricetta per "curare [coloro che] non possono avere figli", *zhibuyang hai* 治不养孩; e una ricetta per "curare vecchie donne che possono generare inaspettatamente" e molte altre.
La comparsa di questi termini nei manoscritti è la testimonianza che le ricette che usano questo linguaggio hanno avuto origine dalla trasmissione popolare.

Nella maggior parte delle regioni rurali della Cina, prima degli anni '50, la principale preoccupazione degli abitanti dei villaggi poveri era non già rifocillarsi o rafforzarsi bensì affrontare malattie infettive violente, disturbi femminili, o la cura dei problemi associati alla medicina esterna. Molti di questi problemi di salute emersero da condizioni igieniche non adeguate diffuse nelle regioni rurali. Tali condizioni, a loro volta, sono riflesse nelle ricette riportate nei manoscritti sotto il titolo "curare il sanguinamento causato da cimici", *zhi couchong liuxue* 治臭虫流血 e ricette per curare i pidocchi nella peluria pubica. A causa di inadeguate norme igieniche, le cimici e i pidocchi proliferavano e, se la puntura veniva lesionata con il graffio, poteva portare al sanguinamento. Dai dati di questi manoscritti si possono desumere notizie relative alle condizioni sanitarie del tempo.

Le condizioni di salute e di igiene delle donne nella campagna non facevano eccezione. Le donne non possedevano un'adeguata conoscenza delle adeguate norme igieniche. Al contempo, erano coinvolte in lavori faticosi. Pertanto, molti manoscritti popolari di medicine includevano ricette per la cura di disturbi femminili. Ad esempio, il prolasso uterino, chiamato "malattia della melanzana", *qiezi ji* 茄子疾, era un problema di salute frequentemente riscontrabile tra le donne della campagna, perché dopo il parto avevano troppo poco tempo per riprendersi e dovevano subito ricominciare a lavorare. Il risultato era il prolasso uterino. Il nome alludeva all'aspetto dell'utero parzialmente sporgente, che ricordava – a chi lo osservava – una melanzana.

Inoltre, l'abitudine della fasciatura dei piedi era diffusa durante la dinastia Qing e rimase tale in alcune regioni rurali fino al periodo repubblicano. In un'epoca precedente, le ragazze erano soggette a dolori dopo questo trattamento. Il danno risultante dalla rottura delle ossa metatarsali era un fenomeno frequentemente riscontrato. Pertanto, in molti manoscritti di ricette si trovano "ricette per curare il danno patito dalle neonate a seguito della fasciatura dei piedi", *zhi chanzu wa poshang fang* 治缠足娃破伤方.(17)

Note finali

I testi medici manoscritti si trovano in molte biblioteche cinesi e anche in Giappone. Dal momento che nell'Asia dell'est, virtualmente, nessuna ricerca degna di nota si è focalizzata su queste fonti e dato il fatto che le raccolte di Berlino di più di 1000 volumi rimarranno impareggiabili per ancora tanto tempo, se non per sempre, l'analisi pubblicata nei tre volumi "*Cure cinesi tradizionali*" potrebbe risvegliare uno sguardo di maggiore interesse verso queste uniche fonti di estremo valore.
Si deve notare con rimpianto che la capacità di leggere e studiare tali testi manoscritti è rapidamente diminuita in Cina nell'ultimo secolo. Molti dei testi erano scritti in una calligrafia bella e facilmente decifrabile. Tuttavia, un gran numero di autori e copiatori ha usato una gra-

fia piena di errori a causa dell'uso di caratteri omofoni, laddove il carattere era o troppo complicato da scrivere o sconosciuto allo scrittore. Per un non esperto, tali testi sono molto difficili da capire. Soltanto uno studioso accademico con un cospicuo bagaglio di conoscenze, per esempio dei nomi delle sostanze farmaceutiche usate in tutta la nazione o soltanto localmente, sarà in grado di capire e decifrare gli omofoni che potrebbero fuorviare i non esperti.

Lo stesso dicasi per le abbreviazioni e per l'uso dei caratteri cinesi spesso incontrati nelle grafie dei medici e farmacisti ma certamente assenti dalla letteratura stampata e dai dizionari. Tuttavia, attraverso questi volumi manoscritti il passato delle cure mediche cinesi è diventato accessibile e, per la prima volta, sono disponibili informazioni che rendono possibile un significativo confronto con la medicina popolare europea.

Traduzione dall'inglese di Valeria Bordonaro.

Note

[1] Paul U. Unschuld e Zheng Jinsheng, *Chinese Traditional Healing. The Berlin Collections of Manuscript Volumes from the 16th through the early 20th Century*. 3 vols. Brill, Leiden 2012.

[2] Leng Fang'nan, Prefazione del curatore al Zhu Danxi, *Danxi shoujing*. Ren min wei sheng chu ban she. Beijing 1984, 1. The *Danxi shoujing* è il solo testo scritto da Zhu Danxi stesso, non destinato alla pubblicazione ma come personale sommario sulla sua esperienza di vita.

[3] Vedi, per esempio, l'indicazione apotropaica delle sostanze tipo *bai tian gong* (bambù essiccato per fare copricapi da pioggia) in *Chong xiu zheng he jing shi zheng lei bei yong ben cao*, *juan* 11, all'inizio del 12° secolo e *Sheng ji zong lu*, *juan* 195 – 200, pure dell'inizio del 12° secolo, per amuleti apotropaici e ricette mediche.

[4] Un libro della dinastia Tang, Dianlao sanshiliu huangjing (smarrito) fu registrato in Zhao Xibian's Qunzhai dushuzhi, fuzhi See Li Maoru, Lidai shizhi shumu zhulu yiji huikao Beijing, Renmin weisheng chabanshe, 1994, 420.

[5] Shanju bianyi fang by Xiong Zongli, 15th c., vedi Zheng Jinsheng, ed., 2003, vol. 7, 1-186.

[6] Jiuji liaopin fang by Ouyang Zhi, fl. 1600, vedi Zheng Jinsheng, ed., 2003, vol. 7, 187-252.

[7] Vedi manuscript 8162.

[8] Ishinpo, ch. 21.

[9] Xu Zhonglin Fengshen yanyi Shanghai guji chubanshe, Shanghai 2005, 718.

[10] Vedi ms. 8121.

[11] Vedi ms. 8167.

[12] Ibid.

[13] Vedi ms. 8198.

[14] Ms. 8212.

[15] Ibid.

[16] Vedi ms. 8275

[17] Vedi ms. 8296.

Considerazioni aforistiche sul metodo goetheanistico

Carmelo Samonà

Medico antroposofo, Palermo

1. Una delle più ingenue esemplificazioni nella valutazione dei prodotti culturali e dei contenuti esperienziali dell'uomo è la credenza nell'uniformità temporale della coscienza. La credenza cioè che la forma dell'esperienza della realtà sia stabile e che variano solamente i suoi contenuti in relazione allo spazio-tempo della storia. In tal modo si viene a creare l'opinione impropria che ogni cambiamento sia derivato da un semplice accumulo o da una perdita di conoscenze e di abilità interpretative e giudicative. In realtà, indagando più a fondo le testimonianze della cultura umana, ci si rende conto che la maniera di sperimentare la realtà e persino le stesse prospettive esperienziali sono soggette a importanti, cruciali mutamenti. Di questi mutamenti i prodotti della vita culturale e spirituale sono una fedele testimonianza. Essi mostrano che persino le evidenze più originarie sono coinvolte nel flusso temporale della coscienza e destinate a naufragare nel corso del tempo. Sembra quasi che la coscienza sia incline di volta in volta a cogliere aspetti completamente diversi della realtà in base a radicali cambiamenti di prospettiva. Ora, indagando nello spazio e nel tempo le molteplici stagioni della vita culturale nella loro varietà storico-geografica possono essere messe in evidenza queste trasformazioni cruciali che costituiscono il segno oggettivo dell'evoluzione della struttura della coscienza.
Una di queste radicali trasformazioni sembra prodursi intorno al XV secolo. In questa epoca infatti tutto l'atteggiamento della coscienza verso la realtà si muta radicalmente.

2. Il quindicesimo secolo può essere considerato come un momento di profonda, radicale trasformazione della coscienza e dell'esperienza della realtà. Questo profondo mutamento della struttura della coscienza e della sua posizione nei confronti della realtà non si ripercuote solamente nella maniera di sperimentare e di esplorare la realtà, ma si estende a tutti gli aspetti della vita, a tutti gli ambiti dell'operare umano. Il metodo di indagine che sta alla base della concezione scientifica moderna deve essere considerato un prodotto di questo mutamento.

3. In realtà vengono a determinarsi delle trasformazioni radicali nella maniera di rappresentarsi il mondo. La capacità di rappresentarsi la realtà in forma oggettiva si intensifica e l'esperienza dello spazio esteriore si acuisce.
Per la prima volta la realtà appare davanti alla coscienza nella forma compiuta dello spazio, completamente staccata da ogni dimensione interiore, in quella forma cioè nella quale si presta a essere pensata oggettivamente nei modi che sono propri del metodo scientifico. La realtà quindi emerge davanti alla coscienza come quantità nella forma dell'estensione, si dilata davanti alla coscienza per la prima volta in un modo chiaro e nitido.

4. Il mondo degli oggetti nello spazio assume una forma chiara e nitida a causa dello svuotarsi di significati che trascendono il suo apparire. Spogliato di presenze interiori diventa appannaggio del pensare e dell'operare umano, si rende trasparente davanti all'intelletto. In questa forma, dunque, la realtà non rimanda a dimensioni metafisiche, ma si presta ad essere posseduta dall'uomo. Gli originari signori del mondo, presenti nell'immaginazione mitica nella varietà degli dei e dei demoni, si ritirano dal mondo che ora finalmente appare per la prima volta nella sua nitida oggettività. Le grandi scoperte geografiche, che hanno rivoluzionato l'immagine della terra e la progressiva conquista dello spazio terrestre attraverso le grandi navigazioni, possono essere considerate una conseguenza di questo profondo mutamento.

5. Il mondo degli oggetti nello spazio assume per l'esperienza una intensità e uno spessore che prima erano sconosciuti, sino a diventare l'unica forma in cui il contenuto della realtà si presenta davanti alla coscienza. Lo spazio viene sperimentato come quella forma in cui la realtà si presta ad essere rappresentata e pensata. Ora, per la prima volta, la realtà può essere rappresentata nella sua oggettività, nel suo darsi nella forma dello spazio. La scoperta delle leggi della prospettiva è il segno della nuova capacità di rappresentarsi lo spazio

interiormente, di fare dello spazio esteriore una esperienza interiore. Si può dire dunque che per effetto di questa profonda trasformazione della struttura della coscienza, che lascia il suo segno nella scoperta delle leggi della prospettiva, lo spazio non viene semplicemente vissuto esteriormente, ma anche rappresentato interiormente. La coscienza dunque si separa dal mondo e si retrae in se stessa ponendo il mondo fuori di sé nella figura dello spazio. In tal modo restringe il proprio orizzonte esperienziale alla forma esteriore della realtà che diventa il campo di tutte le possibili scoperte, la base materiale di tutte le possibili esperienze.

6. Tuttavia si può dire che, al di là della scoperta dell'America e di tutte le scoperte geografiche, al di là della scoperta delle leggi della prospettiva, sta il fatto rivoluzionario di una unica grande scoperta: la rivoluzione della scoperta dell'oggetto.

7. Sino a quell'epoca il mondo esteriore, il mondo degli oggetti nello spazio non era autonomo, non era concepito come capace di poggiare su se stesso, ma era piuttosto sentito come la manifestazione esterna, la manifestazione visibile di una realtà invisibile trascendente. Lo spazio dunque, non aveva una esistenza autonoma, ma poggiava piuttosto su di una realtà metafisica che lo trascendeva, si proseguiva in una realtà trascendente della quale era la manifestazione, la rappresentazione esteriore. Era il segno visibile di una dimensione invisibile che l'uomo era portato a sentire come affine alla propria essenza interiore, alla propria esistenza soggettiva e alla propria destinazione morale.
Ne è un esempio la cosmologia di Dante Alighieri, nella quale la costruzione della struttura del mondo esteriore è il segno visibile di una dimensione interiore trascendente intimamente legata alla destinazione, alla meta finale dell'esistenza umana.
Così il cielo non era solamente ciò che è visibile nella volta celeste, ma al contempo era l'immagine di un cielo invisibile, del Paradiso, della meta a cui aspirano le anime nel loro cammino di perfezione. La terra, la superficie terrestre sulla quale gli uomini si muovono, era il confine tra due mondi opposti, due mondi che sono l'uno l'inverso dell'altro: da una parte il mondo superiore rappresentato dal cielo, e dall'altra il sottosuolo avvolto dalle tenebre. Ma il sottosuolo, ciò che si trova al di sotto della superficie terrestre, non era solamente un conglomerato di materia, ma piuttosto l'espressione, l'immagine visibile di quel mondo oscuro e tenebroso, l'Inferno, in cui si precipitano le anime che hanno smarrito il loro cammino, le anime dannate. Era il segno visibile della perdizione. Il visibile era dunque immagine dell'invisibile. L'invisibile aveva nel visibile la sua immagine corrispondente. In tal modo, il mondo visibile poggiava su di una realtà trascendente legata al destino e alla vicenda interiore dell'uomo.

8. Ora, invece, per la prima volta, la realtà si svuota di contenuti morali, si svuota della sua dimensione trascendente e si riduce alla sua esistenza esteriore, alla sua manifestazione esteriore nello spazio. Svuotato del substrato trascendente, l'oggetto si riduce alla sua nuda esteriorità spogliata di ogni velo metafisico e può finalmente poggiare su se stesso. La radicale trasformazione della coscienza coincide con la possibilità della realtà di presentarsi oggettivamente, cioè di porsi fuori della coscienza stessa come pura estensione, come *res exstensa*.
È proprio il distacco della coscienza dalla originaria appartenenza alla realtà, dalla continuità col mondo che produce quel distanziamento per effetto del quale il reale viene sperimentato fuori di sé, cioè oggettivamente. In effetti, negli stati esperienziali precedenti, la coscienza si sentiva in una condizione di dialogo e di reciprocità con il versante interiore del mondo, che ora invece si svuota per effetto di un processo di retrazione e di separazione. Questa separazione dà alla realtà una forma che si pone come una evidenza immediata davanti alla coscienza, una forma nella quale la realtà si presta ad essere indagata in maniera nitida, in maniera chiara e distinta attraverso lo strumento dell'intelletto. Nella forma dell'oggettività la realtà può essere conosciuta per mezzo dello strumento dell'intelletto in maniera conforme al suo ordine interno. Il sentimento fondamentale che si risveglia nella coscienza e che anima la sua ricerca è il fatto che la realtà nella forma dell'oggettività può essere pensata e che solo in questa forma può disvelare alla coscienza il suo ordine interno.

9. Si vuole dunque considerare l'oggetto "così com'è", così come si dà alla coscienza in maniera spontanea e immediata nello spazio. L'oggetto è immediatamente evidente alla coscienza, è il reale nella sua evidenza originaria. L'oggetto è il presupposto e il fondamento della conoscenza, il substrato originario sul quale si edifica la rappresentazione della realtà. Su questo schiudersi davanti alla coscienza della figura oggettiva della realtà si avvia il commino della conoscenza scientifica. Il dato empirico diventa il materiale esclusivo da cui prende l'avvio ogni possibile teoria scientifica.

10. Tuttavia, nel corso del progressivo sviluppo della nuova forma di indagine della realtà sorge l'esigenza di dare un fondamento durevole, un fondamento stabile alla caotica molteplicità del dato empirico, sorge l'esigenza cioè di ricondurre l'immediata caoticità dell'esperienza sensibile ad un ordine, ad una regolarità. Sorge dunque l'esigenza di rendere trasparente e intellegibile l'esperienza sensibile, riconducendo il molteplice variare dei fenomeni ad un ordine e a una regolarità derivati dall'operare di leggi stabili. Queste leggi vengono concepite sempre di più in una forma matematica. La matematica diventa gradualmente lo strumento per rendere intellegibile la realtà sensibile. In questo modo la matematica diventa una metafisica immanente allo spazio e all'oggetto. L'ordine interno del reale viene concepito come un ordine matematico. La realtà dell'oggetto nello spazio viene ricondotta ad elementi semplici le cui relazioni e reciproche azioni risultano intellegibili sulla base di concetti matematici.

11. L'oggettività è dunque la forma in cui la realtà appare alla coscienza nella misura in cui questa la può pensare, la può interpretare per mezzo dello strumento dell'intelletto. E la realtà diventa intellegibile nei suoi fondamenti per il fatto di poter essere pensata in termini matematici, applicando cioè alla quantità e all'estensione un modello interpretativo derivato dalla logica matematica. La matematica applicata alla quantità e all'estensione diventa lo strumento per rendere intellegibile il reale che appare alla coscienza nella forma dell'oggettività. Ciò che davanti alla coscienza assume l'apparenza dell'oggetto nello spazio viene ricondotto nella sua essenza a un insieme di leggi che vengono formulate attraverso la applicazione dello strumento della matematica. La matematica è per così dire da una parte l'essenza ontologica del reale, dall'altra lo strumento gnoseologico perché la coscienza possa pensarlo. Attraverso un uso rinnovato della matematica, un uso della matematica applicato al dato sensibile, si costruisce la teoria scientifica della realtà, la concezione scientifica del mondo.

12. In questa prospettiva si può considerare come metafisica qualunque teoria che, perdendo la sua capacità di auto delimitarsi, assurge a teoria universale del mondo e della conoscenza. Per esempio, si può considerare metafisica la concezione meccanicistica della realtà derivata appunto dalla applicazione dello strumento della matematica al dato sensibile. La concezione meccanicistica della realtà diventa infatti, almeno in certe fasi dello sviluppo del pensiero scientifico, l'unica verità possibile, l'unica possibile espressione oggettiva di verità rispetto alla realtà.

13. In base a quanto abbiamo detto, si va producendo nel corso del tempo un importante mutamento nel modo di osservare e di interpretare l'oggetto rispetto all'esigenza scientifica originaria.
Alle origini del pensiero scientifico, stava infatti l'esigenza di prendere l'oggetto così com'è sulla base del suo immediato apparire alla coscienza nello spazio. Ora, invece, l'idea della realtà come costruzione matematica si va lentamente insinuando e viene a costituire una ideologia presupposta all'oggetto, una ideologia che si frappone all'osservazione. Viene appunto a costituire un presupposto assertivo che viene anteposto alla immediata osservazione dell'oggetto e che finisce con l'imprimersi nella maniera di indagare la realtà. Il punto di avvio dell'indagine non è più l'oggetto nel suo immediato presentarsi, ma la teoria dell'oggetto presupposta all'osservazione, sulla quale si avvia l'indagine. In un certo senso, si vuole andare oltre l'oggetto per conoscerne il fondamento. Questo autorizza il soggetto a violare l'immediata presentazione dell'oggetto, ad operare sull'oggetto per conoscerlo.

14. Ciò fa sì che la maniera di indagare la realtà assume la forma dell'analisi, della dissezione, dell'esperimento. Infatti, anche l'esperimento è una forma di dissezione della realtà. Il metodo di indagine scientifica assume dunque quella forma che possiamo chiamare analitico sperimentale. Il risultato è la concezione meccanicistica della natura.
Per effetto di questa evoluzione del metodo di indagine scientifico verso la forma analitico sperimentale si vanno differenziando con sempre maggiore chiarezza tre momenti fondamentali che sono i seguenti:

A) IPOTESI
B) OSSERVAZIONE
C) MODELLO

15. Il primo momento - l'ipotesi - risente in maniera determinante dell'indirizzo progressivamente assunto dall'indagine scientifica. Infatti, nella sua formulazione riflette in sé una concezione, una teoria dell'oggetto che viene presupposta in maniera assertiva e acritica all'osservazione: la concezione secondo la quale l'oggetto è il prodotto di leggi fisico-meccaniche. Questa concezione che precede l'osservazione, e orienta anticipatamente l'atteggiamento dell'osservatore, fa sì che l'ipotesi pren-

da una forma tale da essere riconducibile alle seguenti due domande:
a) quale è la struttura di questo oggetto-fenomeno?
b) qual è il meccanismo d'azione di questo processo?

16. Si tratta di una vera e propria anticipazione ideologica. Prima ancora di osservare l'oggetto, si presuppone che esso sia un meccanismo, un semplice aggregato fisico-chimico-meccanico e per questo ci si sente autorizzati a disgregarlo.
L'ipotesi così formulata autorizza dunque ad intervenire sull'oggetto prima ancora di osservarlo. Autorizza ad alterare l'oggetto, a renderlo altro rispetto a quello che si offre all'osservazione, a trasformarlo in un altro oggetto. E questo intervento che altera l'oggetto consiste nella distruzione dell'oggetto stesso, nella sua disintegrazione. L'oggetto viene cioè ridotto in parti semplici. Invece dell'oggetto originario l'osservatore ha davanti a sé il risultato del suo intervento, le parti semplici, cioè i frammenti in cui l'oggetto è stato ridotto.

17. Non si osserva più l'oggetto così come è in base alla sua immediata evidenza, secondo l'esigenza originaria della scienza, ma lo si osserva così come diventa in seguito all'intervento dell'osservatore, ad un intervento intrusivo, che introduce un elemento soggettivo, cioè l'opinione presupposta del soggetto conseguente alla sua teoria della realtà. L'oggetto viene costretto a obbedire alle opinioni presupposte del soggetto e in conseguenza viene costretto a diventare un altro oggetto.
Come conseguenza di questo modo di procedere si ha dunque:
a) IPOTESI come espressione di una teoria presupposta della realtà.
b) OSSERVAZIONE, cioè distruzione dell'oggetto.

18. Alla fine si vede solo ciò che si vuole vedere. Il resto lo si espelle dall'oggetto attraverso una previa manipolazione, lo si espelle dall'orizzonte osservativo. Per questo l'indagine scientifica prende in considerazione solamente le leggi fisico-meccaniche, perché il resto viene estromesso dall'oggetto prima ancora di osservarlo. Il fuoco dell'osservazione viene spostato e lo sguardo si restringe solamente a quello strato della realtà che si lascia demolire in parti semplici e che obbedisce a leggi fisico-meccaniche. Il resto lo si cancella, lo si espelle dall'orizzonte osservativo trattando l'oggetto nel modo suddetto. L'oggetto viene dunque trattato in maniera tale da obbedire all'ipotesi.

19. La distruzione dell'oggetto precede l'osservazione. L'oggetto viene dunque falsificato. L'indagatore senza accorgersene viene costretto dalla sua posizione acritica a negare ogni realtà a ciò che non è riconducibile a leggi fisico-meccaniche perché, prima ancora di osservare l'oggetto, elimina da esso con il suo intervento ciò che non agisce secondo tali leggi.
Affinché gli oggetti appaiano "chiari e distinti" vengono falsificati in maniera tale da obbedire ad una chiarezza presupposta.
20. Giacché l'ipotesi come espressione di una ideologia presupposta della realtà ha costretto l'osservatore a disgregare l'oggetto e il fenomeno in parti semplici, si rende necessario il terzo momento del metodo analitico-sperimentale nel quale l'oggetto che è stato distrutto viene ipoteticamente ricostruito.
Abbiamo quindi le seguenti fasi:

a) IPOTESI – come risultato di una ideologia presupposta.
b) OSSERVAZIONE – ovvero disgregazione dell'oggetto e del fenomeno, cioè oggetto ridotto a misura dell'ideologia dell'osservatore e reso conforme all'ipotesi, cioè distrutto.
MODELLO interpretativo – cioè ricostruzione a posteriori dell'oggetto secondo l'ipotesi, riassemblaggio dell'oggetto a misura dell'ideologia dell'ipotesi.

21. Per il fatto che l'oggetto è stato previamente distrutto ci si deve affaccendare a ricostruirlo partendo dalle sue macerie e questo vien fatto in base ai concetti già presupposti nell'ipotesi.
E poiché l'oggetto con la violenza del processo analitico è stato ridotto all'obbedienza, alla conformità ai presupposti ideologici dell'ipotesi, riesce agevole ricomporlo secondo le premesse dell'ipotesi stessa, proprio per il fatto che in esso è stato messo a tacere tutto il resto. In fondo, mettendo l'oggetto sotto tortura si riesce ad estorcere solo una falsa confessione.

22. È come se in un processo ammettessimo solo i testimoni che incolpano l'imputato (o viceversa) e gli altri li cacciassimo "per partito preso". Sarebbe facile dimostrare quello che avevamo già deciso di dimostrare.

23. È questo il vero, l'unico motivo per il quale il comune scienziato contemporaneo è portato a negare la realtà di tutto quanto non obbedisce a leggi fisico-meccaniche. Il motivo è che, per il suo modo di procedere lo espelle dal fenomeno e quindi non lo può più osserva-

re. Il comune scienziato è costretto a restringere la sua osservazione al residuo fisico meccanico della realtà.

24. Come dicevamo, dopo la demolizione dell'oggetto viene a determinarsi necessariamente il terzo momento dell'indagine analitico-sperimentale, momento nel quale si cerca di ricostruire, di riassemblare l'oggetto partendo dai suoi pezzi. Da questo assemblaggio viene fuori l'oggetto come macchina, come automa. Ne risulta dunque una derivazione non tanto dall'oggetto iniziale, che in realtà è scomparso dal campo di osservazione, quanto da quell'altro oggetto che ne è derivato per effetto del processo di alterazione dell'oggetto iniziale.
Questa nuova costruzione rispecchierà dunque non tanto le leggi del primo oggetto, che non c'è più, quanto piuttosto quelle del secondo oggetto. Poiché il secondo oggetto è stato ridotto ad essere un insieme di parti semplici, cioè è stato ridotto ad uno stato nel quale obbedisce solamente a leggi fisico-meccaniche, la ricostruzione avverrà partendo da queste leggi, ricomponendo un oggetto che avrà le caratteristiche di un automa o di una macchina, che sarà cioè simile al secondo oggetto, ma estremamente dissimile al primo oggetto. Il modello interpretativo deriva infatti dal secondo oggetto e non dal primo.

25. Questo costituisce l'aspetto più fragile delle derivazioni teoriche del metodo analitico-sperimentale, quell'aspetto per il quale la speculazione scientifica diventa una vera e propria falsificazione della realtà, un falso ontologico. Si edificano cosmogonie fantastiche o fantasmagorie fantascientifiche che nella loro struttura sconfinano con idee deliranti. Si produce quello straordinario fenomeno, tipicamente contemporaneo, del "delirio lucido nella realtà".

26. Quando, dunque, questa ricomposizione interpretativa pretenderà di diventare una teoria generale della realtà, essa inevitabilmente si cristallizzerà in una ideologia metafisica assertiva che riproporrà in una nuova forma l'assolutismo dogmatico dei vecchi catechismi religiosi, proprio per il fatto di trasformarsi in un presupposto assoluto di ciò che è vero, perdendo la capacità di autodelimitarsi.
E questo appunto per il fatto che, in conseguenza di una mancanza di attitudine problematica nei confronti dei presupposti metodologici, eleverà a dato assoluto di verità i suoi criteri interpretativi. In tal modo, una parte delle leggi naturali, quelle che operano come leggi fisico-meccaniche e che sono esplorabili attraverso la distruzione dell'oggetto, verrà abusivamente elevata a rappresentare l'intera realtà, impedendo un ampliamento degli ambiti e dei modi dell'indagine scientifica. Il metodo analitico sperimentale è costruito in maniera da mettere a fuoco soltanto un ambito della realtà e a quello deve delimitarsi. Infatti, il difetto di capacità autodelimitativa è alla base della deriva di una parte della moderna concezione scientifica verso un dogma ontologico e metodologico. Non tanto i dati, quanto la loro interpretazione e applicazione rischia di avviarsi verso una vera e propria dittatura ideologica.

27. Si può dunque dire che le determinazioni che la scienza riconosce come appartenenti agli oggetti valgono per gli oggetti che, tolti dal loro stato reale originario, sono stati tradotti in altri oggetti intellegibili alla scienza. La misura reale dell'oggetto viene ridotta all'unità di misura presupposta. In pratica, si finisce col procedere così: se lo strumento di indagine non è adeguato all'oggetto, invece di modificare lo strumento per adeguarlo all'oggetto, si modifica l'oggetto per adeguarlo allo strumento.
L'atteggiamento critico della scienza è rivolto ad ogni tipo di oggetto di indagine tranne che a se stessa come metodo e come presupposti.

28. Per altri versi, il metodo analitico-sperimentale può essere considerato un valido attrezzo per scrutare quella parte di realtà che obbedisce a leggi fisico meccaniche.
La sua validità rispetto a questo ambito della realtà è provata dal fatto che queste leggi, una volta conosciute, possono essere applicate, utilizzate. Infatti, esse trovano la loro concreta applicazione nella costruzione delle macchine, nella tecnica. La tecnologia è la prova oggettiva della validità del metodo analitico-sperimentale: ne è la più eloquente verifica (così come l'organismo costituisce il limite della sua falsificabilità).

29. Dove invece questo metodo d'indagine risulta essere incompleto e inadeguato è proprio nell'ambito dell'osservazione e dello studio degli organismi. Qui il metodo si mostra inadeguato all'oggetto. Non è cioè in grado di mettere a fuoco ciò che sta alla base dell'organismo, ciò che si pone oggettivamente nell'esistenza dell'organismo, per il semplice fatto che l'organismo non si presta ad essere disgregato senza cessare di essere organismo.
Infatti, attraverso la disgregazione, si produce in esso una radicale modificazione e questa modificazione, nella quale viene a cessare tutto ciò che lo connota come

organismo, si chiama morte. L'organismo cessa dunque di essere organismo, diventa un'altra cosa, diventa altro da sé. Subisce appunto l'alterazione della morte.

30. Infatti, ciò che connota l'organismo e che costituisce il presupposto perché esso possa esistere è la sua integrità, cioè il fondamento unitario della sua organizzazione e della sua differenziazione. La sua unità è il suo principio di determinazione: è proprio questa integrità, questa unità strutturale e funzionale che lo fa essere organismo. La perdita di questa unità conseguente alla sua disgregazione lo fa cessare di essere. Questa unità l'organismo la presuppone da sé, la pone partendo da se stesso senza che noi facciamo nulla. È la capacità dell'organismo di presupporsi come sistema unitario dotato di una logica strutturale e funzionale interna che si determina come coesione nello spazio e continuità nel tempo.

31. L'unità dunque (l'unità in atto come differenziazione nello spazio e svolgimento nel tempo), rappresenta il principio determinante dell'organismo, ciò che lo fa esistere come tale. Questa unità è un dato oggettivo che l'organismo dà di se stesso come presupposto della propria esistenza: questa unità può dunque essere considerata un presupposto che l'oggetto che si determina come organismo dà di se stesso con un grado di concretezza pari a tutti gli altri dati empirici.
L'operazione di scomposizione analitica per la quale questa unità viene perduta, non deriva da un presupposto che l'oggetto dà di se stesso come condizione della propria esistenza, ma al contrario, da un presupposto, quello presente nell'ipotesi, che il soggetto immette abusivamente nell'oggetto. Si tratta dunque di una operazione derivata da una opinione soggettiva che l'oggetto come organismo non autorizza a fare e che è in contrasto con ciò che l'oggetto dà di se stesso come dato empirico.

32. Il costituirsi dell'organismo come un sistema unitario che si differenzia nel tempo è un evento oggettivo che si produce senza il nostro intervento. Appartiene all'organismo che in tal modo mantiene la sua unità ideale come fondamento interno della sua capacità di differenziarsi nel tempo, cioè la sua unità come continuità temporale: a noi come osservatori imparziali spetta solo di riconoscerla. Dobbiamo dunque limitarci a riconoscerla, a prenderne atto e considerarla un "dato di fatto". Come fatto, deve diventare per noi oggetto di indagine.

33. Nel corso dello sviluppo del pensiero scientifico si va progressivamente differenziando dal metodo analitico-sperimentale quel metodo di indagine che possiamo chiamare goetheanistico perché trova appunto nelle opere scientifiche di Goethe la sua prima chiara espressione.
Il metodo di indagine goetheanistico è costituito per mettere a fuoco ciò che è proprio degli organismi, per ampliare l'orizzonte dell'indagine a quell'aspetto della realtà che opera come fondamento dell'esistenza dell'organismo. Il metodo goetheanistico vorrebbe condurre l'indagine scientifica ad un rigore ancora maggiore, ad un grado di conformità alla realtà tale da allargare l'orizzonte a ciò che opera entro l'organismo come principio di organizzazione e di differenziazione. Questo metodo parte dall'esigenza di tornare ad una maggiore fedeltà all'oggetto, esigenza che costituisce l'aspetto più originario dell'impulso scientifico; di rispettare l'oggetto per quello che è, di consentire all'oggetto di porsi partendo da se stesso. Di dare cioè all'oggetto l'opportunità di porre se stesso davanti all'osservatore partendo dai presupposti interni della sua esistenza, dalla sua capacità intrinseca di determinarsi nella realtà.

34. Questo comporta una radicale modificazione della struttura del metodo di indagine. Infatti, i momenti caratteristici del metodo goetheanistico si differenziano in maniera significativa da quelli che abbiamo visto essere propri del metodo analitico-sperimentale.
In quest'ultimo infatti avevamo messo in evidenza tre momenti fondamentali:

IPOTESI
↓
OSSERVAZIONE
↓
MODELLO

Nel metodo goetheanistico vengono a cadere tanto l'ipotesi quanto, conseguentemente il modello:

~~[IPOTESI]~~
↓
OSSERVAZIONE
↑
~~[MODELLO]~~

Ciò determina una profonda modificazione del momento dell'osservazione. Il metodo goetheanistico è dunque caratterizzato dal primato dell'osservazione.

35. L'osservazione assume una posizione centrale per il fatto che ad essa non viene anticipato il giudizio implicito presente nell'ipotesi. La riflessione dell'osservatore non viene dunque utilizzata allo scopo di formulare ipotesi che vengono presupposte all'oggetto. Si modifica così la relazione tra il pensiero e l'osservazione, la reciproca posizione tra indagine dell'osservatore ed evidenza dell'oggetto.

36. L'oggetto viene dunque messo nelle condizioni di mostrare ciò che gli è proprio, cioè di porsi e di esplicarsi come organismo, di mostrare in maniera immediata e non presupposta in forma ipotetica, ciò che intrinsecamente gli appartiene, ciò che fa parte del suo modo di determinarsi nel contesto della realtà. E questo perché l'osservatore da parte sua non interviene sul contenuto dell'osservazione, non manipola l'oggetto osservato sulla base di una teoria che incide su di esso. L'osservazione assume la forma dell'"osservazione pura": l'osservatore, proprio per il fatto di non essere costretto nell'indagare l'oggetto e procedere producendo ipotesi anticipate, si pone nelle condizioni di indagare l'immediato determinarsi dell'oggetto alla sua osservazione, posizionando la coscienza in una condizione di conformità al reale. Sulla base di questo atteggiamento, Goethe deve essere considerato come colui che per primo fece la scoperta di quei principi e di quei processi che stanno alla base dell'esistenza degli organismi e ne cominciò a descrivere il comportamento. È l'oggetto come organismo che svolge se stesso come teoria, che trae da se stesso la teoria in base alla quale si determina. Proprio per questo non è opportuno che il soggetto riversi su di esso le proprie teorie.

37. L'organismo si pone come lo svolgimento oggettivo di una teoria concretamente operante all'interno della sua esistenza attraverso la capacità di determinarsi nel tempo come un insieme differenziato, un sistema di organi differenziati. L'organismo è una teoria che si determina nello spazio come un insieme di organi nel flusso del tempo. L'osservatore, nella sua attitudine di pensiero, deve assumere questo determinarsi come unità sintetica oggettiva, come unità che persiste nel processo di differenziazione nella forma di coesione nello spazio e continuità nel tempo. Non è quindi necessario cercare ipotesi: l'organismo stesso le fornisce, le pone davanti. L'organismo stesso è una ipotesi che si svolge oggettivamente.

38. L'organismo si pone dunque come unità che si differenzia: come unità temporale che si differenzia nello spazio. Porta in sé il principio che lo fa organizzare e differenziare all'interno di un sistema spazio-temporale unitario. Porta in sé un principio strutturale che non è già dato nello spazio, ma che si va producendo, che va emergendo nello spazio dal tempo e, nell'emergere, trae da sé la forza di differenziarsi. Mentre nell'ambito inorganico è il soggetto che osserva e indaga a ricostruire i fenomeni e i dati per ricondurli a un ordine ideale immanente allo spazio, ad un ordine ideale operante nello spazio come idealità matematico-geometrica sulla base di una causalità esteriore che ne esaurisce il senso, nell'ambito organico è l'organismo stesso a porre esteriormente il principio del suo determinarsi partendo da se stesso, principio che dal tempo si manifesta verso lo spazio come forza di strutturazione e di differenziazione, come idealità temporale che si attua manifestandosi nello spazio. Questa idealità che si attua dal tempo allo spazio si dispiega davanti all'osservatore come il fondamento causale interno del proprio determinarsi come organismo. L'organismo mostra il principio ideale del proprio ordine strutturale. L'osservatore deve assumere quest'ordine come già dato dall'organismo stesso e deve assumerlo come presupposto che la realtà offre all'osservazione.

39. Quest'ordine opera come teoria intrinseca che si attua nello svolgimento temporale dell'organismo; come sistema ideale che raccoglie intorno a sé la totalità dei processi organici.

40. Nell'organismo l'idea o, se vogliamo la teoria, va osservata oggettivamente con una disposizione di pensiero capace di pensare entro l'oggetto per sperimentarne il fondamento. Di fronte a tale disposizione di pensiero, l'organismo si pone come unità che si attua nella differenza. L'osservazione deve cogliere la differenza come espressone dell'unità. Manifestandosi esteriormente l'organismo si determina differenziandosi entro la propria unità, entro la propria coesione spaziale e continuità temporale.

41. L'osservazione deve dunque cogliere la differenza come espressione dell'unità. Il pensiero che altrimenti nel metodo analitico-sperimentale viene utilizzato nella produzione di teorie e di modelli interpretativi deve sperimentare come atto di conoscenza l'unità interna dell'organismo come quella evidenza sulla quale poggia l'intera esistenza dell'organismo stesso.

42. Tutto ciò comporta il fatto che l'osservatore, proprio per il fatto di non anteporre asserzioni ipotetiche all'assunzione dei fatti, può osservare il modello come contenuto interno dell'organismo, come fondamento interno che l'organismo porta da sé all'evidenza oggettiva.
Viene quindi a cadere il terzo momento del metodo analitico-sperimentale, quello dell'interpretazione, della ricostruzione dell'oggetto attraverso la costruzione del modello. Infatti, l'organismo stesso è lo svolgimento di quel tema su cui riposa la sua intera esistenza.

IPOTESI →

OSSERVAZIONE: *modello come automovimento dell'ipotesi entro l'organismo*

MODELLO →

43. Nell'ambito organico, dunque, il modello non è una escogitazione a posteriori in base a una ipotesi presupposta, bensì il fondamento ideale che lo stesso organismo pone a principio della propria forma di esistere, del proprio ordine interno. Quest'ordine interno viene annullato dal metodo analitico-sperimentale e sostituito dall'ordine ipotetico del modello interpretativo. Quest'ordine tuttavia, nella forma che assume, è valido per il mondo inorganico al quale peraltro l'organismo è stato ricondotto prima di venire interpretato. Infatti, nell'ambito inorganico è l'indagatore che deve ricondurre i fenomeni al loro ordine ideale partendo da parti semplici. Invece, nel caso dell'organismo, quest'ordine ideale sta già alla base dell'esistenza dell'organismo stesso, anzi costituisce addirittura il presupposto della sua esistenza. Nel procedimento analitico sperimentale esso viene cancellato e quindi non viene più riconosciuto nella sua evidenza, anzi viene sostituito da un altro ordine, introdotto dall'indagatore.

44. È l'organismo stesso dunque che offre nell'immanenza concreta del suo apparire il disvelamento di quel modello interno che ne costituisce il fondamento. L'organismo si mostra come un sistema di leggi che determinano lo svolgersi dei fenomeni. Il compito dell'indagatore attraverso l'atteggiamento del suo pensiero è quello di ricostruire, sulla base dell'osservazione, le leggi attraverso le quali il modello interno si esplica nel fenomeno, cioè quello di ricondurre l'organismo come oggetto esplicantesi nello spazio e nel tempo alla teoria del suo esplicarsi che si mostra nella coerenza dello svolgimento dei suoi fenomeni. Il modello può essere colto in base ai modi secondo cui l'unità si differenzia. Esperire questa unità diventa dunque pensare nell'oggetto e non intorno all'oggetto. Pensare entro il fondamento ideale dell'oggetto. Il pensiero assume dunque la funzione di percepire il fondamento ideale dell'oggetto. Abbiamo dunque:

IPOTESI →

OSSERVAZIONE: *modello interno come campo di differenziazione morfogenetica*

MODELLO →

45. Una ulteriore fondamentale conseguenza del metodo goetheanistico è la radicale trasformazione del concetto di esperimento e della sua funzione. Nel metodo analitico-sperimentale la funzione dell'esperimento è quella di esplorare le singole componenti, le singole variabili che stanno alla base di un fenomeno complesso, sulla base di condizioni che vengono mantenute stabili. In tal modo il fenomeno viene disaggregato nelle sue variabili e successivamente ricostruito nella sua complessità. Si potrebbe considerare l'esperimento una dissezione del fenomeno, una sorta di anatomia degli eventi naturali. Vengono dunque create delle condizioni che consentono di isolare gli elementi semplici a cui può essere ridotto un evento complesso, in maniera che le condizioni dell'esperimento siano riproducibili e il comportamento degli elementi semplici sia ripetibile. Così vengono identificate le cause di un fenomeno complesso e le leggi che lo regolano. L'esperimento costituisce quindi lo strumento fondamentale nell'indagine dei fenomeni e degli oggetti, lo strumento per esplorare la realtà in maniera che questa mostri gli elementi semplici dai quali è costruita. Attraverso l'esperimento, l'indagatore penetra nei fenomeni e negli oggetti smascherando dietro alla loro complessità l'operare di leggi regolari, derivando l'accidentalità dei fenomeni e degli oggetti dalla sostanziale uniformità di leggi stabili.

46. Tutto questo ha una sua legittimità e una sua validità in riferimento all'ambito inorganico della realtà che, per così dire, giace nello spazio. La dissezione sperimentale dei fenomeni e degli oggetti è infatti, in realtà, una moltiplicazione dell'estensione, come un astratto processo di ingrandimento dello spazio, cioè della relazione causale esteriore. La via dell'analisi cerca il semplice nell'infinitamente piccolo, sino all'unifor-

mità atomistica. Considera cioè il complesso come la risultante di ciò che a livello sperimentale può essere osservato allo stato di semplicità.

47. Proprio per questo l'esperimento è il risultato di una operazione opposta a quella da cui deriva la possibilità di esistenza dell'organismo. L'esperimento, infatti, è il risultato di una operazione di separazione, di distanziamento delle parti, di una disgregazione che cancella di fatto la loro relazione originaria. L'organismo, all'opposto, deriva dalla integrazione delle parti, è la risultante della loro intrinseca relazione, anzi la vita stessa è costituita dalla relazione intrinseca delle parti. Questa viene di fatto cancellata dal metodo analitico-sperimentale e per questo l'ideologia scientifica è condannata a negare ciò che è proprio della vita.

48. Si può dunque dire che l'ambito inorganico costituisce il territorio della realtà che coincide col metodo analitico-sperimentale. Infatti, ciò che a livello sperimentale viene osservato allo stato di semplicità può essere considerato la misura degli accadimenti e dei processi inorganici. Da questo punto di vista, l'esperimento rappresenta la dissezione della realtà nel tentativo di arrivare alla sostanza semplice, l'intento di ricostruire la realtà partendo dai suoi elementi semplici. Il modello atomistico deve essere considerato il prodotto di questo sforzo. Esso è in grado di spiegare sotto certi aspetti gli accadimenti e i processi nell'ambito inorganico, come la risultante della relazione e della interazione di elementi semplici sulla base di forze esteriori intellegibili con lo strumento della matematica: come relazione esteriore di parti indivisibili. Questo modello però viene meno, risulta inadatto alla comprensione di quei processi e di quegli accadimenti che si producono nell'ambito organico. In quest'ambito infatti l'atomo, l'elemento indivisibile, è costituito dall'organismo stesso. Questo non può essere diviso, non può essere disgregato senza annullarsi, senza cessare di essere organismo, o almeno senza trasformarsi in un altro organismo, riproducendo quindi se stesso come unità. La divisione è per l'organismo o cancellazione o riproduzione. L'organismo si divide entro se stesso mantenendo la propria unità, cioè la propria coesione nello spazio e la propria continuità nel tempo. L'unità dunque sussiste come coesione nello spazio e continuità nel tempo ed entro di essa si differenzia la molteplicità degli organi e dei tessuti. Dividendosi, l'organismo sussiste nella sua unità. Mantiene se stesso come unità nella differenza. In questa relazione tra unità e differenza determina la sua esistenza specifica nella quale si esplicano leggi uniformi e riproducibili.

49. Sono queste leggi uniformi e riproducibili che devono essere oggetto di esperimento. L'esperimento deve cioè operare sulle condizioni, o creare le condizioni in cui queste leggi hanno la possibilità di manifestarsi. Questo richiede una radicale trasformazione del concetto di esperimento. Già nel contesto naturale vengono poste delle condizioni solo limitatamente variabili nelle quali queste leggi, proprie dell'organismo, hanno la possibilità di manifestarsi. Una di queste condizioni è data dall'integrità dell'organismo, dalla possibilità che l'organismo sussista come sistema unitario. L'esperimento non deve dunque operare sulla capacità dell'organismo di darsi come realtà, non può cancellare ciò che, operando specificamente nel determinarsi dell'organismo, ne costituisce la sua intrinseca possibilità di esistenza. La sussistenza dell'organismo è dunque una delle condizioni. È l'organismo il protagonista dell'esperimento e non l'apparato ideologico dell'osservatore.
L'altra si riferisce alle condizioni esterne che consentono all'organismo di esplicarsi mostrando le leggi e i fenomeni che gli sono propri. Queste condizioni sono, per esempio nel caso della pianta, il terreno, la temperatura, il clima, la luce solare. Ogni volta che queste condizioni sono date, l'organismo si mostra come la sede di processi regolari e ripetibili, riconducibili a leggi costanti. Variando queste condizioni l'organismo mostra la sua intrinseca plasticità adattativa, traendo da se stesso quelle funzioni che gli consentono di sussistere in se stesso e di entrare in relazione col mondo esterno.

50. Da questo punto di vista è la natura stessa che allestisce degli esperimenti nei confronti degli organismi e noi non possiamo fare altro che imitare la natura. È la natura che crea in un campo ristretto di variabilità le condizioni in base alle quali gli organismi stessi hanno la possibilità di esistere e di mostrare il loro modo di essere. È la natura che consente all'organismo di esistere mantenendo relativamente costanti le variabili ambientali: basterebbe infatti spostare solo di cento gradi la temperatura dell'ambiente per cancellare l'esistenza della massima parte degli organismi. Sperimentare in modo adeguato rispetto all'organismo significa anche giocare su queste variabili. Queste variabili non agiscono tanto come cause originarie, quanto come condizioni esterne affinché l'organismo mostri in maniera regolare e ripetibile i processi che gli sono propri, traendoli da se stesso. Questo comporta il fatto che nell'organi-

smo si assiste a un capovolgimento del concetto di causalità rispetto all'ambito fisico-meccanico.

51. L'organismo infatti ha la causa originaria della sua esistenza oggettiva entro se stesso, dove dentro significa fuori dello spazio esteriore. Ciò che nell'organismo è causa si mostra come fondamento intrinseco di evoluzione, di maturazione e di differenziazione, come la capacità di generare e di determinare uno spazio interno che si costituisce come un campo di differenziazione. Ciò comporta il fatto che tutto ciò che agisce dall'esterno viene abbassato dalla posizione di causa alla posizione di circostanza affinché ciò che opera come principio interno possa manifestarsi. Il fondamento causale dell'esistenza dell'organismo non giace nello spazio esteriore ma si determina come forza produttiva di uno spazio interno, il generarsi dello spazio dal tempo. Il suo rapporto con lo spazio è l'apparire. Nell'apparire l'organismo entra in relazione con le condizioni esterne. L'organismo mostra in maniera fattuale il fatto che in esso lo spazio tocca il suo confine.

52. L'elemento causale che opera nell'organismo deve dunque considerarsi come indeterminabile nello spazio. Da questo fondamento indeterminato, da questa matrice indifferenziata appare nello spazio come modello ideale interno che opera attraverso la differenziazione degli organi, andando dall'indeterminato verso la sua determinazione spaziale, operando cioè come l'automovimento che regge il processo di organizzazione e di differenziazione nel corso del tempo. Questo processo, non appartenendo originariamente allo spazio non è già dato nella forma, anzi comporta una instabilità nella forma, una crisi o se vogliamo una catastrofe della forma. Proprio questa crisi della forma, questa latente instabilità formale, apre un varco oltre lo spazio a ciò che operando dalla dimensione invisibile del tempo, come teoria interna che è atto del venire ad esserci, si rende visibile nello spazio attraverso il processo morfogenetico. Cogliere quindi questo suo farsi oggetto di osservazione comporta lo spostamento della prospettiva di indagine in questo trapasso dall'invisibile verso l'oggettività come processo di produzione di forme. Incentrare la prospettiva osservativa nel punto in cui dall'instabilità della forma si crea un varco verso il tempo come substrato concreto dell'esistenza organica. Il substrato dell'esistenza organica si mostra come tempo interno cioè come temporalità in atto nello svolgimento di quel discorso che si articola nella produzione e nella differenziazione di forme, prendendo le mosse dal punto di instabilità della forma, dalla metamorfosi.

53. Nell'organismo, dunque, l'unità non è unità di misura, conformità ad un ordine estrinseco in base ad una misura presupposta. Una misurazione esteriore dei fenomeni propri dell'organismo non costituisce qualcosa di adeguato all'ordine interno, alla misura che l'organismo dà a se stesso. La misura infatti è relazione esteriore. Invece l'unità dell'organismo è il punto attraverso il quale si produce il trapasso dall'origine che è indeterminabile nello spazio verso il farsi oggetto, quindi il passaggio dall'infinito alla forma. Considerare questo passaggio come l'origine della misura che l'organismo dà a se stesso rappresenta una misurazione congrua a ciò che l'organismo ci pone davanti come osservatori. Allora l'unità come misura dell'organismo deve essere l'indeterminato come base della differenziazione, della molteplicità.

54. Mentre nel cristallo la forma giace nello spazio essendo parte della teoria dell'intero spazio, nel costituirsi dell'organismo si produce una esclusione dallo spazio esterno e si va costruendo nel tempo uno spazio interno come determinazione oggettiva di una teoria immanente. Lo spazio esterno agisce solo come condizione e come sollecitazione, ma non contiene in sé la causa dell'esistenza dell'organismo. Anzi, l'organismo è il luogo dell'interruzione dello spazio esterno come causalità, quindi il luogo di interruzione delle leggi fisico-meccaniche. L'organismo è un punto di frattura nello spazio. Quando l'organismo consegna la sua forma al mondo esterno esso cessa di essere tale e subentra la morte. La forma dell'organismo viene disgregata come una inclusione o un corpo estraneo, e la sostanza viene riconsegnata allo spazio esterno. L'esistenza dell'organismo regredisce in una condizione di latenza, in una condizione virtuale e adimensionale rispetto allo spazio esteriore.

55. In realtà, ogni volta che si vuole tentare il superamento dello spazio esteriore rimanendo dentro di esso, costringendo il pensiero dentro di esso si arriva ad una contraddizione. Gli stessi fondamenti della geometria: punto, linea, superficie, devono necessariamente costituirsi in una posizione contraddittoria rispetto allo spazio empirico: nello spazio non è concepibile nulla senza dimensione come il punto, nulla ad una sola dimensione come la linea, nulla a due dimensioni come la superficie.

Nella pianta abbiamo il superamento dello spazio, il generarsi dello spazio dal tempo, il dissolversi della contraddizione tra infinito e finito: il finito nell'infinito. Abbiamo cioè l'interrompersi dello spazio esteriore e il crearsi dall'interno di un campo morfogenetico dall'annullamento dello spazio esterno, l'annullamento dello spazio esterno e il generarsi di uno spazio interno rovesciato, in cui l'infinito si va determinando nel finito. Quando questo processo ha raggiunto il suo termine, quando il processo di differenziazione si è compiuto, quando l'unità originaria si è riversata nella differenza esaurendosi nella forma, allora l'organismo della pianta si scollega dal suo principio e viene consegnato allo spazio esteriore, cioè muore, non ha più una propria esistenza interna determinata e ritorna ad appartenere al mondo esteriore dissolvendo la sua singolarità strutturale. La pianta è l'andare dal tempo allo spazio, dall'infinito al finito. Da questo punto di vista si può dire che lo spazio deriva dalla morte dell'universo come pianta.

56. La pianta vive nella tensione tra l'infinito che sta dietro lo spazio come sua origine e che nella prospettiva fitocentrica appare come l'universo stellare, lo sconfinamento verso l'infinitamente grande, e, d'altra parte il seme come l'adimensionalità del punto da cui scaturisce la pianta come il farsi dimensione. La pianta si pone dunque come relazione tra l'universo e la terra. La pianta è l'andare verso fuori dalla latenza del seme e il farsi dimensione dell'universo nella terra, dell'universo come infinito e del seme come infinito. Un modello sperimentale dovrebbe cogliere nella pianta il farsi concreto, il determinarsi della relazione tra l'universo e la terra nella regolarità delle leggi di cui essa è il luogo.

Valutazione degli effetti dell'integratore alimentare EnzyFormula nei disturbi funzionali dell'Apparato digerente

Evaluation of the effects of the dietary supplement EnzyFormula in functional disorders of the digestive system

Chiara Biondani[1], Luigi Coppola[2], Maurizio Corbellini[3], Maria Paola Gallinari[4], Barbara Paolini[5], Chiara Rosso[6], Massimiliano Scala[7], Antonino Tartamella[8], Marco Temporin[9]

[1] *Medico chirurgo, Rovigo* - [2] *Specialista in oncologia, Benevento* - [3] *Specialista in medicina generale, Verona* - [4] *Medico chirurgo, Latina* - [5] *Specialista in scienza dell'alimentazione, Siena* - [6] *Specialista in medicina generale, Cuneo* - [7] *Specialista in medicina generale, Torino* - [8] *Medico chirurgo, Trapani* - [9] *Specialista in igiene e medicina preventiva, Padova*

Keywords

PNEI
digestive enzymes
digestive physiology
digestive disorders
functional dyspepsia
malabsorption syndromes

Parole chiave

PNEI
enzimi digestivi
fisiologia della digestione
disturbi della digestione
dispepsia funzionale
sindromi da malassorbimento

Abstract

Digestion is a multifactorial process involving several organs and systems that exert mechanical (stomach and intestine), biochemical (liver and pancreas) and nervous control (Central Nervous System - CNS) under the homeostatic control system of Psycho-Neuro-Endocrine-Immune axis (PNEI).
About 20% of Italian citizens are affected by diseases of the digestive system caused by unbalanced diet, unhealthy lifestyles, chronic intake of drugs and aging. In these situations dysfunctions occur in the secretion of digestive enzymes responsible for processing of food and absorption of nutrients, with negative repercussions on liver and pancreas functionality.
The clinical observational study EnzyOBSERV is focused on enzymatic dysfunction related to dyspepsia and malabsorption syndromes. The study was conducted on 100 subjects aged over 18 years enrolled in accordance with defined inclusion/exclusion criteria and treated with orally administered dietary supplement EnzyFormula at a dose of 2 tablets/day for a period of three months and followed up with evaluation of symptomatic parameters and safety monitoring adverse events.
Collected data show that dietary integration with EnzyFormula ensures the correct amount of enzymes and vegetable extracts active in the control of digestive function with reduction of symptoms linked with dyspepsia caused by reduced enzyme secretion and insufficient digestion of complex foods.

Riassunto

La digestione è un processo multifattoriale cui concorrono numerosi organi e sistemi che svolgono funzioni di controllo meccanico (stomaco e intestino), biochimico (fegato e pancreas) e nervoso (Sintema Nervoso Centrale) sotto il controllo omeostatico del sistema Psico–Neuro-Endocrino-Immunitario (PNEI).
Il 20% dei cittadini italiani soffre di disturbi digestivi e di vere e proprie patologie dell'Apparato digerente causate da una alimentazione non equilibrata, da stili di vita sregolati, dall'assunzione cronica di farmaci e dai fisiologici processi di invecchiamento. In queste situazioni si verificano disfunzioni della secrezione degli enzimi digestivi preposti al processamento degli alimenti e all'assorbimento dei nutrienti, con riflessi negativi anche sulla funzionalità epatica e pancreatica.
Lo studio clinico osservazionale multicentrico EnzyOBSERV si inserisce nel quadro delle disfunzioni enzimatiche legate a dispepsia e sindromi di malassorbimento ed ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia del trattamento delle stesse con l'integratore alimentare EnzyFormula.
Lo studio è stato condotto su 100 soggetti di età superiore ai 18 anni, arruolati secondo criteri definiti, e trattati con EnzyFormula somministrato per via orale alla posologia di 2 compresse/die per un periodo continuativo di tre mesi e seguiti con valutazione di parametri sintomatici e della *safety* attraverso il monitoraggio di eventuali eventi avversi.
I dati raccolti evidenziano che l'utilizzo dell'integratore alimentare EnzyFormula garantisce il corretto apporto di enzimi e sostanze vegetali attive sul controllo della funzione digestiva, con associata riduzione della sintomatologia ascrivibile a dispepsia per ridotta secrezione enzimatica e insufficiente digestione di alimenti complessi.

Introduzione

Processi enzimatici digestivi e loro disfunzioni

La digestione è un complesso processo multifattoriale cui concorrono varie funzioni e che coinvolge numerosi organi e sistemi, ognuno con differenti ruoli di controllo: stomaco e intestino tenue esercitano un controllo di tipo meccanico (transito gastro-intestinale) mentre fegato e pancreas fungono da *controllers* biochimici dei processi digestivi; nel contempo il Sintema Nervoso Centrale (SNC) agisce, come parte del sistema PNEI (Psico–Neuro-Endocrino-Immunitario) (1), elaborando e regolando i segnali nervosi e biochimici, alla base dei meccanismi di controllo via-feedback del processo digestivo. E non trascurabile è il ruolo svolto dal microbiota intestinale, che partecipa in modo decisivo alla funzione digestiva, contribuendo al processamento di sostanze altrimenti indigeribili (grazie al proprio specifico patrimonio enzimatico) e al mantenimento dell'omeostasi infiammatoria intestinale (2). La corretta scansione temporale degli eventi connessi all'assunzione di cibo ad alla sua digestione è gestita secondo il *timing* dettato dai ritmi circadiani e sincronizzato tramite *cross-talk* tra SNC e tessuti metabolici (intestino, fegato e pancreas) (3).

La funzione enzimatica gioca un ruolo cruciale nei processi digestivi e numerosi sono gli enzimi coinvolti: **amilasi salivari e pancreatiche, pepsina gastrica, lipasi epatiche e pancreatiche, tripsina e chimotripsina, lattasi e peptidasi intestinali** (4-7). Il tratto gastro-intestinale risponde all'ingestione del cibo attraverso un processo complesso e rigidamente controllato (*timing* digestivo) al fine di rendere il più efficace possibile la digestione e l'assorbimento dei nutrienti: la presenza di cibo a livello gastrico e soprattutto duodenale è il segnale per l'attivazione della fase intestinale della secrezione pancreatica di amilasi, tripsina, chimotripsina e lipasi e per la secrezione della bile a livello epatico. È interessante osservare come anche la secrezione pancreatica e biliare sia regolata da precisi e mutui meccanismi neuro-immuno-endocrini: è stimolata da numerosi ormoni gastrointestinali come gastrina, secretina, grelina e colecistochinina (CCK) e si trova sotto il controllo del Sistema Nervoso Centrale (SNC) attraverso il nervo vago (stimolazione della secrezione) e le fibre efferenti del Sistema Nervoso Ortosimpatico (inibizione della secrezione) (8).

L'integrità delle vie simpatiche non è tuttavia essenziale per il funzionamento coordinato dell'intestino: a questo livello esiste infatti un Sistema Nervoso Autonomo (Sistema Nervoso Enterico - SNE) sensibile agli stessi stimoli chimici recepiti dal SNC. La sua funzione non è semplicemente digestiva, ma anche immunitaria e nervosa, poiché è a sua volta in grado di secernere sostanze psicoattive (acetilcolina, dopamina e serotonina) che influenzano l'attività del Sistema Nervoso Centrale. L'insieme di questi sistemi viene indicato col nome di *Gut-Brain Axis* e rappresenta un *network* fondamentale per il funzionamento del tratto gastrointestinale (9; 10). I meccanismi di *feedback* (positivo e negativo) che controllano il rapporto tra assunzione di cibo e secrezione di enzimi digestivi a livello del *Gut-Brain Axis* sono centrali per il mantenimento dell'omeostasi della funzione digestiva: ad esempio l'insufficiente produzione di enzimi pancreatici porta ad una riduzione dell'attività della CCK nel periodo postprandiale (Figura 1) (11). L'aumento di CCK circolante, secondario al tentativo di sopperire alla sua mancata azione, provoca l'alterazione della risposta del SNC all'assunzione di cibo e alcuni dei sintomi più comuni di questo squilibrio sono l'insorgere di sazietà precoce e l'aumento di sonnolenza e pesantezza postprandiale. Fondamentale a questo livello è il ruolo della grelina e della leptina, ormoni prodotti rispettivamente a livello gastrico e dal tessuto adiposo; il primo stimola l'appetito mentre il secondo regola il senso di sazietà. L'equilibrio grelina/leptina è alterato, per esempio, in presenza di disfunzioni epatiche: entrambi gli ormoni vengono *up-regolati* con perdita dell'omeostasi e aumento dei livelli plasmatici di glucosio; questi squilibri sono riscontrabili anche in presenza di sindromi da malassorbimento, dove la riduzione dell'assorbimento di sostanze nutritizie fa scattare un meccanismo compensatorio basato sull'aumento di grelina e quindi dell'appetito, e nell'obesità dove invece la leptino-resistenza si traduce in aumento del tessuto adiposo (12-14).

In sintesi, la stretta regolazione dei meccanismi digestivi è essenziale per il loro corretto funzionamento e l'insorgere di squilibri, nello specifico enzimatici, altera in modo sostanziale non solo l'assorbimento dei nutrienti ma anche i delicati meccanismi di *cross-talk* neuropeptidico tra SNE e SNC con riflessi sul benessere psicofisico generale dell'individuo (11; 15).

Epidemiologia e sintomatologia preminente

Dati recenti indicano che 1 italiano su 5 "digerisce male" o soffre di vere e proprie patologie dell'Apparato digerente (fonte: Società Italiana di Gastroenterologia 2011). La digestione è fortemente influenzata da eccessi o stress alimentari: una alimentazione ricca di grassi e

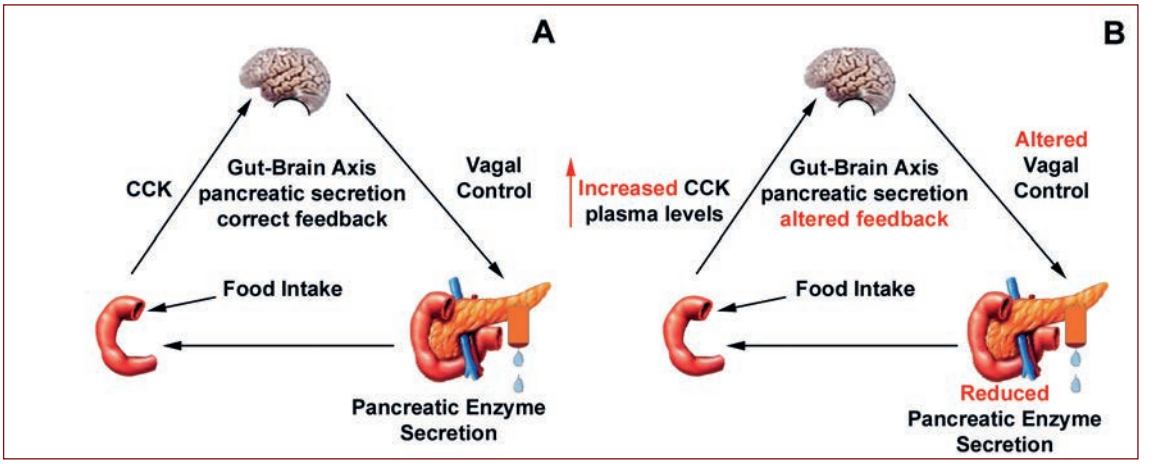


Figura 1: rappresentazione schematica dei meccanismi di feedback della secrezione pancreatica: A) situazione omeostatica fisiologica; B) meccanismi di feedback alterati dalla riduzione della secrezione enzimatica pancreatica.

carboidrati o il consumo frequente di *junk-food* (cibo spazzatura) sono fattori predisponenti per l'insorgenza di difficoltà digestive. Anche l'età (dopo i 40 anni la funzionalità enzimatica digestiva si può ridurre finanche del 50%), stili di vita sregolati e assunzione cronica di farmaci sono causa di alterazioni della digestione (16-18).

In queste situazioni possono verificarsi disfunzioni della secrezione degli enzimi digestivi preposti al processamento degli alimenti e all'assorbimento dei nutrienti, con effetti negativi anche sulla funzionalità epatica e pancreatica; si assiste così a fenomeni di ridotta e/o incompleta digestione di alimenti complessi quali latte e derivati, zuccheri, proteine e lipidi (19; 20). La sintomatologia connessa a queste disfunzioni è rappresentata da **pesantezza** e **sonnolenza post-prandiali**, **aumento dei fenomeni fermentativi e putrefattivi intestinali**, **gonfiore addominale**, **meteorismo** e **cefalea**. Il perdurare dell'alterazione della produzione enzimatica ha come conseguenze il ridotto assorbimento di nutrienti, l'alterazione delle funzioni epatiche e la modificazione della composizione del microbiota intestinale.

Lo studio clinico EnzyOBSERV

Lo studio clinico osservazionale EnzyOBSERV si inserisce nel quadro delle disfunzioni enzimatiche, cause frequenti di fenomeni dispeptici e di sindromi di malassorbimento.

Lo studio EnzyOBSERV ha come obiettivo quello di valutare l'attività dell'integratore alimentare **EnzyFormula (Guna S.p.a. – Italia)** nel trattamento dei disturbi dell'Apparato digerente riconducibili a disfunzioni dell'attività enzimatica. È ascritta all'integratore alimentare EnzyFormula attività di sostegno enzimatico, assicurata dalla particolare e bilanciata formulazione contenente: amilasi, lattasi, lipasi e cellulasi; bromelina e papaina (21); estratto secco di *Phyllantus niruri* (utile per migliorare la funzionalità epatica) (22; 23), *Fumaria officinalis* (attiva nel riequilibrio delle funzioni epato-bilio-pancreatiche e antispastico naturale) (24) e *Curcuma longa* (antiossidante ed epatoprotettore) (25-27); niacina (Vitamina PP, cofattore utile per il mantenimento dell'omeostasi della mucosa gastrica e intestinale) (28) e Superossido Dismutasi (SOD, antiossidante) (29).

Materiali e metodi

Il prodotto in sperimentazione nello studio EnzyOBSERV è **EnzyFormula**, integratore alimentare in forma di compresse gastroresistenti a rilascio differenziato contenenti (per compressa): *Phyllantus niruri* L. estratto secco (foglie e fiori) 200 mg; miscela enzimatica (amilasi, lattasi, lipasi e cellulasi) 100 mg; *Fumaria officinalis* L., pianta, estratto secco 100 mg; Bromelina 50 mg; Papaina 50 mg; *Curcuma longa* L., radice, estratto secco 40 mg; Vitamina PP (Niacina) 36 mg; Superossido Dismutasi (SOD) da succo di melone (*Cucumis melo* L., frutto) 5 mg. Antiagglomeranti: carbossimetilcellulosa sodica reticolata, biossido di silicio, magnesio stearato, talco; agenti di rivestimento: idrossipropilcellulosa, cera carnauba; agenti di carica: cellulosa microcristallina, calcio fosfato; maltodestrina; edulcorante: sucralosio.

Il pool enzimatico, in associazione con *Phyllantus niruri* L., *Fumaria officinalis* L. e Vitamina PP, è contenuto nello strato esterno a rilascio rapido. *Curcuma longa* L. e Superossido Dismutasi sono invece contenute nello

STRATO ESTERNO "FAST"	
ENZIMI (di derivazione biotecnologica da fermentazione su maltodestrine)	**FUNZIONE**
Lattasi o β-galattosidasi	Idrolisi del legame β-D-galattoside del lattosio
Amilasi	Idrolisi dei legami α-1,4- glicosidici dei polisaccaridi
Lipasi	Idrolisi dei trigliceridi
Cellulasi	Idrolisi della cellulosa
Papaina e Bromelina	Idrolisi proteica
COMPONENTI VEGETALI	**FUNZIONE**
Phyllantus niruri L. estratto secco da fiori e foglie)	Mantenimento della fisiologica funzionalità degli epatociti
Fumaria officinalis L. estratto secco da pianta.	Funzione depurativo-diuretica, colagoga e anfocoleretica
VITAMINE	**FUNZIONE**
Vitamina PP	Mantenimento del trofismo e della funzionalità delle mucose Abbassamento dei valori dei trigliceridi e di colesterolo LDL Protezione dei microvasi da danni ossidativi Assorbimento e metabolismo dei nutrienti
STRATO INTERNO "SLOW"	
COMPONENTI VEGETALI	**FUNZIONE**
Curcuma longa L. (estratto secco tit. 98% da radice).	Proprietà antiossidanti, antinfiammatorie ed antivirali
ANTIOSSIDANTI	**FUNZIONE**
Superossido dismutasi (SOD) estratto da succo di melone (*Cucumis melo* L.,frutto) concentrato (Extramel®)	Riduzione dei fenomeni di stress ossidativo

Tabella 1: componenti e caratteristiche fondamentali degli strati di rilascio controllato "FAST" e "SLOW" di EnzyFormula.

strato interno gastroresistente a rilascio lento. Le sostanze contenute nei due strati e la loro attività biologica sono riassunte nella Tabella 1.

Disegno dello studio

Lo studio clinico EnzyOBSERV si configura come indagine multicentrica (11 centri distribuiti sull'intero territorio nazionale) di tipo osservazionale e ha come obiettivo quello di valutare l'attività di EnzyFormula nel trattamento dei disturbi funzionali dell'Apparato digerente.

Nell'arco di 2 mesi (Febbraio-Aprile 2013) sono stati arruolati 100 soggetti. È stata eseguita una prima visita di *screening* (T0) per la selezione dei pazienti in base ai criteri di inclusione ed esclusione richiesti dal protocollo (Tabella 2). Solo i soggetti che hanno firmato il consenso informato sono stati inclusi nello studio. Tutti i soggetti arruolati si sono sottoposti ad una seconda visita dopo tre mesi di trattamento (T3 mesi) per la valutazione degli obiettivi.

Tutti i pazienti sono stati trattati con EnzyFormula, somministrato per via orale alla posologia di 2 compresse/die (una compressa prima dei due pasti principali) per un periodo continuativo di tre mesi.

Ogni medico sperimentatore ha seguito i soggetti inclusi nel *trial* durante tutto il periodo di assunzione del prodotto al fine di valutarne la *safety* attraverso il monitoraggio di eventuali eventi avversi (AE).

La durata complessiva dello studio è stata di 5 mesi (2 mesi di arruolamento più 3 mesi di trattamento) e si è svolto tra i mesi di Febbraio e Luglio 2013. I soggetti partecipanti hanno riportato nel diario del paziente

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Risultano **eligibili** i soggetti di genere maschile e femminile che rispettino i seguenti criteri: soggetti adulti ambulatoriali affetti da disturbi della digestione con le seguenti caratteristiche: • Età compresa tra i 40 e i 60 anni • Soggetti affetti da disturbi dell'Apparato digerente di tipo funzionale non in trattamento con altri prodotti contenenti enzimi digestivi • Pazienti in grado di aderire alle procedure dello studio • Pazienti in grado di comprendere e firmare il consenso informato e consentire il trattamento dei dati personali.	Risultano **non eligibili** i soggetti di genere maschile e femminile che presentino le seguenti caratteristiche: • Soggetti celiaci • Insufficienza epatica o pancreatica • Ulcera gastroduodenale • Soggetti colecistectomizzati • Soggetti affetti da patologie infiammatorie intestinali, IBD (*Inflammatory Bowel Disease*), Crohn's Disease etc. • Soggetti che assumano prodotti tampone • Soggetti in trattamento con inibitori della pompa protonica (PPI) • Soggetti in trattamento con farmaci H2-antagonisti • Soggetti che assumano farmaci antiblastici • Stato di gravidanza o allattamento • Soggetti potenzialmente allergici ai componenti di EnzyFormula

Tabella 2: criteri di inclusione ed esclusione per l'indagine clinica multicentrica EnzyOBSERV.

(Tabella 3) la frequenza e la severità con cui si presentavano i seguenti sintomi: **borborigmi**, **cefalea**, **meteorismo**, **pesantezza postprandiale** e **sonnolenza postprandiale**. I dati per l'analisi dei parametri sono stati rilevati dai diari al T0 e poi con frequenza mensile (T1; T2; T3) sino al termine del trattamento.

Risultati

I soggetti partecipanti hanno riportato nel diario del paziente la frequenza e il grado di severità della sintomatologia valutata soggettivamente secondo una scala contrassegnata dalla simbologia (+), (++), (+++), (++++) (tabella 3).

I dati raccolti durante il periodo di trattamento con EnzyFormula sono stati elaborati assegnando ad ogni parametro un punteggio numerico ottenuto per conversione della scala sintomatologica del diario e rappresentante la frequenza con cui si è verificato lo specifico episodio. I dati sono stati poi analizzati statisticamente al fine di giudicarne la rilevanza.

Borborigmi

In seguito a trattamento con Enzyformula gli episodi di borborigmo segnalati dai pazienti si riducono significativamente a fine trattamento rispetto al basale: T0 = 2.51 SD ± 0.88; T3 = 1.24 SD ± 0.56; ΔT0-T3= **-50.6%**; test di Friedman: $p < 0.00001$ (Figura 2A). Ad ogni misurazione si ha significatività statistica rispetto a quella precedente: questo indica che l'azione di EnzyFormula si instaura precocemente e viene potenziata e mantenuta con l'uso regolare del prodotto.

Cefalea

Gli episodi di cefalea con rapida insorgenza postprandiale si riducono significativamente dal basale al termine del trattamento con EnzyFormula: score registrato al basale T0 = 1.64 SD ± 0.93; score al T3 = 1.20 SD ± 0.58; ΔT0-T3= **-26.83%;** test di Friedman: $p<0.00001$ (Figura 2B).

Indagine clinica multicentrica per valutare l'attività di EnzyFormula nel trattamento dei disturbi funzionali dell'Apparato Digerente

DIARIO DEL PAZIENTE

INIZIALI DEL PAZIENTE:	
DATA DI NASCITA:	
NUMERO DI TELEFONO:	
Diagnosi:	

TREND DELLA SINTOMATOLOGIA
(+)=NESSUN sintomo
(++)=sintomatologia di LIEVE entità
(+++)=sintomatologia di MEDIA entità
(++++)=sintomatologia di GRAVE entità

* per "sensazione di sazietà post-prandiale": *(+)=NESSUN senso di sazietà; (++)=sensazione di PARZIALE sazietà;(+++)=sensazione di TOTALE sazietà*

SINTOMATOLOGIA	**T0 Prima del trattamento**	**T1 1 mese**	**T2 2 mesi**	**T3 3 mesi**
SENSAZIONE DI PESANTEZZA POST-PRANDIALE				
SENSAZIONE DI SONNOLENZA POST-PRANDIALE				
CEFALEA				
METEORISMO (gonfiore addominale dovuto a presenza di gas o aria nell'intestino)				
BORBORIGMI (brontolii intestinali)				
SENSAZIONE DI SAZIETA' POST-PRANDIALE*				

1) Accettazione e gradimento del prodotto da parte del paziente: *(barrare la casella corrispondente)*	SCARSA	
	SUFFICIENTE	
	OTTIMALE	
2) Reazioni avverse:	**SI**	**NO**

se sì, quali:
……
……

Autorizzo il trattamento dei dati personali ai sensi D.L. 196 del 2003

Firma del paziente:
…….....

Tabella 3: schema del diario del paziente arruolato per l'indagine clinica multicentrica EnzyOBSERV.

Meteorismo

Il meteorismo è ridotto significativamente dall'assunzione di Enzyformula dal basale al termine del trattamento ΔT0-T3= **-55.50%**; test di Friedman: p<0.00001 (T0 = 3.20 SD ± 0.82; T3 = 1.42 SD ± 0.70) (Figura 2C). Ad ogni misurazione si ha significatività statistica rispetto a quella precedente: questo indica che l'azione di EnzyFormula è rapida e viene potenziata e mantenuta con l'uso regolare del prodotto.

Pesantezza postprandiale

Lo score associato alla pesantezza postprandiale migliora al termine del trattamento passando da T0 = 2.78 SD ± 0.84 a T3 = 1.306 SD ± 0.60 (test di Friedman: p<0.00001) con un ΔT0-T3 = **-52.88%** (Figura 2D) Ad ogni misurazione si ha significatività statistica rispetto a quella precedente: questo indica che l'azione di EnzyFormula si instaura precocemente e viene potenziata e mantenuta con l'uso regolare del prodotto.

Sonnolenza postprandiale

La sonnolenza postprandiale si riduce significativamente durante il trattamento con Enzyformula: dal basale al termine del trattamento si registra un ΔT0-T3 = **-48.53%** con uno score medio al T0 = 2.39 SD ± 0.97 e al T3 = 1.23 SD ± 0.5; (test di Friedman: p<0.00001) (Figura 2E). Ad ogni misurazione si ha significatività statistica rispetto a quella precedente: questo indica che l'azione di EnzyFormula si instaura precocemente e viene potenziata e mantenuta con l'uso regolare del prodotto.

Segnalazione di eventi avversi e *safety* del trattamento

Per tutta la durata del trattamento non sono stati registrati da parte dei medici sperimentatori eventi avversi segnalati dai soggetti arruolati; pertanto è possibile confermare la *safety* del prodotto e del suo uso secondo protocollo.

Compliance verso il prodotto

La *compliance* dei pazienti nei confronti di EnzyFormula si è dimostrata essere molto elevata in considerazione del dato oggetto d'indagine "accettazione e gradimento del prodotto da parte del paziente" emerso come "ottimale" nella predominate percentuale di diari dei pazienti.

Discussione

Lo studio clinico osservazionale EnzyOBSERV è stato realizzato con lo scopo di valutare l'efficacia dell'integratore alimentare Enzyformula nel trattamento dei fenomeni di alterata funzionalità digestiva.

EnzyFormula è composto da una associazione di enzimi digestivi, Vitamina PP ed estratti vegetali in grado di riequilibrare la composizione del pool enzimatico epato-pancreatico e la funzionalità dei distretti coinvolti nella funzione digestiva, alterati a causa di cattiva alimentazione, età avanzata, stili di vita sregolati.

Una caratteristica fondamentale di EnzyFormula è il meccanismo di rilascio differenziato dei componenti, che garantisce l'ottimale distribuzione sia distrettuale (differenti porzioni dell'Apparato digerente) che temporale delle sostanze attive, nel rispetto della cronofisiologia della funzione digestiva.

Enzimi e fitocomplessi sono contenuti nello strato esterno a rilascio rapido; ciò fa si che essi vengano rilasciati a livello gastroduodenale nei 60 minuti successivi all'assunzione, rendendoli rapidamente e totalmente disponibili per implementare il pool enzimatico, in concomitanza con l'arrivo del cibo nello stomaco. Il pH acido dell'ambiente gastrico, inoltre, fa si che gli estratti vegetali e la Vitamina PP vengano mobilizzati rapidamente massimizzandone l'attività epatoprotettiva, depurativa e adiuvante dell'assorbimento dei nutrienti.

L'estratto di *Curcuma longa* L. e la Superossido Dismutasi, contenuti nello strato gastroresistente a rilascio lento, vengono liberati a livello dell'intestino tenue affinché possano svolgere la loro azione antiossidante ed epatoprotettiva, fungendo da *scavengers* per i radicali liberi dell'ossigeno.

I risultati ottenuti nell'ambito dello studio EnzyOBSERV dimostrano che l'utilizzo di EnzyFormula in presenza di disturbi digestivi è efficace nel ridurre significativamente la sintomatologia presa in esame. Tutti i parametri rilevati mostrano un significativo miglioramento sottolineando l'efficacia del trattamento con EnzyFormula; la riduzione della frequenza con cui si presentano i disturbi varia da un minimo di **-26.83%** (per la cefalea) ad un massimo di **-55.50%** (per gli episodi di meteorismo) mentre per gli altri sintomi si ha un valore medio tendente al **-50%**. L'analisi statistica mostra come una riduzione significativa dei fenomeni dispeptici e associati alla cattiva digestione avvenga già nel primo mese di trattamento, da T0 a T1, indicando così nella rapidità di azione un aspetto premiante del trattamento con Enzyformula in aggiunta all'azione prolungata nel tempo.

Questa azione di regolazione della digestione non solo ha effetti positivi sulla sintomatologia avvertita dal paziente ma riduce anche le condizioni di stress a cui sono

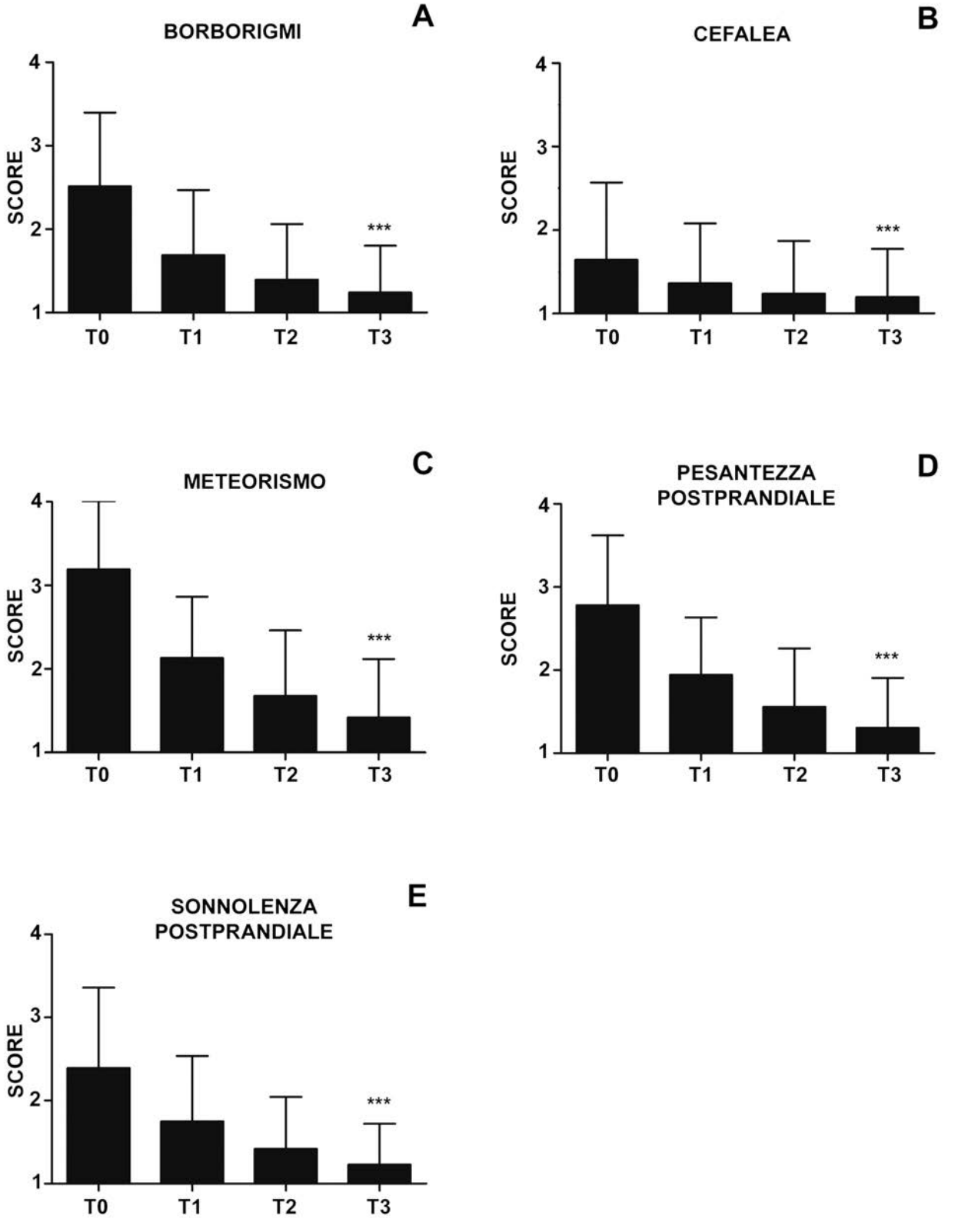


Figura 2: rappresentazione grafica dell'efficacia del trattamento della dispepsia funzionale con EnzyFormula. L'azione di EnzyFormula si instaura precocemente e viene potenziata e mantenuta con l'uso regolare del prodotto, migliorando significativamente la sintomatologia.

sottoposti gli organi e i distretti del tratto gastro-intestinale (riduzione dell'impegno digestivo). Fegato e pancreas risentono in modo negativo dell'alterazione degli equilibri enzimatici a causa dell'alterazione dei meccanismi di *feedback* che controllano la secrezione degli enzimi stessi; la presenza di sostanze epato- e pancreoprotettive come gli estratti di *Phyllantus niruri* e *Fumaria officinalis* coadiuva il pool enzimatico nel ripristino delle fisiologica omeostasi epato-bilio-pancreatica.
Anche la parete intestinale risente degli effetti dell'alterata funzione digestiva: la presenza di alimenti parzialmente o totalmente indigeriti riduce la capacità di assorbimento delle sostanze nutritizie da parte degli enterociti e la presenza di materiale in fermentazione può provocare l'insorgere di stati infiammatori. La Vitamina PP, componente di EnzyFormula presente in rilevante quantità (225% della RDA) sostiene la funzionalità fisiologica della parete intestinale in associazione con l'estratto secco di *Curcuma longa* L. e con la Superossido Dismutasi (SOD), fungendo la prima da cofattore per le reazioni enzimatiche digestive e le altre sostanze da antiossidanti in grado di riequilibrare i fenomeni di stress ossidativo eventualmente presenti a livello della parete intestinale.

Conclusione

I dati raccolti all'interno dello studio osservazionale EnzyOBSERV dimostrano che l'utilizzo dell'integratore alimentare EnzyFormula garantisce l'ottimale apporto di enzimi e sostanze vegetali attive sul controllo della funzionalità digestiva, con riduzione significativa degli stati di malessere associati a dispepsia per ridotta secrezione enzimatica e insufficiente digestione di specifici alimenti come latte e latticini, proteine complesse da carne e formaggi, vegetali ricchi di fibre e cibi particolarmente ricchi in grassi.
L'apporto bilanciato di enzimi digestivi e l'attività antiossidante di alcuni componenti vegetali di EnzyFormula consentono un ridotto impegno digestivo configurando il prodotto anche come integratore ad attività *antiaging*.
EnzyFormula si caratterizza per alcuni aspetti peculiari quali la completezza della formulazione, l'alta disponibilità e sinergia delle sostanze attive, la rapidità di azione, la capacità di mantenimento della stessa nel tempo e il rispetto della crono-fisiologia della digestione. Queste caratteristiche fanno si che EnzyFormula non solo sia indicato per il trattamento della dispepsia funzionale ma si configuri anche come efficace coadiuvante nella cura di disbiosi, sindromi da malassorbimento, obesità o nei casi in cui sia necessario sostenere la funzione epato-pancreatica.

Bibliografia

1. Ader R. Psychoneuroimmunology IV edition vol. 1 e 2. Amsterdam: Academic Press, 2007.
2. Collins SM, Bercik P. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. Gastroenterology 2009; 136:2003–2014.
3. Stenvers DJ, Jonkers CF, Fliers E, Bisschop PH, Kalsbeek A. Nutrition and the circadian timing system Prog Brain Res. 2012;199:359-76
4. Maldonado-Valderrama J, Wilde P, Macierzanka A, Mackie A. The role of bile salts in digestion. Adv Colloid Interface Sci. 2011 Jun 9;165(1):36-46.
5. Maton, Anthea; Jean Hopkins, Charles William McLaughlin, Susan Johnson, Maryanna Quon Warner, David LaHart, Jill D. Wright (1993). *Human Biology and Health*. Englewood Cliffs, New Jersey, USA: Prentice Hall
6. Roxas M. The role of enzyme supplementation in digestive disorders. Altern Med Rev. 2008 Dec;13(4):307-14
7. Srirama R, Deepak HB, Senthilkumar U, Ravikanth G, Gurumurthy BR, Shivanna MB, Chandrasekaran CV, Agarwal A, Shaanker RU. Hepatoprotective activity of Indian Phyllanthus. Pharm Biol. 2012 Aug;50(8):948-53.
8. Jaworek J, Nawrot-Porabka K, Leja-Szpak A, Konturek SJ. Brain-gut axis in the modulation of pancreatic enzyme secretion. J Physiol Pharmacol. 2010 Oct;61(5):523-31.
9. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease.Gastroenterology. 2013 Jan;144(1):36-49
10. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. J Physiol Pharmacol. 2011 Dec;62(6):591-9
11. Garcés MC, Gómez-Cerezo J, Codoceo R, Grande C, Barbado J, Vázquez JJ. Postprandial cholecystokinin response in patients with chronic pancreatitis in treatment with oral substitutive pancreatic enzymes Dig Dis Sci. 1998 Mar;43(3):562-6
12. Kerem M, Bedirli A, Pasaoglu H, Unsal C, Yilmaz TU, Ofluoglu E, Sahin TT. Role of ghrelin and leptin in predicting the severity of acute pancreatitis. Dig Dis Sci. 2007 Apr;52(4):950-5
13. Gonnissen HK, Hulshof T, Westerterp-Plantenga MS. Chronobiology, endocrinology, and energy- and food-reward homeostasis. Obes Rev. 2013 May;14(5):405-16.
14. Peracchi M, Conte D, Terrani C, Pizzinelli S, Gebbia C, Cappiello V, Spada A, Bardella MT. Circulating ghrelin levels in celiac patients. Am J Gastroenterol. 2003 Nov;98(11):2474-8
15. Konturek PC, Konturek SJ, Ochmański W. Neuroendocrinology of gastric H+ and duodenal HCO3- secretion: the role of brain-gut axis. Eur J Pharmacol. 2004 Sep 19;499(1-2):15-27.
16. Vellas B, Balas D, Moreau J, Bouisson M, Senegas-Balas F, Guidet M, Ribet A. Exocrine pancreatic secretion in the elderly. Int J Pancreatol. 1988 Dec;3(6):497-502
17. Bernardis LL, Lee PC, Brooks S, Lebenthal E. Normal pancreatic and intestinal enzymes in hypophagic growth-retarded rats that received dorsomedial hypothalamic lesions shortly after weaning. Pharmacol Biochem Behav. 1984 Aug;21(2):245-53.

18. Gillett RC Jr, Norrell A. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. Am Fam Physician. 2011 Mar 15;83(6):711-6.
19. Tomasik P, Horton D. Enzymatic conversions of starch. Adv Carbohydr Chem Biochem. 2012;68:59-436.
20. Layer P, Gröger G. Fate of pancreatic enzymes in the human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency. Digestion. 1993;54 Suppl 2:10-4.
21. Hiraganahalli BD, Chinampudur VC, Dethe S, Mundkinajeddu D, Pandre MK, Balachandran J, Agarwal A. Hepatoprotective and antioxidant activity of standardized herbal extracts. Pharmacogn Mag. 2012 Apr;8(30):116-23.
22. Manjrekar AP, Jisha V, Bag PP, Adhikary B, Pai MM, Hegde A, Nandini M. Effect of Phyllanthus niruri Linn. treatment on liver, kidney and testes in CCl4 induced hepatotoxic rats. Indian J Exp Biol. 2008 Jul;46(7):514-20.
23. Boim MA, Heilberg IP, Schor N. Phyllanthus niruri as a promising alternative treatment for nephrolithiasis. Int Braz J Urol. 2010 Nov-Dec;36(6):657-64.
24. Campanini E. "dizionario di fitoterapia e piante medicinali" Tecniche Nuove 2004; 216-219
25. Sheldon S. H. "physician's desk reference" CEC Editore 2010.
26. Majeed M, et al. "Curcuminoids-antioxidant phytonutrients" 1995.
27. Majeed M, et al. "Turmeric and the healing curcuminoids" Sabinsa 1996.
28. MacKay D, Hathcock J, Guarneri E. Niacin: chemical forms, bioavailability, and health effects. Nutr Rev. 2012 Jun;70(6):357-66.
29. Yasui K, Baba A. Therapeutic potential of superoxide dismutase (SOD) for resolution of inflammation. Inflamm Res. 2006 Sep;55(9):359-63.

Desincronizzazione dell'asse HPA, stress e Sindrome da Stanchezza Cronica

Studio osservazionale multicentrico sull'attività di *Tonicoguna* e *Vit Formula*™ nel sostegno della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Desynchronization of HPA axis, stress and Chronic Fatigue Syndrome. Observational cohort study on Tonicoguna and Vit Formula™ to support the function of Hypothalamus-Pituitary Gland-Adrenals axis

Donatella Brazioli[1], Rosa Maria Calderone[2], Simona Chierici[3], Giuseppe Chimenti[4], Ferdinando Diodati[5], Maurizio Lucarelli[6], Vito Mannino[7], Maria Letizia Primo[8], Ornella Righi[9], Paolo Spagnul[10], Antonio Tartaglia[11], Lucio Turco[12]

[1]*Specialista in Malattie dell Apparato Digerente, Torino* - [2]*Medico Chirurgo, Palermo* - [3]*Medico Chirurgo, Bologna* - [4]*Specialista in Medicina Interna e Pediatria, Palermo* - [5]*Specialista in Medicina Aeronautica e Spaziale, Roma* - [6]*Specialista in Endocrinologia, Perugia* - [7]*Specialista in Medicina dello Sport, Palermo* - [8]*Medico Chirurgo Eq. in Psichiatria, Torino* - [9]*Specialista in Pediatria, Piacenza* - [10]*Specialista in Medicina Interna, Udine* - [11]*Medico Chirurgo Eq. in Psichiatria, Torino* - [12]*Specialista in Psichiatria, Latina*

Parole chiave

stress cronico
Sindrome da Affaticamento Cronico
desincronizzazione dell'asse HPA
alterazione dell'asse PNEI
Morinda Citrifolia
Tonicoguna
VIT Formula™.

Keywords

Chronic stress
Chronic Fatigue Syndrome
HPA axis
de-synchronization
PNEI axis alteration
Morinda Citrifolia.

Riassunto

Lo stress è definibile come una reazione biologico-comportamentale positiva volta alla conservazione della vita all'interno dei processi di selezione naturale. In condizioni di normalità, la reazione ad un evento stressogeno porta ad un fisiologica attivazione dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Corticosurrene (HPA), limitata nel tempo, e finalizzata all'adattamento dell'organismo alla mutazione degli stimoli ambientali. In presenza di stress cronico l'asse HPA risulta iperattivato e desincronizzato, con insorgenza di Sindromi da Affaticamento Cronico e perdita dell'omeostasi psico-neuroendocrino-immunitaria causata dall'alterazione dell'asse PNEI.
Lo studio clinico osservazionale multicentrico TONICOBSERV si inserisce nel quadro delle Sindromi da Affaticamento Cronico con desincronizzazione dell'asse HPA in presenza di stress cronico ed ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia del loro trattamento con gli integratori alimentari Tonicoguna e VIT Formula™.
Lo studio è stato condotto su 70 soggetti di età compresa tra 20 e 60 anni, arruolati secondo criteri definiti, e trattati con Tonicoguna e VIT Formula™ somministrati per via orale alla posologia di una bustina/die di ognuno dei due prodotti per un periodo continuativo di quattro settimane. I risultati sono stati misurati attraverso la valutazione di parametri sintomatici e la *safety* attraverso il monitoraggio di eventuali eventi avversi. I dati raccolti evidenziano che l'utilizzo degli integratori alimentari Tonicoguna e VIT Formula™ garantisce un ottimale apporto di sostanze vegetali, vitamine, minerali ed oligoelementi attivi nella riduzione degli stati di affaticamento in condizioni di stress cronico.

Abstract

Stress is defined as a biological-behavioral positive reaction linked with the preservation of life through the processes of natural selection. Under normal conditions, reaction to a stressor event leads to a time-limited physiological activation of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, pivotal for adaptation of the organism to the mutation of environmental stimuli. In presence of chronic stress HPA axis is hyper-activated and de-synchronized with the onset of Chronic Fatigue Syndromes and loss of psycho-neuroendocrine-immune homeostasis caused by the alteration of PNEI axis.
The clinical observational study TONICOBSERV is focused on the Chronic Fatigue Syndromes with de-synchronization of the HPA axis related to chronic stress and its objective is to evaluate the effectiveness of the experimental treatment of the syndrome with dietary supplements Tonico Guna and VIT Formula™.
The study was conducted on 70 subjects aged between 20 and 60 years enrolled in accordance with defined inclusion/exclusion criteria and treated with orally administered dietary supplements Tonico Guna and VIT Formula™ at a dose of one sachet/day for each of the two products for a period of four weeks and followed up with evaluation of symptomatic parameters and safety through the monitoring of adverse events.
Collected data show that dietary integration with Tonico Guna and VIT Formula™ ensures an optimal supply of vegetable substances, vitamins, minerals and other micronutrients active in the reduction of fatigue syndromes induced by chronic stress.

Introduzione

Il circuito di attivazione/disattivazione dello stress

Il termine "stress", originariamente impiegato in ingegneria per indicare la tensione e lo sforzo a cui viene sottoposto un materiale rigido in condizioni di sollecitazioni, è stato introdotto in biologia da **Hans Selye** che ne ha dato una definizione univoca**:** "*Lo stress è una risposta essenziale per la vita, la completa libertà dallo stress è la morte. Contrariamente a quanto si possa pensare, non dobbiamo e non possiamo evitare lo stress, ma possiamo andargli incontro in modo efficace traendone vantaggio, imparando di più sui suoi meccanismi, ed adattando ad esso la nostra filosofia dell'esistenza*" (1).

Nel 1936 Selye osservò che animali da esperimento inoculati con sostanze "stressogene" (stressors), reagivano presentando, tutti, una **sindrome** comune. Questa sindrome era caratterizzata da **ipertrofia corticosurrenale, atrofia del timo** e **delle ghiandole linfatiche** e comparsa di **ulcere gastriche** e rappresentava la risposta aspecifica con la quale l'organismo si adattava alle mutate esigenze fisiologiche e psicologiche alle quali veniva sottoposto (2). Gli sviluppi più attuali del concetto di stress hanno portato la comunità scientifica a definire lo stress come un'ampia reazione biologico-comportamentale finalizzata alla conservazione della vita e conseguenza di un processo di selezione naturale, conferendo così allo stress una valenza decisamente positiva (3). Questa asserzione è pienamente valida quando la fonte di stress non è particolarmente violenta e i sistemi di controllo omeostatico sono efficienti.

Come osservò Selye, in queste situazioni si attiva in particolare l'asse ipotalamo-ipofisi-corticosurrene (**HPA**) in maniera fisiologica e tale reazione è utile e finalizzata all'adattamento dell'organismo alla mutazione degli stimoli ambientali con cui l'essere umano interagisce continuamente (4).

La risposta adattiva si compone di tre elementi: stressor, individuo e ambiente.

1. **Stressor:** esistono stressors fisici (shock elettrico, esposizione al freddo, ecc.) (5), metabolici (alterazione dei livelli glicemici) (6), psicologici (prova d'esame, colloquio) (7; 8), psicosociali (evento di perdita o lutto) (9). Ogni stressor, pur inducendo una generale attivazione dei meccanismi di risposta, è caratterizzato da una preferenziale stimolazione di uno o più sistemi (nervoso o endocrino). Oltre alla natura dello stressor sono molto importanti anche l'intensità, la frequenza, la durata, il grado di novità, la prevedibilità e soprattutto l'evitabilità dello stimolo: un evento mai fronteggiato prima, imprevedibile o inevitabile, genera una risposta più intensa di quella indotta da uno stimolo conosciuto od evitabile (10).

2. **Individuo***: è* il campo d'azione dello stressor; nella risposta individuale allo stressor sono determinanti, oltre all'età e al sesso, anche l'efficienza dell'asse psico-neuroendocrino-immunitario (PNEI) (11) e il profilo di personalità (12). L'invecchiamento è generalmente ritenuto una fase di scarsa capacità adattativa, quindi di aumentata risposta allo stress. L'alimentazione, con la sua capacità di influenzare l'omeostasi dell'intero organismo, esercita un ruolo determinante, così come lo stile di vita (13).

3. **Ambiente**: rappresenta la terza componente (interna o esterna all'individuo) della risposta allo stress ed è la **sorgente** degli stressor. Riferendosi ad ambiente esterno non ci si limita alle caratteristiche geoclimatiche di un luogo, ma anche agli aspetti legati all'interazione sociale e all'occupazione dell'individuo (14).

La sindrome da disregolazione dell'asse HPA: lo stress cronico

Una delle cause principali di indebolimento e squilibrio delle funzioni neurovegetative è rappresentato da un **impegno continuo** dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (**HPA**). La sindrome da attivazione cronica dell'asse HPA è conosciuta con il nome di "**Sindrome Stress Cronico**" e comporta il progressivo esaurirsi delle capacità dell'organismo di sintetizzare i mediatori neuro-ormonali deputati al controllo dell'asse HPA (10; 15). Questa sindrome compare quando viene persa la capacità di modulare l'asse neuro-endocrino (**desincronizzazione dell'asse HPA**) (Figura 1) con ripercussioni sui sistemi neuro-vegetativi ed emozionali e sull'assetto immunitario (16; 17); si evince dunque come lo "stress cronico" si configuri come una grave alterazione del sistema PNEI con perdita dell'omeostasi psico-neuroendocrino-immunitaria.

L'intero asse PNEI e tutti i 3 sistemi di regolazione omeostatica sono interessati da una condizione di stress cronico e dagli effetti dell'iper-cortisolemia:

1) il **Sistema Endocrino**, attraverso il sistema lungo di retroazione negativa con *down-regulation* della funzione ipotalamica ed ipofisaria;

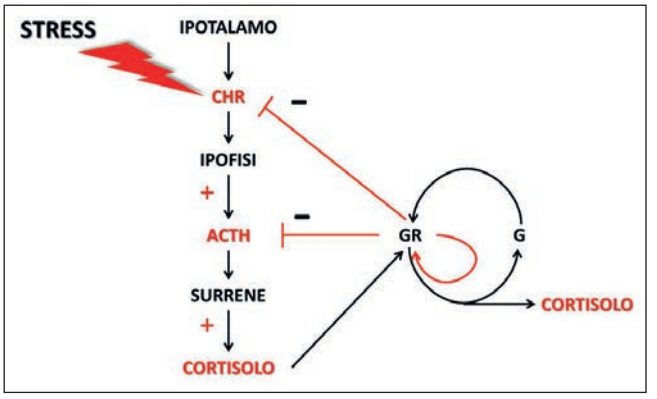


Figura 1: sistema di regolazione del cortisolo nell'asse HPA. Lo stress cronico induce la secrezione ipotalamica dell'ormone di rilascio della corticotropina (CHR); esso diffonde nell'ipofisi attivando l'ACTH (ormone adrenocorticotropo); l'ACTH attiva la produzione di cortisolo nel surrene. Il cortisolo si lega al recettore per i glucocorticoidi (G) ed il complesso che ne deriva (GR) dimerizza. Il cortisolo down-regola la sua stessa produzione attraverso il complesso GR che lega sia CHR che ACTH formando un circuito di feedback negativo.

2) il **Sistema Nervoso Centrale**, per gli effetti a carico dell'amigdala e dell'ippocampo;

3) il **Sistema Immunitario**, per gli effetti di *down-regulation* diretta dei Th1 ed indiretta dei $CD8^+$.

La concomitante presenza di tutte le reazioni sistemiche dell'organismo conseguenti ad una prolungata esposizione a stress sistemico prende il nome di **sindrome generale di adattamento** (**GAS**) (18; 19) e si manifesta in 3 fasi sequenziali:

- **Fase di allarme**: fase caratterizzata da una reazione di stress acuto in cui vengono mobilitate le difese dell'organismo (iper-attivazione ipofiso-cortico-surrenale).
- **Fase di resistenza**: è la fase in cui l'organismo è impegnato a fronteggiare lo stress; la reazione all'agente stressogeno è sempre attiva e continua l'iperproduzione di cortisolo ma l'equilibrio inizia ad alterarsi. La continua produzione di cortisolo conduce ad una progressiva immunodeficienza e, se la fase di resistenza si protrae nel tempo, la suscettibilità ad infezioni aumenta in modo drammatico così come, drammaticamente, può ridursi la funzione di immunosorveglianza esercitata dai *T suppressors* nella differenziazione e proliferazione di cellule tumorali.
- **Fase di esaurimento**: questa fase subentra quando l'esposizione allo stress si protrae in modo abnorme; la corteccia surrenale entra in uno stato di esaurimento funzionale con riduzione della sintesi di cortisolo ed induzione di patologie difficilmente reversibili.

La cronicizzazione dello stress si associa alla comparsa di una cascata di sintomi tipici (fase del **distress**): stanchezza cronica, problemi nei rapporti interpersonali con autoisolamento, turbe emotive gravi come irritabilità elevata ed aggressività, comparsa di dolori cronici (rigidità muscolare, bruxismo, cefalea da weekend ecc.), comparsa di patologie da stress causate dalla perdita di omeostasi PNEI (infezioni, ulcere, coliti, ipertensione, asma) (20-22). Queste condizioni sindromiche legate all'alterazione dell'asse HPA sono assimilabili a quelle della sindrome da stanchezza cronica (*Chronic Fatigue Syndrome* - **CFS**) (23-25). Un quadro sintetico dei sintomi del distress è riportato in Tabella 1.

Sintomi fisici	***Sintomi psichici***	***Turbe comportamentali***
• tachicardia, senso di oppressione al petto • vertigini, dolori muscolari, serramento mandibolare e digrignamento notturno (bruxismo) • colon irritabile, senso di pienezza dopo il pasto, nausea, acidità e gastralgie • diminuzione del desiderio sessuale	• depressione, ansia • apatia, stanchezza cronica • difficoltà di concentrazione, perdita di memoria	• parlata veloce, spesso "mangiando" la parte terminale delle frasi • fame eccessiva e nevrotica o inappetenza • facile irritabilità • iperattività, insonnia o continua sonnolenza • respirazione superficiale e accelerata

Tabella 1: elenco dei più importanti sintomi legati ai fenomeni di stress cronico.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Risultano **eligibili** i soggetti di genere maschile e femminile che rispettino i seguenti criteri: • Soggetti adulti ambulatoriali affetti da sindrome da disregolazione dell'asse HPA. • Età compresa tra 20 e 60 anni • Soggetti che presentino sintomi tipici della Sindrome da Stanchezza Cronica: spossatezza cronica, esaurimento psico-fisico, disturbi del sonno, turbe mnemonico-cognitive. • Persistenza della sindrome da almeno 6 mesi. • Pazienti in grado di aderire alle procedure dello studio. • Pazienti in grado di comprendere e firmare il consenso informato e consentire il trattamento dei dati personali.	Risultano **non eligibili** i soggetti di genere maschile e femminile che presentino le seguenti caratteristiche: • Soggetti che assumano con regolarità ipnoinducenti. • Soggetti in terapia con estro-progestinici. • Soggetti affetti da ipertensione essenziale. • Soggetti con sindrome di Addison o Cushing. • Soggetti in terapia con anticoagulanti e antiallergici. • Soggetti con positività per anticorpi anti-EBV (Epstein-Barr virus) o anti HHV6 (Human Herpes virus type 6). • Neoplasia in atto. • Stato di gravidanza o allattamento • Soggetti celiaci. • Soggetti potenzialmente allergici ai componenti di Tonicoguna e di VIT Formula™.

Tabella 2: criteri di inclusione ed esclusione utilizzati nella fase di arruolamento dello studio clinico osservazionale multicentrico TONICOBSERV.

La gestione dello stress cronico e lo studio TONICOBSERV

L'organismo umano, tramite la modulazione dell'asse PNEI, cerca costantemente di conservare o ripristinare la condizioni di omeostasi generale. Il superamento della soglia patologica dello stress comporta la perdita di omeostasi ed in tali condizioni spesso non è più sufficiente l'eliminazione, quando possibile, degli "stressors" o l'intervento su stili di vita non salubri: occorre un appropriato supporto esterno.

Supporto psicologico, dieta appropriata, corretta attività fisica e tecniche di rilassamento, sono gli strumenti più efficaci per intervenire in situazioni di stress cronico.

Lo studio TONICOBSERV è stato disegnato per valutare l'attività e l'efficacia dell'associazione di due integratori alimentari, **Tonicoguna e VIT Formula™**, nella supplementazione della dieta in soggetti con fenomeni di alterazione dell'asse HPA con conseguente comparsa di CFS. La formulazione dei due prodotti testati è studiata in modo tale da fornire un fondamentale apporto di vitamine e di sostanze vegetali attive nelle condizioni sindromiche da attivazione cronica dell'asse HPA quali **stanchezza cronica, esaurimento psico-fisico, disturbi del sonno, cefalea, alterazione della risposta immunitaria e decadimento mnemonico-cognitivo.**

Disegno dello studio

Lo studio clinico TONICOBSERV è uno studio di tipo osservazionale multicentrico (n. 12 centri distribuiti sul territorio nazionale); la durata complessiva dello studio è stata di 4 mesi (3 mesi di arruolamento e 4 settimane di trattamento) nel periodo compreso tra Marzo 2013 e Giugno 2013.

Scopo dello studio TONICOBSERV è la valutazione del miglioramento clinico di un gruppo di pazienti affetti da sintomatologia riconducibile a disregolazione dell'asse HPA in trattamento con **Tonicoguna** (GUNA S.p.a. Milano, Italia) e **VIT Formula™** (GUNA S.p.a. Milano, Italia) per un periodo di quattro settimane, valutato soggettivamente attraverso un diario clinico (diario del paziente) appositamente allestito.

Sono stati individuati ed arruolati **70 soggetti** selezionati tramite una prima visita di screening T0 in base ai criteri richiesti dal protocollo (Tabella 2). Solo i soggetti che hanno firmato il consenso informato sono stati

	Versioni:		Rievocazioni immediate					Differita
	Primaria	Parallela	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**Dopo 15'**
1	**Tenda**	Camino						
2	**Tamburo**	Tromba						
3	**Caffè**	Pane						
4	**Cintura**	Manico						
5	**Sole**	Letto						
6	**Giardino**	Pagina						
7	**Baffi**	Moneta						
8	**Finestra**	Giornale						
9	**Fiume**	Sera						
10	**Paesano**	Carota						
11	**Colore**	Monte						
12	**Tacchino**	Lampada						
13	**Scuola**	Albergo						
14	**Casa**	Uomo						
15	**Cappello**	Vagone						
	Totale							____/15

Istruzioni:

- *"ora le leggerò una lista di parole, quando avrò finito lei dovrà ripetermi tutte le parole che riuscirà a ricordare"*.
- L'esaminatore legge una parola ogni 2 secondi, poi chiede al paziente di ripetere il maggior numero possibile di parole appena udite.
- Si ripete la lista di parole per 5 volte, poi dopo 15 minuti (nei quali vanno eseguite prove visuo-spaziali) si chiede al paziente di rievocare le parole che ricorda.
- La versione primaria (prima lista di parole) verrà letta al paziente al T0 mentre la versione parallela verrà letta al tempo T2.

Tabella 3: elenco delle parole e delle regole di somministrazione del test delle 15 parole di Rey.

inclusi nello studio. Durante la prima visita, ai soggetti inclusi nello studio è stato somministrato il Test delle 15 parole di Rey (Tabella 3) e le prove visuo-spaziali delle matrici progressive di Raven (esempi in Figura 2). Al termine delle prove sono stati consegnati il diario del paziente (Tabella 4) ed i prodotti per il trattamento.
Dopo 4 settimane tutti i soggetti sono stati sottoposti alla visita di controllo T2 per la valutazione degli items ed il ritiro del diario del paziente; durante questa visita sono stati riproposti sia il Test di Rey sia le prove di Raven.
Ogni medico sperimentatore ha seguito i soggetti inclusi nello studio durante tutto il periodo di trattamento al fine di valutare la *safety* attraverso monitoraggio degli eventuali eventi avversi (AE).

Protocollo di trattamento
Il trattamento in sperimentazione è stato il seguente:

• **Tonicoguna (bustine da 5 g. solubili):** 1 bustina sciolta in acqua da assumere al mattino tra le 8:00 e le 10:00 tutti i giorni per 4 settimane consecutive;

• **VIT Formula™ (bustine da 2,5 g. orosolubili)**: 1 bustina da assumere per via sublinguale prima di uno dei pasti principali tutti i giorni per 4 settimane consecutive.

Risultati
I soggetti arruolati hanno riportato sul diario del paziente la frequenza ed il grado di severità della sintomatologia valutata soggettivamente secondo una scala contrassegnata dalla simbologia (+), (++), (+++), (++++) (tabella 4).
I dati raccolti durante il periodo di trattamento con Tonicoguna e VIT Formula™ sono stati elaborati assegnando ad ogni parametro un punteggio numerico ottenuto per conversione della scala sintomatologica del diario e rappresentante la frequenza con cui si è verificato lo specifico episodio. I dati sono stati poi analizzati statisticamente al fine di giudicarne la rilevanza.
L'analisi complessiva dei parametri repertati ha prodotto un quadro di significativo miglioramento della sindrome da attivazione cronica dell'asse HPA con riduzione apprezzabile dei sintomi di natura sia fisica che psico-fisica. La valutazione della capacità mnemonico-cognitive tramite test di Rey ha segnalato un lieve miglioramento, statisticamente significativo, di tale funzione.

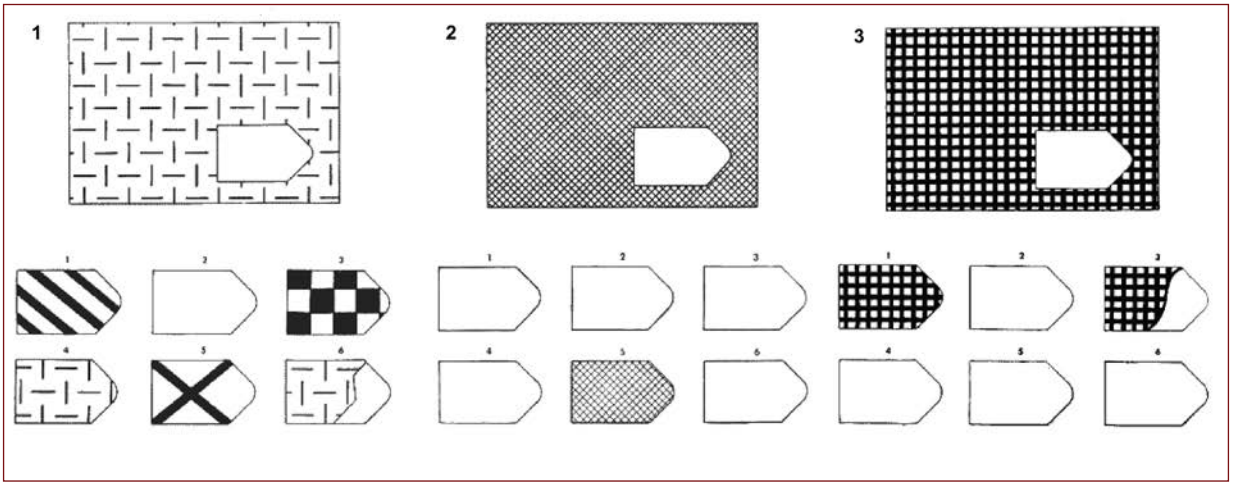


Figura 2: esempi di matrici di Raven. Le matrici di Raven, definite anche matrici progressive, sono un test utilizzato per la misurazione dell'intelligenza non verbale. In ogni scheda viene richiesto di completare una serie di figure scegliendo il giusto tassello tra i 6 a disposizione. Le matrici sono somministrate in ordine di difficoltà crescente richiedendo una sempre più elevata capacità di analisi, codifica, interpretazione e comprensione degli item. Le matrici di Raven sono considerate il test elettivo per misurare il fattore *gf* dell'intelligenza, ovvero l'intelligenza definita "fluida".

- **Cefalea**

Lo score legato agli episodi di cefalea tende a ridursi in modo significativo tra T0 e T2 (**ΔT0-T2= -25.46%;** test di Friedman: $p < 0.00001$), il test secondo Conover mostra una differenza significativa tra T0 e T1 e tra T0 e T2, mentre la differenza tra T1 e T2 non è significativa (figura 3A).

- **Difficoltà di concentrazione**

La difficoltà di concentrazione segna un miglioramento importante: lo score tende a ridursi in modo significativo tra T0 e T2 (**ΔT0-T2= -41.76%;** test di Friedman: $p < 0.00001$), il test secondo Conover mostra una differenza significativa tra T0 e T1, tra T0 e T2, e tra T1 e T2 (figura 3B).

- **Disturbi delle memoria**

Lo score legato ai disturbi della memoria tende a ridursi in modo significativo tra T0 e T2 (**ΔT0-T2= -36.65%;** test di Friedman: $p < 0.00001$), il test secondo Conover mostra una differenza significativa tra T0 e T1, tra T0 e T2, e tra T1 e T2 (figura 3C).

- **Disturbi del sonno**

Gli episodi di alterazione dei cicli sonno-veglia si riducono significativamente tra T0 e T2 (**ΔT0-T2= -27.95%;** test di Friedman: $p < 0.00001$), il test secondo Conover mostra una differenza significativa tra T0 e T1, tra T0 e T2, e tra T1 e T2 (figura 3D).

- **Sensazione di esaurimento psico-fisico**

Lo score legato allo stato di esaurimento psico-fisico tende a ridursi in modo significativo tra T0 e T2 (**ΔT0-T2= -41.73%**; test di Friedman: $p < 0.00001$), il test secondo Conover mostra una differenza significativa tra T0 e T1, tra T0 e T2, e tra T1 e T2 (figura 4A).

- **Ridotta resistenza fisica**

La resistenza fisica segna un apprezzabile recupero: lo score si riduce in modo significativo tra T0 e T2 (**ΔT0-T2= -43.77%;** test di Friedman: $p < 0.00001$), il test secondo Conover mostra una differenza significativa tra T0 e T1, tra T0 e T2, e tra T1 e T2 (figura 4B).

- **Stanchezza**

Lo score legato alla stanchezza cronica tende a ridursi in modo significativo tra T0 e T2 (**ΔT0-T2= -43.56%;** test di Friedman: $p < 0.00001$), il test secondo Conover mostra una differenza significativa tra T0 e T1, tra T0 e T2, e tra T1 e T2 (figura 4C).

- **Suscettibilità alle infezioni**

La depressione del sistema immunitario induce una maggiore suscettibilità alle infezioni: lo score legato a questo importante parametro si riduce in modo significativo tra T0 e T2 (**ΔT0-T2= -30.99%;** test di Friedman: $p < 0.00001$), il test secondo Conover mostra una differenza significativa tra T0 e T1 e tra T0 e T2, ma non tra T1 e T2 (figura 4D).

Studio osservazionale multicentrico sull'attività di *Tonicoguna* e *Vit Formula*™ nel sostegno della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

DIARIO DEL PAZENTE

INIZIALI DEL PAZIENTE:	
DATA DI NASCITA:	
NUMERO DI TELEFONO:	
Diagnosi:	

TREND DELLA SINTOMATOLOGIA:

Indicare secondo una scala contrassegnata da (+), (++), (+++), (++++) il grado di severità della sintomatologia:

(+)=**NESSUN** sintomo
(++)=sintomatologia di **LIEVE** entità
(+++)=sintomatologia di **MEDIA** entità
(++++)=sintomatologia di **GRAVE** entità

SINTOMATOLOGIA	PRIMA DEL TRATTAMENTO	DOPO 2 SETTIMANE DALL'INIZIO DEL TRATTAMENTO	DOPO 4 SETTIMANE DALL'INIZIO DEL TRATTAMENTO
Senso di stanchezza			
Sensazione di esaurimento psico-fisico			
Ridotta resistenza fisica e mentale			
Disturbi del sonno			
Disturbi della memoria			
Difficoltà di concentrazione			
Cefalea			
Suscettibilità alle infezioni			

Accettazione e gradimento del prodotto da parte del paziente: *(barrare la casella corrispondente)*	SCARSA	
	SUFFICIENTE	
	OTTIMALE	
Reazioni avverse:	**SI**	**NO**

se sì, quali:…….
……..
……...

Autorizzo il trattamento dei dati personali ai sensi D.L. 196 del 2003

Firma del Paziente ……

Tabella 4: diario del paziente allestito per la valutazione della sintomatologia all'interno dello studio TONICOBSERV.

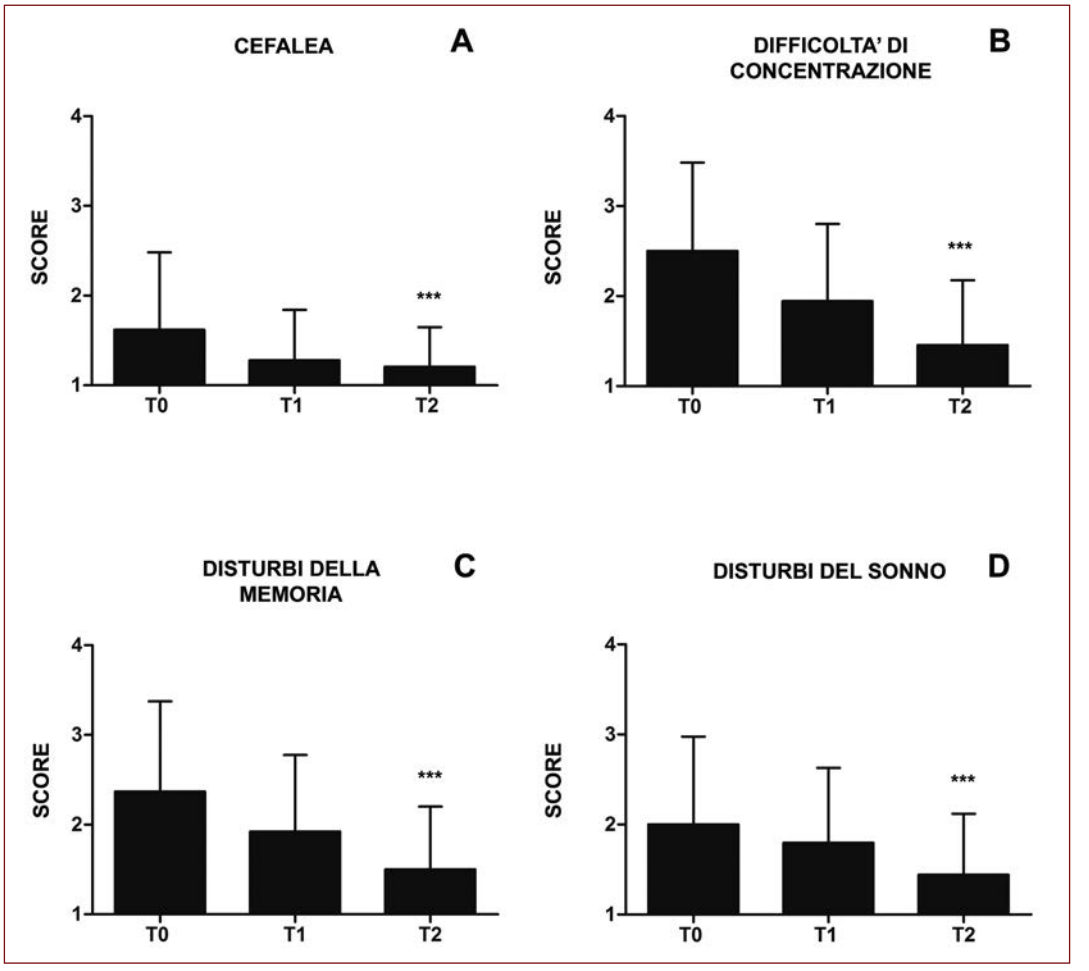


Figura 3: distribuzione grafica degli score relativi ai parametri cefalea (**A**); difficoltà di concentrazione (**B**); disturbi della memoria (**C**) e disturbi del sonno (**D**). Tutti i parametri registrano un significativo miglioramento in seguito ad assunzione di Tonicoguna e VIT Formula™.

- **Somme del test di Rey (rievocazione immediata e differita)**

La somma degli score del test di Rey a rievocazione immediata risulta significativamente aumentata tra T0 e T2 (**ΔT0-T2= +4.71%;** test t di Student per dati appaiati: p = 0.0328) (figura 5A). La somma degli score del test di Rey a rievocazione differita risulta significativamente aumentata tra T0 e T2 (**ΔT0-T2= +8.44%;** test t di Student per dati appaiati: p = 0.0035) (figura 5B).

Segnalazione di eventi avversi e *safety* del trattamento

Per tutta la durata del trattamento non sono stati registrati da parte dei medici sperimentatori eventi avversi segnalati dai soggetti arruolati; pertanto è possibile confermare la *safety* dei prodotti e del loro uso secondo protocollo.

Discussione

Lo studio clinico osservazionale TONICOBSERV è stato realizzato allo scopo di valutare l'efficacia degli integratori alimentari Tonicoguna e VIT Formula™ nel trattamento della sintomatologia associata a stress cronico con conseguente comparsa di Sindrome da Affaticamento Cronico (CFS), secondaria a fenomeni di desincronizzazione dell'asse HPA.

I risultati ottenuti nell'ambito dello studio TONICOBSERV dimostrano che l'utilizzo di Tonicoguna e VIT Formula™, nei casi di stress cronico accompagnato da CFS, è efficace nel ridurre significativamente la sintomatologia presa in esame. Tutti i parametri rilevati mostrano un miglioramento significativo evidenziando l'efficacia del trattamento; la riduzione delle frequenza con cui si presentano i disturbi varia da un minimo di

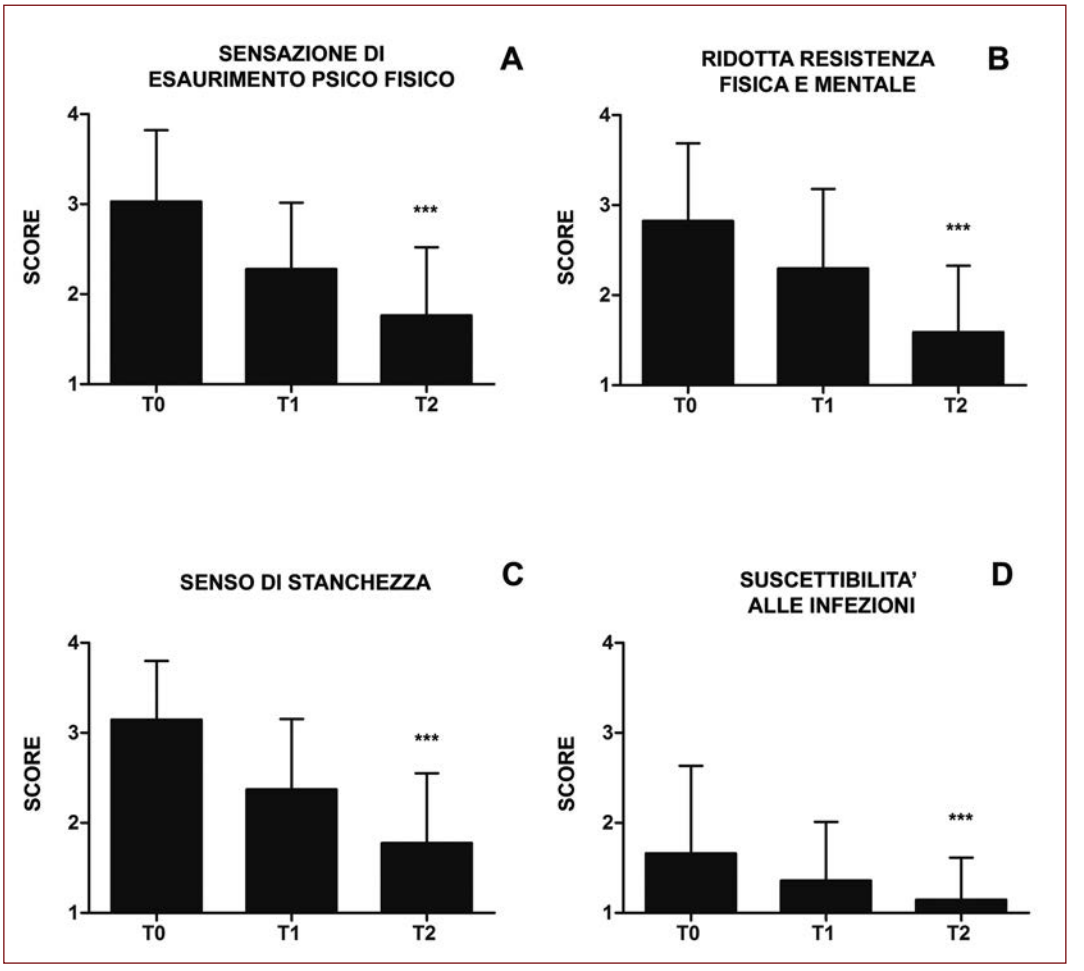


Figura 4: distribuzione grafica degli score relativi ai parametri sensazione di esaurimento psico-fisico (**A**); ridotta resistenza fisica e mentale (**B**); senso di stanchezza (**C**) e suscettibilità alle infezioni (**D**). Tutti i parametri registrano un significativo miglioramento in seguito ad assunzione di Tonicoguna e VIT Formula™.

-25.46% (cefalea) ad un massimo di **-43.77%** (episodi di ridotta resistenza fisica).

L'analisi statistica mostra come una riduzione apprezzabile della sintomatologia tipica della CFS avvenga già dopo le prime due settimane di trattamento con Tonicoguna e VIT Formula™.

Tonicoguna è un integratore a base di principi vegetali studiato per sostenere l'organismo nelle situazioni di debolezza, astenia, esaurimento psico-fisico, convalescenza e stress. I principi attivi di Tonicoguna agiscono sinergicamente ed in maniera complementare attraverso un'azione di stimolo sull'intero asse PNEI, alterato dallo stress cronico. L'azione di stimolazione ad ampio spettro di Tonicoguna è potenziata dalle singole azioni dei diversi estratti vegetali, ognuno con specifici tropismo organico ed azione (Tabelle 5-6).

Tra i componenti di Tonico Guna il succo di *Morinda Citrifolia* (Noni) rappresenta il 33% circa della formulazione ed è il più attivo nella riduzione dei fenomeni di alterazione delle funzioni mnemonico-cognitive proteggendo il cervello dai danni da stress ossidativo e dai fenomeni di riduzione della densità vascolare a livello del giro dentato dell'ippocampo causati dallo stress cronico (26-28).

VIT Formula™ è un integratore alimentare contenente un pool vitaminico completo (Vitamine A, C, D, E, H, PP e K**,** Vitamine del gruppo B e acido folico), minerali (Ferro, Calcio, Magnesio, Zinco, Manganese, Rame, Fluoro, Iodio e Selenio) ed oligoelementi (Metionina, Colina ed Inositolo) in quantità bilanciata per l'organismo e nella forma più biodisponibile; questi elementi sono vitali per l'ottimale funzionamento dell'organismo partecipando alla regolazione di numerose reazioni enzimatiche. La corretta attività dei sistemi enzimatici e di sintesi proteica è fondamentale per il ripristino dell'omeostasi in presenza di fattori di stress cronico.

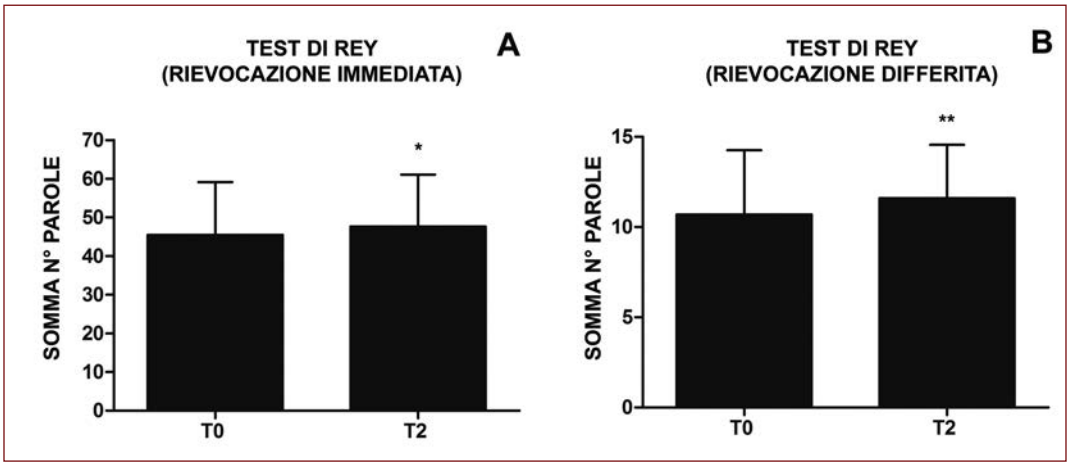


Figura 5: rappresentazione grafica dei risultati del test di Rey con rievocazione immediata (**A**) e differita (**B**): il trattamento con Tonicoguna e VIT Formula™ induce un miglioramento delle capacità mnemoniche valutate dal test.

Estratto vegetale	Tropismo organico principale	Azione
Morinda citrifolia (Noni)	Cellula	Anti-astenica, anti-stress, anti-ageing per stimolazione metabolica cellulare
Eleutherococcus senticosus	Ghiandole surrenali	Antistress, anti-ipnotica, anti-fatica, stimolazione del tono generale, aumento dell'efficienza mentale
Ginkgo biloba	Membrane cellulari, microcircolazione, ghiandole surrenali	Anti-ossidante, anti-ageing, attività adrenergica, aumento dell'efficienza mentale
Ginseng	Ipofisi anteriore	Riequilibrio ormonale, stimolazione surrenale, aumento dell'efficienza mentale
Ribes nigrum	Ghiandole surrenali e Sistema Immunitario	Anti-astenica, immunomodulante
Hypericum perforatum	Sistema Nervoso Centrale	Anti-depressiva per attività *I-MAO like*
Genziana lutea	Sistema Digerente	Stimolazione dell'appetito per azione riflessa sulle papille gustative con aumento delle secrezioni gastriche e salivari
Rosmarinus officinalis	Sistema Digerente, Ghiandole surrenali e Sistema Nervoso Centrale	Stimolazione nervino, potenziamento delle facoltà mnemonico-cognitive, attività anti-ageing
Melissa officinalis	Sistema Nervoso Centrale	Anti-depressiva

Tabella 5: quadro sinottico delle sostanze vegetali presenti in Tonico Guna e del rispettivo tropismo cellulare e d'organo.

Tonicoguna	VIT Formula™
Composizione: Maltodestrine, Noni (*Morinda citrifolia*) succo in polvere, Eleuterococco (*Eleutherococcus senticosus*) radice e.s. tit. 5% saponine, Aroma, Ribes nero (*Ribes nigrum*) foglie e.s., Rosmarino (*Rosmarinus officinalis*) foglie e.s., correttore di acidità: Acido citrico; Iperico (*Hypericum perforatum*) erba e fiori e.s. tit. 0,003% in ipericina (rapporto iperforine/ipericina non superiore a 7), Genziana (*Gentiana lutea*) radice e.s., *Ginkgo biloba* foglie e.s. tit. 24% ginkoflavonglucosidi 6% terpenlattoni, Ginseng (*Panax ginseng*) radice e.s. tit. 10% ginsenosidi, Melissa (*Melissa officinalis*) foglie e.s. tit. 2% acido rosmarinico, edulcorante: sucralosio.	Composizione: Colina bitartrato 150 mg, calcio carbonato 150 mg, inositolo 130 mg, magnesio ossido 75 mg, antiagglomerante: talco; saccarosio, aromi, L-metionina 60 mg, acido L-ascorbico (vitamina C) 50 mg; correttore di acidità: acido citrico; zinco citrato 15 mg, maltodestrine, ferro fumarato 4 mg, nicotinammide (vitamina PP) 4 mg, manganese carbonato 2 mg, DL-alfa-tocoferil acetato (vitamina E) 1.5 mg, calcio D-pantotenato (acido pantotenico) 2.1 mg, retinil acetato (vitamina A) 0.25 mg , edulcorante: sucralosio; rame citrato 0.5 mg, riboflavina (vitamina B2) 0.38 mg, colecalciferolo (vitamina D3) 2.5 mg, piridossina cloridrato (vitamina B6) 0.23 mg, fillochinone (vitamina K1) 35 µg, tiamina mononitrato (vitamina B1) 0.15 mg, cianocobalamina (vitamina B12) 0.25 µg, sodio fluoruro 0.09 mg, potassio ioduro 64 µg, sodio selenito 33µg, acido pteroil-monoglutammico (folato) 55 µg, D-biotina (vitamina H) 21 µg; edulcorante: sorbitolo (da mais).

Tabella 6: composizione dei due prodotti oggetto dello studio osservazionale multicentrico TONICOBSERV.

Conclusioni

I dati raccolti all'interno dello studio osservazionale TONICOBSERV dimostrano che l'utilizzo degli integratori alimentari Tonicoguna e VIT Formula™ fornisce un apporto di sostanze vegetali attive sul controllo della funzionalità dell'asse HPA e di vitamine, sali minerali ed oligoelementi indispensabili per ripristinare le funzioni enzimatiche e di sintesi proteica compromesse dall'alterazione dell'omeostasi PNEI. Questa attività si traduce in una riduzione significativa degli stati di malessere associati a Sindrome da Affaticamento Cronico ed in un miglioramento delle funzioni mnemonico-cognitive compromesse dal perdurare delle condizioni di stress.

Tonicoguna e VIT Formula™ si caratterizzano per alcuni aspetti peculiari quali completezza della formulazione, alta disponibilità e sinergia delle sostanze attive, rapidità di azione e capacità di mantenimento della stessa nel tempo. In particolare la presenza in Tonicoguna del succo di *Morinda Citrifolia* in quantità rilevante (33%) garantisce una efficace protezione del Sistema Nervoso Centrale dai danni ossidativi e vascolari causati dallo stress, condizione essenziale per il ripristino dell'omeostasi PNEI.

Queste caratteristiche fanno si che il trattamento con gli integratori alimentari Tonicoguna e VIT Formula™ si configuri come elemento qualificante nella cura degli stati di affaticamento cronico all'interno di una terapia combinata comprendente supporto psicologico, miglioramento dello stile di vita (dieta ed attività fisica) e tecniche di rilassamento.

Bibliografia

1. Selye H. The evolution of the stress concept. The American Scientist 1973:61, 692-699.
2. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents Nature 1936: 132-138.
3. Patterson SH, Hahn TP, Cornelius JM, Breuner CW. Natural selection and glucocorticoid physiology J Evol Biol. 2013 Dec 16.
4. Selye H, Fortier C. Adaptive reaction to stress. Psychosom Med. 1950 May-Jun;12(3):149-57.
5. Belda X, Rotllant D, Fuentes S, Delgado R, Nadal R, Armario A. Exposure to severe stressors causes long-lasting dysregulation of resting and stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.Ann N Y Acad Sci. 2008 Dec;1148:165-73.
6. Chan O, Inouye K, Riddell MC, Vranic M, Matthews SG. Diabetes and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. Minerva Endocrinol. 2003 Jun;28(2):87-102.
7. Hewig J, Schlotz W, Gerhards F, Breitenstein C, Lürken A, Naumann E. Associations of the cortisol awakening response (CAR) with cortical activation asymmetry during the course of an exam stress period. Psychoneuroendocrinology. 2008 Jan;33(1):83-91.
8. Al-Ayadhi LY. Neurohormonal changes in medical students during academic stress. Ann Saudi Med. 2005 Jan-Feb;25(1):36-40.
9. Dietz LJ, Stoyak S, Melhem N, Porta G, Matthews KA, Walker Payne M, Brent DA. Cortisol response to social stress in parentally bereaved youth. Biol Psychiatry. 2013 Feb 15;73(4):379-87.
10. Armario A, Daviu N, Muñoz-Abellán C, Rabasa C, Fuentes S, Belda X, Gagliano H, Nadal R. What can we know from pituitary-adrenal hormones about the nature and consequences of exposure to emotional stressors? Cell Mol Neurobiol. 2012 Jul;32(5):749-58.
11. Ader R. Psychoneuroimmunology IV edition vol. 1 e 2. Amsterdam: Academic Press, 2007.
12. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. Psychoneuroendocrinology. 2004 Jan;29(1):83-98.
13. Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. J Affect Disord. 2013 May 15;148(1):12-27.
14. Liberzon J, Abelson JL, King A, Liberzon I. Naturalistic stress and cortisol response to awakening: adaptation to seafaring. Psychoneuroendocrinology. 2008 Aug;33(7):1023-6.
15. Flandreau EI, Ressler KJ, Owens MJ, Nemeroff CB. Chronic overexpression of corticotropin-releasing factor from the central amygdala produces HPA axis hyperactivity and behavioral anxiety associated with gene-expression changes in the hippocampus and paraventricular nucleus of the hypothalamus. Psychoneuroendocrinology. 2012 Jan;37(1):27-38.
16. Rohleder N, Karl A. Role of endocrine and inflammatory alterations in comorbid somatic diseases of post-traumatic stress disorder. Minerva Endocrinol. 2006 Dec;31(4):273-88.
17. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. Lancet Oncol. 2004 Oct;5(10):617-25.
18. Seyle H. Stress and the general adaptation syndrome. Br Med J. 1950 Jun 17;1(4667):1383-92.
19. Selye H. The General-Adaptation-Syndrome Annual Review of Medicine 1951 Vol. 2: 327-342.
20. Mawdsley JE, Rampton DS. The role of psychological stress in inflammatory bowel disease. Neuroimmunomodulation. 2006;13(5-6):327-36.
21. Rod NH, Kristensen TS, Lange P, Prescott E, Diderichsen F. Perceived stress and risk of adult-onset asthma and other atopic disorders: a longitudinal cohort study. Allergy. 2012 Nov;67(11):1408-14.
22. Tsurugano S, Nakao M, Takeuchi T, Nomura K, Yano E. Job stress strengthens the link between metabolic risk factors and renal dysfunction in adult men. Tohoku J Exp Med. 2012;226(2):101-8.
23. Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome. J Clin Virol. 2006 Nov;37(3):139-50.
24. Ursini F, Succurro E, Grembiale A, Gagliardi DA, Arturi F. The HPA axis in the pathogenesis of chronic fatigue syndrome. Clin Ter. 2010;161(5):461-4.
25. Van Houdenhove B, Van Den Eede F, Luyten P. Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a 'crash' in the stress system? Med Hypotheses. 2009 Jun;72(6):701-5.
26. Kamiya K, Tanaka Y, Endang H, Umar M, Satake T. Chemical constituents of *Morinda Citrifolia* fruits inhibit copper-induced low-density lipoprotein oxidation. J Agric Food Chem 2004;52(19):5843–8.
27. Harada S, Hamabe W, Kamiya K, Satake T, Tokuyama S. Protective effect of *Morinda Citrifolia* on the ischemic neuronal damage. Yakugaku Zasshi 2009;129(2):203–7.
28. Muto J, Hosung L, Uwaya A, Isami F, Ohno M, Mikami T. Morinda citrifolia fruit reduces stress-induced impairment of cognitive function accompanied by vasculature improvement in mice. Physiol Behav. 2010 Sep 1;101(2):211-7.

Trattamento delle dislipidemie e della low-grade chronic inflammation vasale con Omega Formula™.

Studio osservazionale di coorte prospettico con controllo attivo.

Dyslipidemia and vasal low-grade chronic inflammation treatment with Omega Formula™.

Cohort observational prospectic clinical trial with active control.

Andrea Lozzi

Medico di Base. Specialista in Medicina Interna

Parole chiave

Fattori di rischio cardiovascolare;
Infiammazione cronica a bassa intensità;
Ipercolesterolemia;
Omocisteina;
Atorvastatina;
Riso Rosso Fermentato;
Vitamine B_6 Vitamina B_9;
Acidi grassi Omega.

Keywords

Cardiovascular risk factors;
Low-grade chronic inflammation;
Hypercolesterolemy;
Homocysteine;
Atorvastatin;
Red Yeast Rice;
Vitamin B_6, Vitamin B_9;
Omega fatty acids.

Riassunto

Nei paesi industrializzati le patologie a carico del Sistema cardiovascolare sono responsabili del 30-35% dei decessi rappresentando - così - la prima causa di morte per malattia; numerosi fattori di rischio e la presenza di uno stato infiammatorio cronico rappresentano il substrato per lo sviluppo delle cardiovasculopatie. L'ipercolesterolemia è ritenuto uno dei fattori più importanti e quindi un target terapeutico di primo piano per il quale si sono sviluppate numerose strategie terapeutiche basate principalmente sull'uso delle statine; questa consolidata terapia farmacologica può tuttavia presentare alcuni limiti di efficacia e di *compliance* da parte del paziente. Lo studio clinico OMEGASTAT è uno studio di tipo osservazionale di coorte prospettico con controllo attivo e ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia del trattamento sperimentale con Omega Formula™ vs il trattamento convenzionale con Atorvastatina.

Lo studio è stato condotto su 30 soggetti di età superiore ai 18 anni, arruolati secondo criteri definiti, divisi in due gruppi omogenei e trattati per 3 mesi consecutivi con Atorvastatina 10 mg/die (Gruppo controllo) o con Omega Formula™ 3 compresse/die (Gruppo sperimentale) e seguiti con valutazione dei parametri ematochimici e biofisici al termine del periodo di trattamento.

Al termine del trattamento, il risultato di riduzione del colesterolo totale ematico nel gruppo di soggetti trattati con il prodotto oggetto della sperimentazione è stato raggiunto (**-17.82%**). La valutazione del grado di efficacia del trattamento sperimentato consistente nell'assunzione di Omega Formula™ confrontato con il trattamento con Atorvastatina per un periodo complessivo di tre mesi ha dimostrato equivalenza tra i due trattamenti nella riduzione dell'iperlipidemia.

Abstract

Cardiovascular system pathologies are responsible for 30-35 % of deaths in industrialized countries making cardiovasculopathy the leading cause of disease-induced death. Many risk factors and the presence of a chronic inflammatory state represent the substrate for the development of the cardiovascular disease. Hypercholesterolemia is considered one of the most important risk factor and consequently a primary therapeutic target. Numerous therapeutic strategies, mainly based on the use of statins, have been developed for hypercholesterolemia management; unfortunately those established drug therapies may present limits of effectiveness and low compliance by the patients.

The OMEGASTAT clinical trial is a cohort observational prospective study with active control which aims to evaluate the effectiveness of the experimental treatment with Omega Formula™ compared to conventional treatment with Atorvastatin.

The study was conducted in Italy on 30 subjects aged over 18 years enrolled according to inclusion criteria, divided into two homogeneous groups and treated for 3 consecutive months with 3 tablets/die of Omega Formula ™ (experimental Group) or 10 mg/die of Atorvastatin (control Group) and followed up with evaluation of haematic and biophysical parameters at the end of the treatment period.

At the end of the treatment, the expected result of reduction of total cholesterol plasmatic levels in the Group of subjects treated with Omega Formula™has been reached (-17.82 %). The evaluation of the effectiveness of the treatment with Omega Formula ™ compared to treatment with Atorvastatin during a period of three months showed a substantial equivalence of the two treatments in reducing hyperlipidemia.

Introduzione

Patologie cardiovascolari: incidenza e principali fattori di rischio

Nei paesi industrializzati, e nello specifico in Italia, le patologie a carico del Sistema cardiovascolare (CAD - *Coronary Artery Disease;* CVD - *Cardio-Vascular Disease*) rappresentano la prima causa di morte con una quota del 30-35% sul totale dei decessi (dato ISTAT-Ministero Della Salute, 2009). Numerosi fattori di rischio intervengono nell'insorgenza delle cardiovasculopatie influenzandone in modo significativo l'esito; alcuni di essi sono al di fuori del controllo soggettivo (per esempio familiarità), altri sono strettamente legati allo stile di vita (dieta scorretta, fumo, abuso di alcool, ecc.). La contemporanea presenza di *Obesità*, *Diabete di tipo II*, *Ipertensione,* I*percolesterolemia* ed *Ipertrigliceridemia* si configura come *Sindrome Metabolica* e rappresenta un fattore di rischio multiplo (Tabella 1).

Stato infiammatorio cronico e patologia cardiovascolare

Un elemento comune a tutti i fattori di rischio ed alla Sindrome Metabolica nel suo complesso è la presenza di una "*low-grade chronic inflammation*", uno stato di infiammazione cronica di bassa intensità caratterizzato dall'assenza dei classici segni e sintomi dell'infiammazione ma con forte alterazione dell'omeostasi dei sistemi cellulari che controllano l'equilibrio tra risposta infiammatoria ed evento scatenante. Un esempio di questa perdita di omeostasi è rappresentato dall'alterazione dell'equilibrio tra proteina C-reattiva e bilirubina in presenza di sindrome metabolica: in condizioni fisiologiche la bilirubina circolante svolge un'importante azione antiinfiammatoria fungendo da scavenger per i radicali liberi, riducendo sia l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) sia l'espressione di proteine di adesione cellulare come ICAM-1 e VCAM-1. Nei casi di Sindrome Metabolica i livelli di bilirubina circolante sono inferiori rispetto alla norma e sono legati ad aumentati livelli di proteina C-reattiva, molecola proinfiammatoria, tradizionale marker della *low-grade chronic inflammation* (1). L'endotelio dei vasi sanguigni risente in modo particolare di questo squilibrio e l'alterazione della sua funzionalità, conseguente allo stato infiammatorio, comporta l'ossidazione delle lipoproteine, la proliferazione delle cellule muscolari lisce, l'alterazione della matrice extracellulare, l'accumulo di materiale lipidico, l'attivazione piastrinica e la formazione di trombi, tutti eventi che contribuiscono all'insorgenza dell'aterosclerosi e di patologie coronariche ostruttive (2).

Anche altre proteine sono coinvolte nei fenomeni infiammatori: di particolare importanza sono il fibrinogeno e l'omocisteina. Il fibrinogeno, in condizioni fisiologiche, prende parte ai meccanismi di coagulazione e forma ponti tra le piastrine legandosi alle proteine di membrana GpIIb/IIIa (3). Elevati valori di fibrinogeno circolante sono segnalati negli stati di infiammazione dell'endotelio vasale e sono legati alla deposizione del materiale lipidico nella placca ateromasica. L'omocisteina è anch'essa coinvolta nei fenomeni di formazione del coagulo e nell'omeostasi dell'endotelio vasale; il suo aumento oltre il valore plasmatico ottimale (circa 7

FATTORI INDIPENDENTI	FATTORI "LIFESTYLE"	"RISCHIO MULTIFATTORIALE"
Anamnesi familiare positiva: morte prematura di un parente di primo grado di sesso maschile e di età inferiore a 55 anni o di sesso femminile e di età inferiore a 65 anni	Tabagismo Alcoolismo Alimentazione scorretta	*Sindrome Metabolica*: contemporanea presenza dei seguenti fattori di rischio: • Obesità • Diabete di tipo II • Ipertensione • Ipercolesterolemia • Ipertrigliceridemia
Età: l'85% dei decessi per patologia cardiovascolare avviene sopra i 65 anni	Obesità	
Sesso: è più colpito il sesso maschile	Diabete di tipo II	
Appartenenza etnica	Ipertensione	

Tabella 1: quadro sinottico dei principali fattori di rischio per patologie cardiovascolari.

μmol/L) è considerato un fattore di rischio indipendente per patologie coronariche in quanto l'auto-ossidazione dell'omocisteina in eccesso è una delle principali fonti di stress ossidativo, e quindi di infiammazione, a livello dell'endotelio vasale (4; 5). La valutazione dei livelli circolanti di fibrinogeno ed omocisteina consente dunque di ampliare e migliorare la definizione del quadro di rischio cardiovascolare.

Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare

Tutti gli studi epidemiologici riguardanti il rischio cardiovascolare individuano nell'ipercolesterolemia un punto chiave dell'insorgenza dell'infiammazione cronica di bassa intensità e, di conseguenza, della patologia coronarica o cardiaca (CAD o CVD).

Per ipercolesterolemia si intende una condizione patologica caratterizzata da livelli elevati di trigliceridi e colesterolo LDL associati a ridotti livelli di colesterolo HDL. Essa si verifica come conseguenza di numerosi fattori biologici e comportamentali che portano ad un'alterazione delle concentrazioni delle diverse lipoproteine plasmatiche. Secondo numerosi studi condotti su vasta scala, la mortalità per patologia cardiovascolare aumenta consensualmente all'incremento dei livelli di colesterolo circolante: per esempio, rispetto ad individui non ipercolesterolemici, in soggetti con valori di colesterolemia totale di 220 mg/dL il tasso di mortalità per CAD a 6 anni *raddoppia;* la contemporanea presenza di 2 o più fattori di rischio *triplica* questo tasso mentre la presenza di CAD conclamata *quintuplica* il rate.

Il NHLBI (*National Heart, Lungs and Blood Institute*) – *Dipartimento del National Institutes of Health* – ha standardizzato, all'interno del programma NCEP (*National Cholesterol Education Program)* lanciato nel 1985, e aggiornato nel 2004 con il protocollo ATP III, alcuni parametri specificando i livelli di colesterolo LDL da considerarsi massimali in funzione delle diverse tipologie di paziente: nei diabetici, per esempio, considerati ad alto rischio cardiovascolare, il livello di LDL massimo è fissato in 100 mg/dL; nei soggetti a rischio medio il tetto è di 130 mg/dL, mentre per i pazienti considerati a basso rischio si sale fino a 160 mg/dL (Tabella 2). L'approfondimento dello studio delle dinamiche che mettono in relazione i livelli di colesterolemia con il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari acute e croniche ha dimostrato come il solo abbassamento/mantenimento dei valori di LDL circolante ai livelli suindicati non rappresenti più l'unico "target terapeutico". Se elevati livelli di LDL costituiscono un fattore di rischio, al contrario un aumento di HDL consente il trasporto inverso del colesterolo, cioè dai tessuti periferici al fegato, dove può essere eliminato grazie alla sua componente apoproteica rappresentata da apo AI e apo AII.

Il raggiungimento di valori di HDL circolanti superiori a 35 mg/dL, consensuale all'abbassamento delle LDL, rappresenta dunque un endpoint primario il cui raggiungimento consente di gestire il rapporto LDL/HDL circolanti (6; 7).

L'azione sullo stile di vita e sulla dieta rappresenta, ovviamente, il primo e più importante approccio per la

Categorie di rischio	Definizione	Livello di colesterolo LDL	
		Inizio del trattamento	Obiettivo del trattamento
Basso	Assenza di CAD o altra malattia aterosclerotica e fattori di rischio < 2	≥ 190 mg/dL	< 160 mg/dL
Medio	Assenza di CAD o altra malattia aterosclerotica e fattori di rischio ≥ 2	≥ 160 mg/dL	< 130 mg/dL
Alto	CAD manifesta o altra malattia aterosclerotica	≥ 130 mg/dL	≤ 100 mg/dL

Tabella 2: tabella riassuntiva dei valori di LDL ritenuti accettabili in relazione all'appartenenza a una determinata fascia di rischio.

prevenzione e la cura degli stati di ipercolesterolemia considerati borderline rispetto ai valori tabulati come rischiosi (8-10) ma al di sopra di questi valori limite la regolazione dell'alimentazione e dello stile di vita risultano necessari ma non più sufficienti: il paziente deve essere sottoposto a trattamento farmacologico.

Terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia: limiti ed alternative

La prima opzione terapeutica, ad oggi, è rappresentata dall'uso delle statine (inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, enzima chiave della biosintesi del colesterolo), molecole che hanno rivoluzionato la gestione farmacologica dell'ipercolesterolemia a partire dagli anni '80 del secolo scorso ed hanno dimostrato di ridurre significativamente sia la morbidità che la mortalità per cardiopatia coronarica. Oltre all'azione di riduzione del colesterolo LDL, le statine, infatti, lavorano anche sull'innalzamento dei valori del colesterolo HDL e sulla riduzione dei trigliceridi (11; 12).

L'Atorvastatina risulta essere una delle statine più prescritte per il trattamento dell'ipercolesterolemia e svolge la sua azione, in aggiunta ad una dieta ipolipidica, riducendo i livelli di colesterolo totale, di LDL, di apolipoproteina B e di trigliceridi (13-16).

L'uso delle statine può incontrare però due importanti ostacoli: l'intolleranza del paziente al principio attivo e l'insorgenza di effetti collaterali tra cui il più rilevante è la *miopatia*. La miopatia comprende i fenomeni di mialgia e rabdomiolisi (più rara e grave) i quali sono considerati gli eventi avversi tipici della terapia con statine (causa prima del ritiro dal commercio della Cerivastatina nel 2001) (17; 18).

Molto forte è la spinta verso le terapie complementari e/o alternative per il trattamento di forme "borderline" di iperlipidemia. Una delle opzioni più studiate è l'utilizzo del lievito di riso rosso (riso rosso fermentato, noto anche come *Koji rosso* o *Hong Qu*), un integratore molto utilizzato in Asia ed ottenuto coltivando il lievito *Monascus purpureus* sul riso. Da secoli viene utilizzato in Cina per la produzione del *vino di riso*, come spezia e come colorante alimentare; molto conosciuta e sfruttata è la sua capacità di "promuovere la digestione e la circolazione" (19; 20).

Il primo uso documentato del riso rosso fermentato in Cina risale alla dinastia Tang (800 DC) mentre medici olandesi segnalarono il suo utilizzo nelle popolazioni dell'isola di Java nel 1884 (19). Il ceppo di lievito *Monascus purpureus*, così chiamato per il suo colore viola, è stato isolato nel 1895 (19). Negli ultimi anni si registra

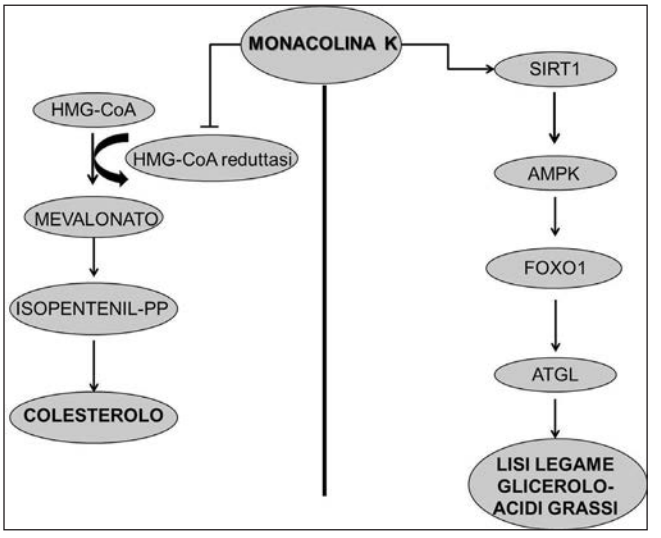


Figura 1: Rappresentazione schematica della duplice via d'azione della Monacolina K. All'inibizione della HMG-CoA reduttasi si unisce anche la stimolazione della lisi del legame glicerolo-acidi grassi *via* SIRT1-AMPK-FOXO1-ATGL.

un aumento dell'interesse scientifico verso di esso con conseguente pubblicazione di numerosa letteratura riguardante studi volti alla valutazione del suo utilizzo e della sua efficacia e sicurezza nel trattamento dell'ipercolesterolemia (21; 22).

Il riso rosso fermentato contiene *monacoline* (tra cui la monacolina K, sostanza naturale del tutto identica alla lovastatina); rispetto ad una normale statina le monacoline hanno un meccanismo d'azione bivalente: oltre all'azione inibitoria nei confronti di HMG-CoA reduttasi si ha anche l'attivazione del pathway cellulare che coinvolge i fattori SIRT1/AMPK/FOXO1 (Figura 1) che porta all'inibizione delle reazioni anaboliche dei lipidi, favorendo la riduzione dei livelli di questi ultimi.

Il riso rosso fermentato ha anche la capacità di ridurre in modo significativo l'omocisteina circolante bloccando la formazione di radicali liberi, attivare l'Nf-kB e la conseguente cascata pro-infiammatoria e ridurre l'espressione di proteine di adesione cellulare (VCAM1) coinvolte nei fenomeni trombotici (21; 22).

Omeostasi del pool lipidico e dei vasi: lo studio OMEGASTAT

L'azione combinata di abbassamento dei livelli di LDL, di bilanciamento del rapporto LDL/HDL e di riduzione degli agenti pro-infiammatori a livello dell'endotelio vasale può rappresentare una strategia terapeutica attuabile nell'ottica del ripristino sia dell'omeostasi del metabolismo dei lipidi sia del trofismo della parete vasale, cardini fondamentali nell'onset delle patologie car-

Parametri ematochimici	Parametri biofisici
Endpoint primario: • Colesterolemia totale *Endpoints secondari:* • Rapporto delle concentrazioni ematiche di colesterolo LDL/HDL • Trigliceridemia • Omocisteinemia • Glicemia • Fibrinogenemia	*Endpoints aggiuntivi:* • Pressione arteriosa (PAO) • Riduzione peso corporeo • Riduzione circonferenza addominale • Body Mass Index (BMI)

Tabella 3: rappresentazione schematica dei parametri analizzati all'intyerno dello studio Omegastat.

diovascolari e legati tra loro da un continuo cross-talk.
In quest'ottica si inserisce il razionale dello studio OMEGASTAT: la valutazione del grado di efficacia del trattamento dell'iperlipidemia tramite assunzione dell'integratore alimentare Omega Formula™ (Guna S.p.A., Milano - Italia) a base di riso rosso fermentato, semi del frutto di Baobab (Gen. *Adansonia digitata)*, vitamina B6 ed Acido Folico. La valutazione dell'efficacia di Omega Formula™ è stata testata utilizzando come controllo positivo il trattamento dell'iperlipidemia con Atorvastatina, statina tra le più prescritte in terapia farmacologica e valutando come endpoint primario la colesterolemia e introducendo tra gli endpoints secondari la fibrinogenemia e l'omocisteinemia.

Materiali e metodi

Scopo dello studio

Lo scopo dello studio OMEGASTAT è di valutare gli outcomes clinici di un gruppo di pazienti affetti da ipercolesterolemia in trattamento con Omega Formula™ versus un gruppo di pazienti affetti dalla stessa patologia trattati con terapia farmacologica (Atorvastatina 10 mg/die) in un periodo di tre mesi.
I risultati attesi prevedono la riduzione del colesterolo totale ematico (outcome primario) compresa tra 15-20% rispetto ai valori basali, in un periodo di 3 mesi, nel gruppo di soggetti trattati con Omega Formula™. Sono stati valutati inoltre i parametri riportati in Tabella 3 (outcomes secondari).

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Risultano **eligibili** i soggetti di genere maschile e femminile che rispettino i seguenti criteri: Soggetti adulti ambulatoriali affetti da ipercolesterolemia, con le seguenti caratteristiche: • Età >20 anni • In prevenzione primaria: soggetti con valori di colesterolo totale <= 280 mg/dl • soggetti che aderiscano ad un regime dietetico ipolipidico durante il periodo di indagine • Pazienti in grado di aderire alle procedure dello studio • Pazienti in grado di comprendere e firmare il consenso informato e di consentire il trattamento dei dati personali.	Risultano **non eligibili** i soggetti di genere maschile e femminile che presentino le seguenti caratteristiche: • Insufficienza epatica o renale • Soggetti positivi in anamnesi per accidenti cardiovascolari • Gravidanza • Neoplasia in atto • Infezioni virali gravi (HIV-HCV, ecc) • Soggetti potenzialmente allergici ai componenti di Omega Formula

Tabella 4: sommario dei parametri costituenti il criterio di inclusione/esclusione dello studio Omegastat.

Disegno dello studio

Lo studio, di tipo osservazionale di coorte prospettico con controllo attivo, è stato condotto tra Marzo e Settembre 2013 ed ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia del trattamento sperimentale rispetto al trattamento convenzionale. Si è previsto per questo trial clinico l'arruolamento di 30 soggetti (in regime di medicina di famiglia; ASL Lodi Distretto Codogno) rispondenti ai criteri di inclusione e di esclusione (Tabella 4) che abbiano firmato il consenso informato nel periodo di arruolamento concordato di 3 mesi. Il protocollo sperimentale ha compreso la valutazione dell'aderenza alla posologia e della sicurezza del preparato sperimentale, attraverso il monitoraggio di eventuali eventi avversi (AE).

Sono stati arruolati due gruppi di soggetti:

- **Gruppo Sperimentale (GS)**, costituito da 15 soggetti, ha ricevuto il prodotto in sperimentazione, l'integratore alimentare denominato **Omega Formula™ alla posologia di 3 compresse/die per un periodo di 3 mesi consecutivi.**
- **Controllo Attivo (CA)**, numericamente equivalente al Gruppo Sperimentale, ha ricevuto il trattamento convenzionalmente utilizzato per la patologia in studio ed in particolare con la molecola attualmente più prescritta per il trattamento dell'ipercolesterolemia **(Atorvastatina 10 mg/die) per lo stesso periodo di tempo.**

L'arruolamento è avvenuto in tre fasi: un primo screening per la selezione dei pazienti in base ai criteri protocollari. Solo i soggetti che hanno firmato il consenso informato sono stati inclusi nello studio. Nel corso della prima visita (T0 Basale) i soggetti inclusi nello studio sono stati assegnati ai Gruppi GS e CA. Dopo i tre mesi di trattamento terapeutico previsto, alla seconda visita (T3 Mesi) sono stati valutati gli endpoints. Il medico sperimentatore ha seguito per tutto il periodo di assunzione terapeutica i soggetti inclusi nel trial al fine di valutare la *safety*, attraverso il monitoraggio di eventuali eventi avversi (AE). Tutti i pazienti inclusi nello studio hanno seguito la medesima dieta ipolipidica.

Trattamenti:

Il prodotto in sperimentazione è un integratore alimentare in commercio denominato Omega Formula™ (GUNA S.p.a., Milano - Italia) compresse masticabili contenenti seme micronizzato di *Adansonia digitata* L. (quantitativo di acidi grassi insaturi per compressa: Omega 3=1,8 mg; Omega 6=29,8 mg; Omega 9=28,7 mg; inoltre: polifenoli=0,5 mg e steroli liberi=1,7 mg),

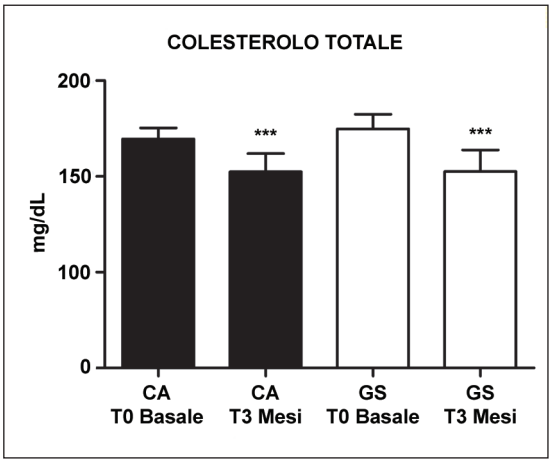


Figura 2: Il trattamento con Omega Formula™ porta al raggiungimento dell'endpoint primario dello studio OMEGASTAT. Nel Gruppo GS la colesterolemia totale si riduce in media del 17.82% con $p < 0.0001$). Nel Gruppo controllo CA i livelli di colesterolemia totale si riducono in media del 14.25%. con analoga significatività statistica.

Riso rosso fermentato (*Monascus purpureus*) titolato all'1,5% in monacolina K, Piridossina cloridrato (Vit B6), Ac. pteroil-monoglutammico, Cacao amaro in polvere e maltodestrine.

Il prodotto è stato somministrato *per os* alla posologia di 1 compressa x 3/die ai pasti principali per tre mesi consecutivi.

Il farmaco di riferimento appartiene alla classe farmaceutica *sostanze modificanti dei lipidi, inibitori della HMG-coA riduttasi*. Si tratta dell'Atorvastatina calcio triidrato con posologia di 10 mg/die in unica dose decisa dal medico sperimentatore in accordo con le correnti linee guida (*The New NCEP Guidelines and Current Patterns of Statin Prescribing. Volume XI, Issue 5*) per 3 mesi consecutivi. L'Atorvastatina è indicata in aggiunta ad un regime dietetico controllato per ridurre elevati livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL, apolipoproteina B e trigliceridi quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

Risultati

Analisi dell'endpoint primario

Colesterolemia totale

L'endpoint primario dello studio è stato la valutazione dei livelli di colesterolo totale a tre mesi dall'inizio del trattamento con Atorvastatina (gruppo CA) o Omega Formula™ (gruppo GS).

- I livelli di colesterolo totale nel Gruppo GS si riduce in media del **17.82%** passando da un valore medio al T0 Basale pari a 249.53 mg/dL (SD ± 15.45) ad uno al T3 Mesi di 205.07 (SD: ± 22.67). La differenza risulta essere statisticamente significativa (test t di Student per dati appaiati: $p < 0.0001$)
- Nel Gruppo controllo CA i livelli di colesterolo totale si riducono in media del **14.25%** passando da un valore medio al T0 Basale pari a 239.00 mg/dL (SD±11.59 mg/dL) ad uno al T3 Mesi di 204.93 (SD±18.89 mg/dL). La differenza risulta essere parimenti significativa (Figura 2).

Il comportamento dei due trattamenti, tra basale e termine dello studio è sovrapponibile. L'analisi della covarianza (ANCOVA) mostra che la differenza tra i due gruppi non è significativa (p=0.296). Omega Formula™ si dimostra egualmente efficace nel ridurre la colesterolemia totale se confrontato con Atorvastatina.

Analisi degli endpoints secondari

LDL/HDL

Il rapporto LDL/HDL è un parametro significativo per la valutazione del rischio cardiovascolare ed è stato valutato in entrambi i Gruppi CA e GS.

- Il rapporto LDL/HDL nei soggetti inseriti nel Gruppo GS si riduce in modo statisticamente significativo (test di Wilcoxon per dati appaiati: p=0.0012) con un valore medio di riduzione pari al **28.41%** (LDL/HDL T0 Basale=2.734, SD±1.04; LDL/HDL T3 Mesi=1.957, SD±0.71).
- Nel Gruppo CA si registra una diminuzione del rapporto meno marcata ma comunque significativa (riduzione media del **27.22%**; LDL/HDL T0 Basale=3.42, SD±1.05; LDL/HDL T3 Mesi=2.49, SD±0.75).

Al basale, il rapporto LDL/HDL è difforme nei due Gruppi (test U di Mann-Whitney: p=0.1776); mentre al termine del trattamento risulta significativamente minore nel Gruppo GS (test U di Mann-Whitney: p=0.0327) (Figura 3A). Questo risultato indica una maggiore capacità di Omega Formula™ di ridurre il rapporto LDL/HDL rispetto alla Atorvastatina.

Trigliceridemia

- I trigliceridi (TG) al basale e a fine terapia nei soggetti del Gruppo GS rimangono stazionari (test t di Student per dati appaiati: p=0.1820) con valori rispettivamente al T0 Basale=140.73 mg/dL (SD±41.33 mg/dL) e al T3 Mesi=131.6 mg/dL (SD±38.08 mg/dL) (**-6.48%**).
- Il trattamento con Atorvastatina del Gruppo CA mostra invece una riduzione dei TG significativamente positiva (p=0.0303) con valori rispettivamente al T0 Basale=153.60 mg/dL (SD±40.91 mg/dL) e al T3 Mesi=124.667 mg/dL (SD±43.71 mg/dL) (**-18.83%**) (Figura 3B).

Il comportamento dei due trattamenti tra basale e termine dello studio non è sovrapponibile (p=0.0303) indicando una migliore efficienza del trattamento con Atorvastatina nel management dei trigliceridi.

Omocisteinemia

L'omocisteina è stata valutata in quanto importante marker del rischio cardiovascolare associato all'alterazione della funzionalità dell'endotelio vasale; il suo valore ottimale è di circa 7 µmol/L.

- L'omocisteina nei soggetti trattati all'interno del Gruppo GS si riduce in modo statisticamente significativo (test t di Student per dati appaiati: p=0.0001) registrando una diminuzione media del **20.17%** (T0 Basale=11.33 µmol/L, SD±1.59 µmol/L; T3 Mesi=9.05 µmol/L, SD±1.24 µmol/L).
- Nel gruppo CA si registrano invece valori non dissimili tra l'inizio e la fine del trattamento: il valore medio si attesta sia al T0 Basale che al T3 Mesi a 12.40 µmol/L (Figura 3C)

Il comportamento dei due trattamenti, tra basale e termine dello studio non è sovrapponibile: infatti la riduzione dei livelli di omocisteina è significativamente più alta nel Gruppo GS (p<0.0001). Omega Formula™ si dimostra in grado di influenzare in modo significativo i livelli di omocisteina circolante. Infatti al T0 Basale i valori dell'omocisteinemia sono sovrapponibili (test t di Student: p=0.1674), mentre al termine del trattamento risultano significativamente minori nel Gruppo GS (test di Welch: p=0.0001).

Glicemia

I livelli di glucosio plasmatico, nei soggetti assegnati al Gruppo GS, si riduce senza raggiungere la significatività statistica (test t di Student per dati appaiati: p=0.0504; T0 Basale = 107.13 mg/dL, SD±15.53 mg/dL; T3 Mesi = 101.53 mg/dL, SD ± 16.13 mg/dL). Anche nel Gruppo CA non si rilevano variazioni significative (T0 Basale= 101.93 mg/dL, SD±14.25 mg/dL; T3 Mesi= 96.53 mg/dL, SD±10.62 mg/dL) (Figura 3D). Il comportamento dei due trattamenti nel range temporale tra basale e termine dello studio è sovrapponibile: la variazione del valore della glicemia non varia in modo significativo nei due Gruppi (p=0.7723). Confrontando i valori

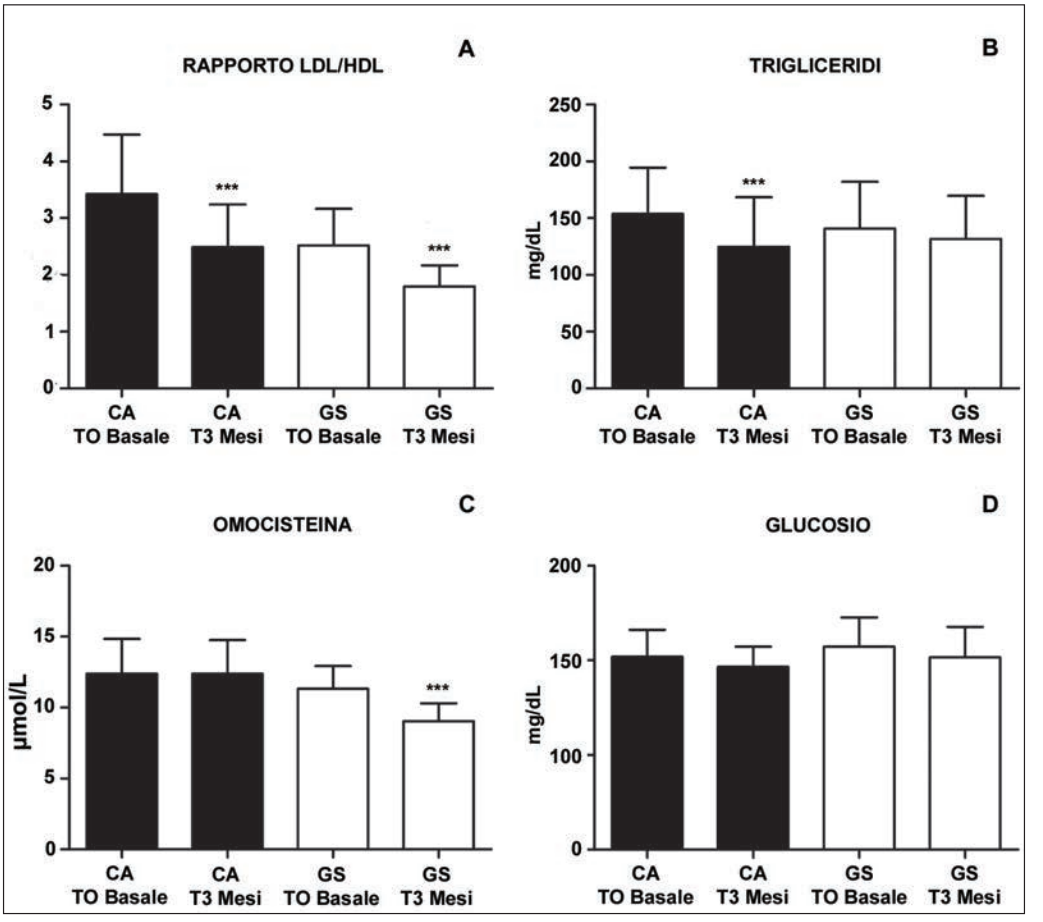


Figura 3: l'insieme dei dati sugli endpoint secondari mostra un quadro di sostanziale equivalenza tra il trattamento con Atorvastatina e con Omega Formula™. I parametri rapporto LDL/HDL (-28.41%) ed omocisteina circolante (-20.17%) mostrano come Omega Formula™ sia efficace nella modulazione di questi valori. Il trattamento con Atorvastatina si dimostra vantaggioso nel management dei livelli di trigliceridi ematici (-18.83%) mentre la glicemia non risulta essere influenzata dai trattamenti proposti.

al basale ed al termine del trattamento essi rimangono statisticamente equivalenti nei due Gruppi (test t di Student: p=0.3477 e p=0.3247, rispettivamente). La glicemia non è influenzata in modo significativo sia dal trattamento con Atorvastatina sia da quello con Omega Formula™.

Fibrinogenemia

Il fibrinogeno circolante rappresenta un altro marker per la predizione dell'evento trombotico e della deposizione della placca ateromasica. Nei pazienti che hanno partecipato allo studio OMEGASTAT i livelli basali di fibrinogenemia risultano essere all'interno del range fisiologico (200-400 mg/dL); detti livelli quindi non rappresentano, in questo studio, un parametro predittivo.

Analisi degli endpoints aggiuntivi

Gli endpoints aggiuntivi valutati nello studio OMEGASTAT sono stati: pressione arteriosa sistolica (PAS); pressione arteriosa diastolica (PAD); peso corporeo; circonferenza addominale; *Body Mass Index* (BMI). le variazioni tra i valori basali e quelli registrati al termine dei tre mesi di terapia, sia all'interno dei singoli Gruppi CA e GS che nel confronto tra i Gruppi, sono risultate marginali e senza indicazione di una significativa azione dal punto di vista biologico sia di Atorvastatina sia di Omega Formula™.

Eventi avversi e *safety* del trattamento

Durante lo svolgimento dello studio non sono state raccolte segnalazioni di eventi avversi da parte dei soggetti partecipanti.

Discussione

Lo scopo dello studio OMEGASTAT è stato quello di confrontare un esteso pannello di outcomes clinici di

un Gruppo di pazienti affetti da ipercolesterolemia in trattamento con Omega Formula™ (3 compresse/die) con un Gruppo di pazienti affetti dalla stessa patologia sottoposti a terapia convenzionale con statine (Atorvastatina 10 mg/die) per un periodo della durata di tre mesi.

I risultati presentati evidenziano come l'assunzione dell'integratore alimentare Omega Formula™ permetta di ottenere risultati sovrapponibili a quelli osservabili con la terapia farmacologica considerata. L'outcome primario, la riduzione della colesterolemia totale, è stato pienamente raggiunto segnando un valore medio pari a **-17,82%**, in linea (statisticamente equivalente) con quello raggiunto con la terapia farmacologica (**-14.25%**) durante il periodo di monitoraggio dei pazienti (3 mesi) (Figura 2)

La valutazione degli outcomes secondari nell'arco temporale ha fatto registrare una maggiore efficacia del trattamento con Omega Formula™ nel management del rapporto **LDL/HDL** (**-28.41%** *vs* 27.22%; p=0.0327) e, per converso, una maggior potenza dell'Atorvastatina nella riduzione del livello di trigliceridi (TG) circolanti (-18.83% *vs* -6.48%; p=0.0303) (Figure 3A; 3B).

In sintesi, l'analisi di questi parametri descrive un quadro di sostanziale equivalenza tra l'integratore alimentare Omega Formula™ ed il farmaco Atorvastatina nel miglioramento del quadro di dislipidemia.

L'Atorvastatina, al dosaggio di 10 mg/die scelto per questo studio, non mostra effetti significativi sui parametri infiammatori ematici valutati: non svolge quindi un'azione diretta sulla *low-grade chronic inflammation* (l'unica azione è di tipo indiretto, *via* miglioramento del quadro lipidico) (23; 24). Questo aspetto rappresenta un potenziale limite della terapia farmacologica presa in esame nello studio in quanto il pool di lipoproteine circolanti ed il Sistema vasale sono un Sistema interconnesso la cui omeostasi generale deve rappresentare il target di un efficace trattamento volto a ridurre i fattori di rischio cardiovascolare.

Considerando i risultati ottenuti sotto questo punto di vista, l'utilizzo di Omega Formula™ può trovare un punto di forza nella sua natura di integratore alimentare: **la sua composizione differenziata con spiccata funzionalità sinergica, permette di agire contemporaneamente sul bilancio lipidico e sulla riduzione della *low-grade chronic inflammation*.**

Il fitocomplesso del riso rosso fermentato contiene un pool di monacoline, tra cui la K (10 mg/die), tale da far si che esso risulti ben tollerato mantenendo un'efficacia paragonabile a quella di una statina (25). Il seme del frutto di baobab apporta una notevole quantità di acidi grassi omega-3,-6 e -9 e di fitosteroli mantenuti immodificati ed altamente biodisponibili grazie al processo di micronizzazione: essi concorrono alla gestione del rapporto LDL/HDL ed apportano un deciso contributo alla riduzione dei radicali liberi (ROS) generati dallo stress ossidativo, caratteristico dello stato infiammatorio cronico a livello dell'endotelio vasale (26; 27). La vitamina B6 presente in Omega Formula™ svolge una funzione importante nel mantenimento dei livelli fisiologici di omocisteina e di proteina C-reattiva (28; 29) come dimostra il dato sulla omocisteinemia (-20.17%; p=0.0001) (Figura 3C). L'acido folico è anch'esso fondamentale per la riduzione dell'omocisteina circolante con conseguente miglioramento dell'omeostasi vascolare (30). L'acido folico favorisce la riduzione della produzione di radicali liberi ossigenati causata dallo stress ossidativo conseguente all'auto-ossidazione dell'omocisteina stessa. L'abbassamento dei livelli di omocisteina plasmatica porta alla riduzione dell'espressione delle molecole di adesione cellulare ICAM-1 e VCAM-1 coinvolte nei meccanismi di formazione della placca ateromasica (30).

Conclusioni

I dati raccolti all'interno dello studio osservazionale OMEGASTAT dimostrano che l'utilizzo dell'integratore alimentare Omega Formula™ garantisce l'ottimale apporto di sostanze naturali attive sul controllo della dislipidemia e sulla concomitante infiammazione cronica di bassa intensità.

Suggestiva appare anche la possibilità di utilizzo di Omega Formula™ nel trattamento combinato della Sindrome Metabolica grazie alla riduzione dei valori di colesterolo totale, al miglioramento del rapporto LDL/HDL, alla riduzione dei valori di omocisteinemia e conseguenti livelli di *low-grade chronic inflammation* e di un'apprezzabile (seppur non statisticamente significativa) riduzione dei valori di obesità.

Omega Formula™ può essere vantaggiosamente utilizzato come alternativa al trattamento farmacologico delle iperlipidemie borderline e rappresenta un ideale complemento alla dieta all'interno di una strategia preventiva volta a proteggere il Sistema cardiovascolare, riducendo il ricorso all'inserimento del paziente in regime terapeutico farmacologico.

Bibliografia

1. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman MJ, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density

lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(10):4963-71.
2. Rizvi AA. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts. Am J Med Sci 2009; 338(4):310-8.
3. Gosk-Bierska I, Adamiec R, Szuba A. Platelets' glycoproteins and their ligands in patients with intermittent claudication. Int Angiol 2003; 22(2):164-71.
4. Mierzecki A, Bukowska H, Kłoda K, Chełstowski K, Górny I, Naruszewicz M. Homocysteine and metabolic risk factors in individuals with family history of premature ischemic stroke. Pol Arch Med Wewn 2013; 123(6):282-8.
5. Rundek T, Blanton SH, Bartels S, Dong C, Raval A, Demmer RT, et al. Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness. Stroke. 2013; 44(8):2101-8.
6. Fernandez ML, Webb D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. J Am Coll Nutr 2008; 27(1):1-5.
7. Barona J, Fernandez ML. Dietary cholesterol affects plasma lipid levels, the intravascular processing of lipoproteins and reverse cholesterol transport without increasing the risk for heart disease. Nutrients 2012; 4(8):1015-25.
8. Rees K, Dyakova M, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. Cochrane Database Syst Rev 2013; 28:3.
9. Giannini C, Diesse L, D'Adamo E, Chiavaroli V, de Giorgis T, Di Iorio C, et al. Influence of the Mediterranean diet on carotid intima-media thickness in hypercholesterolaemic children: A 12-month intervention study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013; 25. [Epub ahead of print]
10. Sánchez-Muniz FJ. Dietary fibre and cardiovascular health. Nutr Hosp 2012; 27(1):31-45.
11. Salakhutdinov NF, Rogoza LN, Tolstikov GA. Hypercholesterolemia: chemical aspect of approach. Curr Med Chem 2011; 18(26):4076-105.
12. Tiwari R, Pathak K. Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches. J Pharm Pharmacol 2011; 63(8):983-98.
13. Yee HS, Fong NT. Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias. Ann Pharmacother 1998; 32(10):1030-43.
14. Malinowski JM. Atorvastatin: a hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor. Am J Health Syst Pharm 1998; 55(21):2253-67.
15. Recto CS 2nd, Acosta S, Dobs A. Comparison of the efficacy and tolerability of simvastatin and atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia. Clin Cardiol 2000; 23(9):682-8.
16. Lario FC, Miname MH, Tsutsui JM, Santos RD, Kowatsch I, Sbano JC, et al. Atorvastatin treatment improves myocardial and peripheral blood flow in familial hypercholesterolemia subjects without evidence of coronary atherosclerosis. Echocardiography 2013; 30(1):64-71.
17. Lucas RA, Weathersby BB, Rocco VK, Pepper JM, Butler KL. Rhabdomyolysis associated with cerivastatin: six cases within 3 months at one hospital. Pharmacotherapy 2002; 22(6):771-4.
18. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002; 346(7):539-40.
19. Gordon RY, Becker DJ. The role of red yeast rice for the physician. Curr Atheroscler Rep 2011; 13(1):73-80.
20. Platt R. Current concepts in optimum nutrition for cardiovascular disease. Prev Cardiol 2000; 3(2):83-87.
21. Lin CP, Chen YH, Chen JW, Leu HB, Liu TZ, Liu PL, et al. Cholestin (Monascus purpureus rice) inhibits homocysteine-induced reactive oxygen species generation, nuclear factor-kappaB activation, and vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells. J Biomed Sci 2008; 15(2):183-96.
22. Huang CH, Shiu SM, Wu MT, Chen WL, Wang SG, Lee HM. Monacolin K affects lipid metabolism through SIRT1/AMPK pathway in HepG2 cells. Arch Pharm Res 2013 May 9.
23. Bolaman Z, Kadikoylu G, Ozgel N, Yenisey C. Effects of atorvastatin on coagulation parameters and homocysteine in patients with primary hypercholesterolemia. J Natl Med Assoc 2006; 98(8):1273-7.
24. Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Bolaman Z. Hemostatic effects of atorvastatin versus simvastatin. Ann Pharmacother 2003; 37(4):478-84.
25. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. Ann Intern Med 2009; 16;150(12):830-9.
26. Bakker GC, van Erk MJ, Pellis L, Wopereis S, Rubingh CM, Cnubben NH, et al. An antiinflammatory dietary mix modulates inflammation and oxidative and metabolic stress in overweight men: a nutrigenomics approach. Am J Clin Nutr 2010; 91(4):1044-59.
27. Robinson LE, Mazurak VC. N-3 polyunsaturated fatty acids: relationship to inflammation in healthy adults and adults exhibiting features of metabolic syndrome. Lipids 2013; 48(4):319-32.
28. Friso S, Jacques PF, Wilson PW, Rosenberg IH, Selhub J. Low circulating vitamin B(6) is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. Circulation 2001; 103(23):2788-91.
29. Folsom AR, Desvarieux M, Nieto FJ, Boland LL, Ballantyne CM, Chambless LE. B vitamin status and inflammatory markers. Atherosclerosis 2003; 169(1):169-74.
30. Seo H, Oh H, Park H, Park M, Jang Y, Lee M. Contribution of dietary intakes of antioxidants to homocysteine-induced low density lipoprotein (LDL) oxidation in atherosclerotic patients. Yonsei Med J 2010; 51(4):526-33.

Corresponding Author/Autore di Contatto:

Dr. Andrea Lozzi
Via S. Francesca Cabrini, 10
26845 Codogno (LO), Italy
Tel:037736263
E mail: lozziandrea@alice.it

Sostanze di origine vegetale che inducono il fenomeno della sinestesia: *Lophophora williamsii* (Le Maine) Coulter

Adalberto Peroni* - Gabriele Peroni**

**Naturopata, Psicologo, Varese - **Chimico, farmacista, fitoterapeuta, Viggiù*

Parole chiave

Lophophora williamsii, sinestesia, peyote, peyotl, mescalina, etnofarmacologia, antropologia.

Riassunto

La sinestesia è una condizione neurologica in cui ad uno stimolo sensoriale viene ad associarsi anche una risposta accessoria. Questo fenomeno, piuttosto raro, può essere indotto anche dal consumo di sostanze chimiche, molte di queste sono di origine vegetale. In questo primo contributo, prendiamo in considerazione *Lophophora williamsii* (Le Maine) Coulter, cactacea del Messico e del sud degli Stati Uniti, pianta studiata da più di un secolo per i suoi importanti risvolti etnofarmacologici ed antropologici.
Tra gli effetti prodotti dall'uso di questa pianta (chiamata nei luoghi d'origine: peyote, peyotl, hicouri, mescal e mescal button) sono stati riscontrati ben 19 tipi diversi di sinestesie (sugli oltre 60 a tutt'oggi riconosciuti).

Introduzione

Uno dei fenomeni più interessanti ed intriganti relativi ai collegamenti cross-modali del cervello, è sicuramente la sinestesia.
Questa condizione neurologica (Kandel et al., 2009) è un fenomeno inusuale in cui uno stimolo sensoriale produce l'interessamento anche di altri sistemi sensoriali secondari (Galimberti, 2006; Ward, 2013), ad esempio, ad una sensazione uditiva è associata una sensazione visiva di accompagnamento.
Lo stimolo che elicita l'esperienza sinestesica è detto induttore, mentre la sensazione addizionale è chiamata concorrente (Grossenbacher & Lovelace, 2001), da cui si ricava che i vari tipi di sinestesia sono identificati dalla formula

$$(I) \rightarrow (C)$$

In cui: (I) = "induttore" e (C) = "concorrente".
Molti studi hanno evidenziato un'origine genetica di questo fenomeno (Ward & Simner, 2005; Tomson et al., 2011), con una prevalenza del genere femminile questo dato fa pensare che il fattore genetico cui la sinestesia può essere ricondotta è il sesso, ed in particolare il cromosoma X (Baron-Cohen, 1996; Rich et al., 2005; Ward & Simner, 2005), anche se recentemente è emerso il probabile coinvolgimento di più di un cromosoma (Asher et al., 2009).
Un grande impulso allo studio della sinestesia è stato dato dall'introduzione delle neuroscienze (Rouw et al. 2011), stabilendo che il fenomeno è dato da interazioni cross-modali tra le varie aree cerebrali (Shimojo & Shams, 2001). A tutt'oggi sono riconosciuti più di 60 tipi diversi di sinestesie (Peroni, 2013), che vanno dalle più comuni (es. grafema – colore, sperimentato da circa il 65% dei sinesteti) a quelle più rare (es. suono – temperatura, con solo lo 0,1% dei sinesteti) (Orlandatou, 2009)
Generalmente, si pensa che tutti i neonati umani sperimentino fenomeni di sinestesia, ed è solo verso il quarto anno che i sensi cominciano a diversificarsi (Maurer, 1997), in modo che solo una piccola parte (circa l'1% della popolazione mondiale) continua a sperimentare questi fenomeni (Baron-Cohen, 1996). Vi sono però alcuni rari casi in cui il fenomeno insorge in età adulta (Ro et al., 2007).
Tra le cause che possono portare all'insorgere del fenomeno in età adulta, vi è anche l'uso, e l'abuso, di sostanze chimiche. Tra le varie sostanze che possono intervenire in questi processi, molte sono quelle di origine vegetale, tra cui il *peyotl*, sostanza utilizzata dagli sciamani di varie popolazioni dell'America centrale e degli stati più meridionali degli Stati Uniti.

Botanica ed etnobotanica

Lontano un cane abbaia
Un abbaiare perfetto
Un modello d'abbaiare
Un abbaiare tra due regni di silenzio
Mescalina che di tutto sa far Maestosità! (H. Michaux)

***Lophophora williamsii* (Lemaire) Coulter**

Nei testi botanici, farmacologici e chimici sono stati usati numerosi binomi, può essere utile elencare qui quelli che s'incontrano più frequentemente. Si tenga presente che questo elenco è ben lungi dal comprendere tutti i sinonimi di *L. williamsii*; secondo alcuni Autori sarebbero 21 (Lodi & Marozzi, 1980).

Sinonimi principali: *Anhalonium lewinii* Hennings; *Anhalonium williamsii* (Lem.) Rumpler; *Anhalonium williamsii* Couter; *Echinocactus lewinii* (Henn.) Schumann; *Echinocactus williamsii* Lemaire ex Salm-Dyck; *Echinocactus williamsii* Hooker; *Lophophora lewinii* (Henn.) Rusby; *Lophophora williamsii* (Lem.) Coulter var. *lewinii* Coulter

Famiglia: *Cactaceae*

L. williamsii è un cactus senza spine, con una piccola corona che spunta dal terreno per pochi centimetri, ed una lunga radice fittonante. L'infiorescenza varia dal bianco-rossastro al rosa pallido. La corona si apre formando un disco castano scuro, chiamato "bottone" (da cui il nome "volgare" inglese della pianta: *mescal button*). Questo disco è la parte più frequentemente usata.

La pianta è originaria del Messico settentrionale e dell'estremo sud degli Stati Uniti; la sua area di diffusione è chiaramente delimitata e forma una specie di rombo che va dal corso del Rio Bravo (confine tra Messico e Texas) a nord allo stato messicano Zatecas a sud, dallo stato di Durango ad ovest al Texas meridionale a est, questa regione comprende l'altipiano centrale messicano, la cui altitudine media è compresa fra i 2000 e i 2500 metri sopra il livello del mare; il clima è arido, subtropicale: caldo soffocante durante il giorno e piuttosto freddo di notte.

La prima descrizione del cactus è dovuta a Francisco Hernandez (1577) che lo chiamò *Peyote zacaracensis* (Marozzi, Mari & Bertol, 1996).

L'etimologia del termine *peyotl* è estremamente incerta e confusa; la sua origine sembra, comunque, essere nettamente azteca. Alcuni Autori lo fanno derivare da *peyona-nic* (stimolare, attivare). Molina ("Vocabulario en lengua castellana y mexicana", 1571) lo fa provenire dal termine Nahuatl *peyutl* il cui senso elastico ed alquanto impreciso sta ad indicare qualcosa di bianco, brillante, lanoso e che si applica perfettamente a questo cactus grigio-verde, la cui depressione mediana è ricoperta da una peluria serica e biancastra, che ricorda l'aspetto di certi bozzoli di bruchi. *Peyotl* sembra essere l'esatta ortografia, quella riportata dalla maggior parte degli antichi cronisti spagnoli; quella a cui siamo abituati, *peyote*, è sicuramente una trascrizione spagnola errata (Rouhier, 1926; Camilla, 1982).

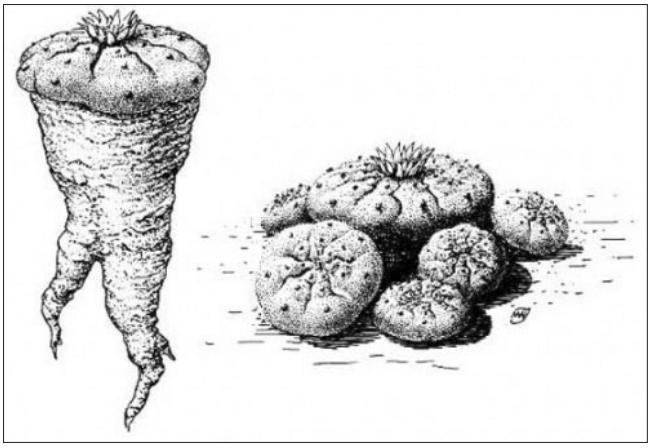
Due illustrazioni di *Lophophora williamsii*

Il peyotl è consumato sotto forma di quelli che sono denominati "bottoni di mescal", sommità discoidi o corone brune secche del cactus. La corona è la parte del cactus che contiene la clorofilla, la sola che spunti da terra, che si fa seccare dopo averla separata dalla radice. Sotto questa forma essa diventa praticamente indistruttibile. Infatti le corone si disidratano rapidamente raggrinzandosi in forma di bottoni estremamente duri che possono essere trasportatati anche a lunghe distanze e la cui conservazione è molto facile per la stabilità dei composti attivi contenutivi.

Nel Messico e negli U.S.A. il sistema più semplice di assunzione è per os, rammollendosi con la saliva ed ingerendoli senza masticarli.

Chimica

Da un punto di vista chimico, la *Lophophora williamsii* presenta un interesse molto grande dato che da questa



Radice di *Lophophora williamsii*

pianta si sono potuti isolare molti alcaloidi di struttura fenilentiamminica e tetraidrossichinolinica. Alcuni degli alcaloidi appartenenti alle due strutture sono i seguenti: mescalina, N-metilmescalina, N-acetilmescalina, tricoreina (N_1-N-dimetilmescalina) [feniletilamminici]; anhalamina, anhalinina, anhalidina, anhaloidna, anhalonina, O-metil-anhalonidina, lophophorina [tetraidroisochinolidinici].

Tossicità

L'intossicazione da peyote si caratterizza soprattutto per una successione rapida e variabile di visioni caleidoscopiche, dai colori di una brillantezza indescrivibile. Queste allucinazioni visive sono spesso accompagnate da altre di tipo uditivo, gustativo e tattile e il consumatore prova la sensazione di pesantezza, gigantismo, di depersonalizzazione, di sdoppiamento della personalità, di alterazione o perdita della facoltà di percepire il tempo ed altre percezioni di carattere extra-sensoriale. È stato da molti osservato che esiste una netta differenza tra lo stato di intossicazione da peyote e quello da mescalina. L'intossicazione da peyote si divide in due fasi: un periodo di soddisfazione e di ipereccitabilità, seguito da una calma nervosa e da un'atassia muscolare che si accompagnano sovente con ipercerebralità e visioni colorate. Prima delle allucinazioni visive, generalmente tre ore dopo l'ingestione, il soggetto vede dei raggi colorati attraversare il campo visivo, la profondità e la saturazione dei colori che precedono le visioni supererebbero ogni descrizione. Sembra che le visioni appaiano frequentemente in un certo ordine: forme geometriche, scene e visi famigliari, scene e soggetti sconosciuti, oggetti secondari che variano da individuo ad individuo o che possono essere assenti (Huxley, 1980; Lodi & Marozzi, 1980).

Etnoantropologia

L'uso del peyote era particolarmente diffuso tra gli abitanti del Messico al tempo dell'invasione spagnola. Ad esso erano attribuite proprietà taumaturgiche oltre che sacre. L'inquisizione perseguì tale uso, senza riuscire ad estirparlo, finché, dopo la metà del secolo XIX, esso venne ad estendersi tra i pellerossa che abitavano gli U.S.A. tale diffusione, favorita dagli scambi più facili che si venivano a verificare tra il Messico e gli Stati del sud-ovest degli U.S.A. nel corso della Guerra di Secessione, ebbe notevole impulso dalla costituzione di una nuova Chiesa, la "Native American Church", nella quale il peyote gioca un ruolo particolare. Si tratta di una religione cristiana pan-indiana che identifica la Trinità cristiana con il Grande Spirito della religione indiana e che crede nella necessità della venerazione di Dio della Chiesa e della carità da parte di tutta l'umanità. In questa religione il peyote occupa un posto centrale, dato che si ritiene che Dio faccia un dono speciale di questo sacramento agli indigeni del continente americano. In questa religione è sancita una severa astinenza dell'alcool. La pratica di questa religione, particolarmente diffusa tra gli Indiani d'America che vivono nelle riserve Federali, è stata valutata positivamente sotto l'aspetto psichiatrico. Bergman (1971), uno psichiatra che si è occupato a lungo degli Indiani americani che vivono nelle riserve federali e che ha partecipato a numerosi "meeting" della "Native American Church", ne ha tratto un'impressione nettamente positiva ed ha rilevato come il culto di questa religione abbia molti elementi di somiglianza con la cosiddetta terapia di gruppo.

Un caso emblematico è quello degli Huichol, una popolazione che vive sulle alture della Sierra Madre occidentale nel nord del Messico, nei pressi del confine statunitense. Questa popolazione vive coltivando il mais, raccogliendo il peyote e cacciando il cervo. Quando il peyote viene raccolto nella terra delle origini, viene considerato sacro. Viene utilizzato in privato per indurre visioni che però non devono essere confidate agli altri membri del gruppo. Viene anche usato per fini rituali, ma in quantità così ridotta da non provocare visioni. Il fine del consumo rituale pare sia quello di raggiungere la comunione con le divinità (Myerhoff, 1974; Schultz & Lavenda, 2008). Gli Huichol considerano il Peyote come un vegetale ed un animale assieme, tanto che la raccolta della pianta viene considerata come una vera e propria caccia. Myerhoff (1974) riferisce che il pensiero religioso degli Huichol, mais, cervo e peyote formano un tutt'uno: il mais non cresce senza il sangue del cervo, che viene sacrificato solo dopo la caccia al

peyote. Anche i riti propiziatori per la pioggia, non si celebrano senza il peyote. Quindi, la caccia al peyote è l'evento chiave della vita degli Huichol.

Etnofarmacologia

Sotto il profilo etnofarmacologico, non legato a componenti rituali (non dimentichiamo, però, che una valenza "magica" era sempre presente nell'uso terapeutico di questa pianta), il peyote era impiegato dai Nativi messicani e dagli Indiani delle praterie come "preservativo" da ogni malattia, la pianta macerata in acqua (lasciata alla luce del Sole e della Luna) per alcuni giorni, era bevuta come tonico generale, per ridurre la fatica, la sete e la fame. Per guarire dall'avvelenamento dovuto alla puntura di scorpione il paziente mangiava una "testa" fresca di peyote, sbocconcellandola come se fosse una mela, dopo poco l'infortunato (Ruiz, 1913).

La macerazione in alcool o "aguardiente" era intiepidita a bagno-maria e ripetutamente frizionata, contro i dolori reumatici.

I Tarahumara consideravano il peyotl un farmaco di assoluta eccellenza, in grado di "scacciare il diavolo dallo stomaco" e capace di dare salute e lunga vita, fortificando il corpo e permettendogli di resistere a tutte le affezioni (un potente immunostimolante diremmo oggi!). Masticato e impastato con la saliva era applicato sulle ferite, sulle parti doloranti e sui morsi di tutti gli animali velenosi.

Tra i Tarahumara si diceva che "l'unica cosa impossibile all'*hicouri* (nome con cui era conosciuto da questa popolazione) era richiamare alla vita un morto o resuscitare un assassinato".

Mooney (1898), esploratore ed etnologo statunitense, riporta il caso di un giovane Kiowa (interprete dell'Autore) gravemente ammalato di tubercolosi e rapidamente guarito, ingerendo piccoli pezzi di *L. williamsii*, su consiglio di membri della sua tribù. L'Autore riferisce di aver seguito le vicende di questo paziente che visse lungamente e godendo di ottima salute.

Martinez (1959) considerava il peyote un tonico cardiaco, e osservava che i medici messicani ignorarono per lungo tempo questo cactus e solo recentemente iniziavano a circolare preparazioni a base di *L. williamsii.*

I Messicani del Texas bevevano il decotto di parte aerea contro la febbre e lo stesso decotto era applicato come lozione ai piedi e alla testa. Esso era utilizzato dagli indiani come analgesico e si racconta che anche i chirurghi dell'esercito statunitense se ne servissero per gli stessi motivi. Le tribù del Messico settentrionale e dell'Arizona meridionale erano solite masticare le radici per ottenere un impasto da applicare a fratture, ferite difficili e morsi di serpente. Presso i Potawatomi del Kansas si riteneva che avesse effetti benefici contro i reumatismi e la paralisi.

Intorno all'ultima decade del XIX secolo vennero iniziate le prime ricerche in campo clinico per determinare le proprietà del peyote, dopo averne esaminato l'uso da parte degli Indiani dell'Oklahoma. Gli esami ospedalieri misero in evidenza che gli alcaloidi contenuti nel cactus costituivano un valido rimedio contro taluni disturbi del sistema nervoso; inoltre esso poteva essere considerato uno strumento importante per la ricerca clinica in campo oftalmologico e psichiatrico. Fu anche commercializzato un farmaco derivato dal peyote, e chiamato *Anhalonium,* contenente diversi alcaloidi (Vogel, 1998).

Studi sugli effetti sinestesici della mescalina

Uno studio pioniere sugli effetti sinestesici di *L. williamsii* è quello di Ellis (1898), e da allora, molti altri studi hanno messo in relazione gli effetti del mescal con la sinestesia.

Ellis (1898) ha studiato l'effetto del mescal su soggetti appartenenti ad una tribù indiana del New Mexico. In questo classico lavoro, l'autore così introduceva l'argomento: "*It has been known for some years that the Kiowa Indians of New Mexico are accustomed to eat, in their religious cerimonies, a certain cactus called Anhalonium lewinii, or mescal button*" (Da molti anni si è a conoscenza che gli indiani Kiowa del Nuovo Messico hanno l'abitudine, durante le loro cerimonie religiose, di mangiare un certo cactus chiamato Anhalonium lewinii, o mescal botton).

Ellis (1898) riporta una serie di "*extraordinary sensations*" precisando che appaiono in rapida successione e che riteniamo sia più interessante trascriverle così come sono segnalate dall'autore:

"*1. My right leg became suddenly heavy and solid; it seemed, indie as if the entire weight of my body had shifted into one part, about the thigh and knee, and that the resto f my body had lost all substantially* (La mia gamba destra improvvisamente divenne solida e pesante, infatti, mi sembrò che l'intero peso del mio corpo era scivolato tutto da una parte, sulla coscia e il ginocchio, e che il resto del mio corpo era sostanzialmente inesistente).

2. With the suddenness of a neuralgic pang, the back of my head seemed to open and emit streams of bright color; this was immediately followed by the feeling as of a draft blowing like a gale through the hair in the same region

(Improvvisamente, con un dolore di tipo nevralgico, mi sembrò che la parte posteriore della testa si aprisse e cominciasse ad emettere getti di luce brillante; subito dopo era come se vi fosse una corrente d'aria, simile ad una tempesta di vento, che mi passava tra i capelli nella stessa regione posteriore del capo).

3. At one moment the color, green, acquired a test in my mouth; it was sweetish and somewhat metallic; blue again would have a taste that seemed to recall phosphorus; these are the only colors that seemed to be connected with teste (Un attimo dopo, il colore verde mi diede la sensazione di sentire un sapore dolciastro e piuttosto metallico; il blu aveva un sapore che ricordava il fosforo; c'erano solo i colori che sembravano essere collegati con il senso del gusto).

4. A feeling of delightfull relief and preternatural lightness about my forehead, suceeded by a growing sensation of contraction (Una sensazione di delizia, sollievo e luce preternaturale della fronte, seguita da una sensazione di contrazione).

5. Singing in one of my ears (Sentivo un ronzio da un orecchio).

6. A sensation of burning heat in the palmo f my left hand (Nel palmo della mano sinistra avvertivo una sensazione di calore bruciante).

7. Heat about both eyes. The last continued throughout the whole period, except for a moment when I had a sensation of cold upon the eyelids, accompained with a color vision of the wrinkled lid, of the skin disappearing from the brow, of dead flash, and finall of the skull.
Throughout these sensation and visions my mind remained not only perfectly clear, but enjoyed, I believe, an unusual lucidity" (Sentivo del calore negli occhi. Questa percezione continuava per tutto il periodo, ad eccezione di un momento quando ho avuto la sensazione di freddo sopra le sopraciglia, accompagnata da una visione colorata delle rughe delle palpebre, della pelle che spariva dalla fronte alta, di carne morta, e infine del teschio.
Mentre sperimentavo queste sensazioni e visioni, la mia mente era non solo perfettamente chiara, ma ero felice di avere un'inusuale lucidità).

In questo brano, si notano diversi tipi di sinestesie indotte, tra cui particolarmente interessanti sono quelle relative ai colori che inducono sapori (visivo – gustativa).

L'anno successivo, Dixon (1899) pubblicò un lungo ed articolato lavoro, in cui riportava gli effetti fisici e psicologici di questa cactacea, segnalando anche un effetto sinestesico uditivo – visivo molto interessante, e descrivendolo in questi termini: "*The effect of the sound of the piano was most curious and delightful, the whole air being filled with music, each note of which seemed to arrange around itself a medley of other notes appared to me to be surrounded by halo of colour pulsating to the music*" (L'effetto del suono del piano era molto curioso e delizioso, tutta l'aria era pregna della musica, ogni nota sembrava sistemarsi attorno ad un miscuglio di altre note, apparendo come se fosse circondata da un alone colorato che pulsava come la musica stessa).

In uno studio sperimentale sugli effetti della mescalina (Kelly, 1934) si sono addestrati 4 soggetti che non presentavano sinestesia spontanea auditiva – colore per 7 settimane, senza notare nessuna risposta sinestesica colorata quando venivano loro presentati i suoni cui erano stati addestrati. Una settimana più tardi, venne loro ripresentata una sequenza di toni – colore, ma questa volta, i partecipanti consumarono 15 g di peyote secco (approssimativamente si trattava di una dose di 0,15 -1,2 g di mescalina). Anche in questo caso i soggetti non ebbero effetti sinestesici, ma quando assunsero altri 5 g, ebbero visioni di colori alla presentazione di stimoli sonori, ma incongrui con quelli che avevano sperimentato nelle sessioni di apprendimento. È rilevante il fatto che queste persone sperimentarono altri tipi di sinestesia quali: cinestetica – visuale (con prevalenza per i colori) e algesica – colore.

McKellar (1957) ha individuato un caso in cui l'uso di mescal produce una sinestesia indotta di tipo auditivo – gustativo, mentre Smythies (1953) riporta il singolo caso di un uomo che sperimentava sensazioni gustative alla presenza di profumi intensi (sinestesia olfattiva – gustativa).

Questo tipo di sinestesia, è stato studiato recentemente da Stevenson & Boakes (2004) come esempio di sinestesia molto comune. Araujo et al. (2003) utilizzando la tecnica fMRI hanno appurato una convergenza tra gli stimoli olfattivi e gustativi, che coinvolgono la corteccia orbito-frontale posteriore, l'amigdala e l'insula, testimoniando che questa sinestesia è fortemente con-

dizionata dalle emozioni. A questo proposito, un interessante singolo caso è segnalato da Smythies (1953), in cui un soggetto sperimentava particolari emozioni quando ascoltava determinati suoni (sinestesia auditiva – emozioni).

Successivamente, altri due studi sperimentali (Hollister & Hartman, 1962; Hartman & Hollister, 1963), segnalavano che circa il 10% dei soggetti che avevano assunto 5 mg/Kg di mescalina, provavano effetti sinestesici di tipo uditivo – visuale, mentre La Barre (1975) riporta effetti sinestesici di tipo visuale - uditivo.

Klüver (1966) riporta 16 tipi di sinestesie differenti provocate dall'utilizzo di mescalina.

Simpson & McKellar (1955) in un loro studio sperimentale sui vari tipi di sinestesia, ritengono che l'uso di mescal rafforzi gli effetti sinestesici, soprattutto a livello visuale e tattile, dei soggetti sinesteti "naturali". In questo esperimento, a 4 partecipanti vennero somministrate 4 dosi di mescalina, da 0,3 a 0,5 g [dosi considerate "*strong*" da Shulgin & Shulgin (1991)], durante sedute successive. Durante gli effetti della sostanza, vennero presentati ai partecipanti un gran varietà di stimoli sensoriali (visuali, uditivi, tattili, gustativi, olfattivi, cinestetici, termici e dolorifici). I risultati furono eclatanti, tutti i partecipanti all'esperimento, riportarono diversi e ben distinti nuovi tipi di sinestesia, ed in particolare: tutti e quattro presentavano una sinestesia uditiva – visuale; tre cinestetica - visuale; due tattile – visuale, dolorifico – visuale; e uno termico – visuale, olfattivo – visuale, visuale – tattile e visuale – termico. Inoltre, uno dei partecipanti, riferì di aver avuto un aumento sensibile delle sensazioni relative alle sue sinestesie "congenite" che erano uditivo – tattile e visuale – termico. Tutto questo, appunto, suggerisce che la somministrazione di mescalina, può rafforzare gli effetti sensoriali di soggetti sinesteti.

Conclusioni

Da quanto sin qui riportato, si evince che l'assunzione di mescalina, a vari dosaggi, può indurre sinestesia o rafforzarne le sensazioni in chi è un sinesteta "naturale". Chi ha partecipato a questi esperimenti ha provato i tipi di sinestesia riportati qui di seguito:

algesica – visuale (soprattutto colore)
cinestesica – visuale
concetto – olfattiva
dolorifica – visuale
olfattiva – tattile
olfattiva – visuale
tattile – visuale
termica – visuale
uditiva - emozioni
uditiva - gustativa
uditiva – somatica
uditiva – tattile
uditiva – visuale
uditiva – visuale – somatica
visuale – somatica
visuale – tattile
visuale – termica
visuale – uditiva
visuale (colore) – gustativa.

In generale, però, non è sempre agevole discriminare il fenomeno sinestesico da quello allucinatorio, causato dall'uso di mescal o di altre droghe psichedeliche (Sagiv et al., 2011).
Una differenza tra le due sensazioni, è che il sinesteta sa che la sensazione concorrente non è reale, mentre chi è affetto da allucinazione, la vive come reale e concreta (Terhune & Cohen Kadosh, 2012).
Come è stato suggerito da Brang & Ramachandran (2007), l'attività serotoninergica può essere un trigger per la sinestesia, se questa viene indotta da sostanze. Diversi studi hanno evidenziato che gli allucinogeni psichedelici che agiscono prevalentemente come antagonisti della serotonina, come per esempio la mescalina, ma anche l'LSD e la psilocibina, spesso inducono una sinestesia (es. uditiva – visuale), presumibilmente attraverso un'alterazione della connettività funzionale del cervello (Brogaard, 2013).
Si crede, comunque, che non tutti gli antagonisti della serotonina elicitino delle esperienze di tipo sinestesico, ma è largamente accertato che il meccanismo d'azione degli allucinogeni serotoninergici passa attraverso il legame tra la serotonina ed il recettore 5-HT2A (Goodman, 2002; Gonzalez – Maeso et al., 2003; Gonzalez – Maeso et al., 2007).
È stato più volte dimostrato che le due maggiori classi di allucinogeni psichedelici, le indolamine (es. LSD e psilocibina) e le fenetilamine (es. mescalina) sono dei potenti antagonisti dei recettori serotoninergici 5-HT1A/2A/2C, con il recettore 5-HT2A direttamente correlato con l'attività allucinatoria (Glennon, 1990; Nichols, 2004).
È stato più volte riportato che la sinestesia è più fre-

quente tra i soggetti autistici (Asher et al., 2009; Baron-Cohen et al., 2009). Si presuppone che la sinestesia che accompagna i soggetti autistici, può essere considerata come una condizione serotoninergica, risultante da un eccessivo livello di serotonina nella prima infanzia che può portare ad una diminuzione del livello di serotonina in un emisfero cerebrale, ed un incremento nell'altro emisfero. Questo aspetto è stato messo in evidenza da uno studio che ha utilizzato la tecnologia PET (Positron Emission Tomography), in cui, ad un soggetto autistico è stato riscontrato un livello di serotonina inferiore nell'emisfero cerebrale sinistro ed un incremento in quello destro (Chandana et al., 2005).

Vi sono molti reports in prima persona, inseriti in studi specifici, che indicano che la sinestesia è avvertita nelle intossicazioni da sostanze psichedeliche (Brogaard, 2013), e molto spesso vengono riportate sensazioni di "colored music" (Shanon, 2003; Sinke et al., 2012).

Pur considerando che questi, ed altri studi analoghi, dimostrano che molte sostanze chimiche possono provocare sinestesia in soggetti non sinesteti, o accentuare le sensazioni di sinesteti "naturali", bisogna concordare con Luke & Terhune (2013) quando notano che: "*the methodological limitations in this research demain warrant that we interpret the chemical induction of synaesthesia with caution*".

Bibliografia

Addy P.H. (2010). That deep internal voice: controller administration of Salvia divinorum. *Unpublied Ph.D. Thesis*, Institute of Transpersonal Psychology, Palo Alto (California).

Asher J.E., Lamb J.A., Brocklebank D., Cazier R., Maestrini E., Addis L., Sen M., Baron-Cohen S. & Monaco A.P. (2009). A whole-genome scan and fine mapping linkage study of auditory – visual synesthesia reveals evidence of linkage to chromosomes 2q24, 5q33, 6p12 and 12p12. *The American Journal of Human Genetics*, 13, pp. 279-285.

Baron-Cohen S. (1996). Is there a normal phase of synesthesia in development? *Psyche*, 2 (27), 7 pp.

Baron-Cohen S., Ashwin E., Ashwin C., Tavassoli T. & Chakrabarti B. (2009). Talent in autism: hypersystemizing, hyperattention to detail and sensory hypersensitivity. *Philosophical Transaction Royal Society of London, B Biology Science*, 364, pp. 1377-1383.

Bergman R. L. (1971). Navajo peyote use: its apparent safety. *American Journal of Psychiatry*, 128, pp. 695-699.

Brang D. & Ramachandran V.S. (2008). Psychopharmacology of synesthesia: the role of serotonin S2a receptor activation. *Medical Hypothesis*, 70(4), pp. 763-764.

Brogaard B. (2013). Serotonergic hyperactivity as a potential factor in developmental, acquired and drug – induced synesthesia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(657), 13 pp.

Camilla G. (1982). Allucinogeni vegetali. Bertani Editore, Torino.

Camilla G. (2003). Le piante sacre. Nautilus, Torino.

Chandana S.R., Behen M.E., Juhasz C., Muzik O., Rothermel R.D., Magner T.J., Chakraborty H.T. & Chugani D.C. (2005). Significance of abnormalities in develop – mental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23, pp. 171-182.

Dixon W.E. (1899). The physiological action of the alkaloids derived from *Anhalonium lewinii*. *The Journal of Physiology*, 25(1), pp. 69-86.

Ellis H. (1898). Mescal: a new artificial paradise. *The Contemporary Review*, 73, pp. 130-141.

Galimberti U. (2006). *Dizionario di Psicologia. Vol. 3: Par – Z.* Gruppo Editoriale L'Espresso, pp. 484-485.

Glennon R.A. (1990). Do classical hallucinigens 5-HT2 agonists or antagonists? *Neuropsychopharmacology*, 3, pp. 509-517.

Gonzales-Maeso J., Weisstaub N.V., Zhou M., Chan P., Ivic L., Ang R., Lira A., Bradley-Moore M., Ge Y., Zhou Q., Sealfon S.C. & Gingrich J.A. (2003). Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT_{2A} receptor - mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*, 53, pp. 439-452.

Goodman N. (2002). The serotonergic system and mysticism: could LSD and the nondrug induced mystical experience share common neural mechanisms? *Journal of Psychoactive Drugs,* 34(3), pp. 1-10.

Grossenbacher P.G. & Lovelace C.T. (2001). Mechanisms of synesthesia: cognitive and physiological constraints. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(1), pp. 36-41.

Hartman A.M. & Hollister L.E. (1963). Effect of mescaline, lysergic acid diethylamide and psylocibin on color perception. *Psychopharmacologia*, 4, pp. 441-451.

Hernandez F. (1577). Historia. Madrid.

Hollister L.E. & Hartman A.M. (1962). Mescaline, lysergic acid diethylamide and psilocybin: comparison of clinical sindrome, effects of colour perception and biochemical measures. *Compr. Psychiatry*, 3, pp. 235-241.

Huxley A. (1980). Le porte della percezione. Mondadori, Milano.

Kandel E.R., Schwartz J.H. & Jessell T.M. (2009). *Fondamenti delle neuroscienze e del comportamento*. Casa Editrice Ambrosiana, Milano.

Klüver H. (1966). *Mescal and mechanisms of hallucination*. University of Chicago Press.

La Barre W. (1975). Anthropological perspectives on hallucination and hallucinogens. In: Siegel R.K. & West L.J. (Eds.), *Hallucinations: Behavior, Experience, and Theory*, Wiley, New York, pp. 9-52.

Lewin L. (1928). Phantastika. Casa Editrice Dottor Francesco Vallardi, Milano.

Lewin L. (1987). Le Droghe. Atlante Farmacologico. Brancato, Roma.

Lodi F. & Marozzi E. (1980). Gli stupefacenti. Edizioni Libreria Cortina, Milano.

Luke D.P. & Terhune D.B. (2013). The induction of synaesthesia with chimica agents: a systematic review. *Frontiers in Psychology*, 4(753), 12 pp.

Marozzi E., Mari F. & Bertol E. (1996). Le piante magiche. Le Lettere, Firenze.

Martinez M. (1959). Las plantas medicinales de Mexico. Botos, Mexico.

McKellar P. (1957). *Imagination and Thinking.* Basic Books, New York.

Mooney J. (1898). Calendar History of the Kiowas Indians. *Seventheenth Annual Report of Bureau of American Ethnology,* 1895-1896, part.1 pp. 237-239.

Myerhoff B. (1974). Peyote hunt. Cornell University Press, Ithaca, NY (U.S.A.).

Nichols D.E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacological Therapy*, 101, pp. 131-181.
Orlandatou K. (2009). Synesthesia and art. *Tesi inedita*, Academy of Music and Theater of Hamburg, Hamburg, 44 pp.
Penso G. (1983, 1997). Index Plantarum Medicinalium Totius Mundi Eorumque Synonymorum. OEMF, Milano.
Peroni A. (2013). Il contributo delle neuroscienze allo studio della sinestesia. *Tesi inedita*, Università Telematica e-Campus, Novedrate (CO), 191 pp.
Riba J., Anderer P., Jane F., Saletu B. & Barbanoj M.J. (2004). Effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low resolution electromagnetic tomography. *Neuropsychology*, 50, pp. 89-101.
Riba J., Anderer P., Morte A., Urbano G., Jané F., Saletu B. & Barbanoj M.J. (2002). Topographic pharmaco EEG mapping of the effect of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healty volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53(6), pp. 613-628.
Rich A.N., Bradshow J.L. & Mattingley J.B. (2005). A systematic large scale study of synesthesia: implications for the role of early experience in lexical – color associations. *Cognition*, 98, pp. 53-84.
Ro T., Farne A., Johnson R.M., Wedeen V., Chu Z., Wang Z.J., Hunter J.V. & Beauchamp M.S. (2007). Feeling sound after a talami lesion. *Annals of Neurology*, 62(5), pp. 433-441.
Rouhier A. (1926). Le peyote, la plante qui fait les yeux émerveillés. Editions de La Maisnie, La Roche-Sur-Yon.
Rouw R., Scholte H.S. & Colizoli O. (2011). Brain areas involved in synesthesia: a review. *Journal of Neuropsychology*, 5, pp. 214-242.
Ruiz M. (1913). Estudio relativo al Peyote. Istituto Médico Nacional de Mexico.
Sagiv N., Ilbeigi A. & Ben-Tal O. (2011). Reflection on synesthesia, perception, and cognition. *Intellectica*, 55, pp. 81-94.
Shanon B. (2003). Three stories concerning synaesthesia – a commentary on the paper by Ramachandran and Hubbard. *Journal of Consciousness Studies*, 10, pp. 69-74.
Schultes R.E. & Hofmann A. (1983). Botanica e chimica degli allucinogeni. Cesco Ciapanna Editore, Roma.
Schultes R.E. & Hofmann A. (1992). Plants of the gods. Healing Arts Press, Rochester.
Schultz E.A. & Lavenda R.H. (2008). Antropologia culturale. Zanichelli, Bologna.
Shimojo S. & Shams L. (2001). Sensory modalities are not separate modalities: plasticity and interaction. *Current Opinion in Neurology*, 11, pp. 505-509.
Shulgin A.T. & Shulgin A. (1991). *PIHKAL: a chemical love story*. Transform Press, Berkeley (California).
Simson L. & McKellar P. (1955). Types of synaesthesia. *Journal of Ment Science*, 101, pp. 141-147.
Sinke C., Halpern J.H., Zedler M., Neufeld J., Emrich H.M. & Passie T. (2012). Genuine and drug-induced synesthesia: a comparison. *Consciousness and Cognition*, 21(3), pp. 1419-1434.
Smythies J.R. (1953). The mescaline phenomena. *British Journal for the Philosophy of Science*, 3, pp. 339-347.
Spinella M. (2001). The Psychopharmacology of Herbal Medicine. The MIT Press, Cambridge.
Terhune D.B. & Cohen Kadosh R. (2012). Synaesthesias. In Blom J.D. & Sommer I.E.C. (Eds.), *Hallucinations: research and practice*, Springer Verlag, New York, pp. 91-104.
Tomson S.N., Avidan N., Lee K., Sarma A.K., Tushe R., Milewicz D.M., Bray, M., Leal S.M. & Eagleman D.M. (2011). The genetics of colored sequence synesthesia: suggestive evidence of linkage to 16q and genetic heterogenity for the condition. *Behavioural Brain Research*, 223, pp. 48-52.
Vogel V. J. (1998). Erboristeria e Medicina Naturale dei Pellerossa. Rusconi, Milano.
Ward J. (2013). Synesthesia. *Annual Review of Psychology*, 64, pp. 49-75.
Ward J. & Simner J. (2005). Is synaesthesia an X-linked dominant trait with lethality in males? *Perception*, 34, pp. 611-623.
Whalley M.G. & Brooks G.B. (2008). Enhancement of suggestibility and immaginative ability with nitrous oxide. *Psychopharmacology*, 203, pp. 745-752.
Wink M. & Van Wyk B. (2008). Mind-Altering and Poisonous Plant of the World. Timber Press, Portland.

Ecco la seconda opera di un autore che ha avuto un notevole successo con il libro "Per una pelle perfetta". In questa nuova fatica sono condensate le sue esperienze, le sue conoscenze in campo farmaceutico/cosmetico/nutrizionale, le sue ricerche scientifiche e soprattutto le sue esperienze lavorative, conferendo significati inaspettati all'integrazione nutrizionale e alla cosmetica, viste come un supporto fondamentale per chi vuole vivere più a lungo, in salute e con un aspetto sano.
Pur rispettando i limiti imposti, vale a dire scrivere per un pubblico eterogeneo, l'autore riesce comunque a coniugare divulgazione con rigore scientifico, come dimostrano anche le puntuali citazioni e l'ampia bibliografia. Appaiono entusiasmanti le sue incursioni tra metodi e risultati di vari autori: si veda per esempio il bel capitolo dedicato al Metodo Maeda, una dottoressa giapponese che ha dedicato la sua vita alla bellezza e salute della pelle, oppure l'intenso capitolo affidato alla cura del dottor Massimo Buttinoni "Medicina estetica e benessere".
Busalacchi riporta le più recenti acquisizioni su sostanze naturali e non, la cui azione è scientificamente documentata, che possono contribuire a ritardare il processo d'invecchiamento e a mantenere un aspetto più giovane più a lungo.
In definitiva i segreti si compendiano nella perfetta sinergia fra alimentazione, soprattutto antiinfiammatoria, integrazione e cosmesi.

Andrea Busalacchi
I segreti per mantenersi giovani
Nuova Ipsa Editore
2013, p. 216. Illustrato a calori. € 20,00

La salute è contagiosa quanto la malattia.
William Walker Atkinson

L'oggetto di questo libro è la guarigione.
Il libro comprende due approcci curativi diversi ma complementari come il subconscio e la medicina naturale.
La prima parte fornisce un elenco completo e la spiegazione di metodi di guarigione utilizzando la più potente di tutte le risorse degli esseri umani, la mente subconscia. Si apprenderà quanto potente sia la mente in ogni processo di guarigione e si imparerà a lavorare con quelle leggi naturali e fondamentali della mente e della natura, come la Legge di Causa ed Effetto e la Legge della Vibrazione. Attraverso questi semplici ma efficaci metodi, il lettore sarà in grado di riprogrammare il proprio subconscio.
Nella seconda parte del libro, si trovano una grande quantità di informazioni utili sulla medicina naturale come la fitoterapia, l'omeopatia, l'omotossicologia (omeopatia complessista), la micoterapia, l'alimentazione e la terapia embrionale a basso dosaggio (low-dose therapy) per il cancro.
Il libro inoltre comprende un elenco completo di protocolli di medicina naturale per diversi disturbi di salute e un compendio completo di ormoni, citochine e fattori di crescita omeopatici (low-dose), con le relative indicazioni principali.

Max Corradi
Curarsi senza controindicazioni
Nuova Ipsa Editore
2013, p. 150. I€ 18,00