

Studio osservazionale sull'uso di un integratore amino-fitoterapico nella cessazione dell'abitudine tabagica

Osservational study on the use of a aminoacids & phytotherapeutic integrator in smoking cessation

B. Tinghino, V. Zagà, P. Gremigni, L. Tosto, M. Muru, L. Braga, G. Mangiaracina, C. Chiamulera

Riassunto

INTRODUZIONE. Diverse molecole di origine vegetale sono potenzialmente utili per ridurre l'intensità dei sintomi astinenziali correlati alla disassuefazione da fumo o per contrastare gli effetti dannosi che il tabacco esercita sull'organismo. Si tratta di sostanze ad azione indiretta, che da sole non possono essere validate col significato di terapia specifica nella dipendenza nicotina, ma che possono utilmente intervenire con funzione complementare avendo un effetto ansiolitico, digestivo, antiossidante ed epatoprotettore.

MATERIALE E METODI. Le osservazioni qui riferite si riferiscono ad un campione di 80 soggetti, di cui 65 trattati con un integratore amino-fitoterapico e 15 non trattati.

RISULTATI. Tra il gruppo di soggetti trattati si è osservata una tendenza, non significativa, ad una più alta percentuale di disassuefazione testata ad un mese dalla fine del trattamento (84,6% vs 73,3%), ed in particolare un indice di soddisfazione (autovalutato) elevato per quel che riguarda l'efficacia sul piano ansiolitico (100%), sul tono dell'umore (98%), nonché sul "buon funzionamento" dell'intestino (98%).

CONCLUSIONI. La scarsa numerosità del campione indica tuttavia la necessità di studi più ampi.

Parole chiave: disassuefazione dal fumo, sostanze fitoterapiche, sindrome d'astinenza.

Abstract

BACKGROUND. Several vegetal molecules are potentially useful for the reduction of tobacco withdrawal symptoms and, moreover, for the protection from harmful effects of tobacco. These substances have an indirect effect which cannot currently be validated as specific therapy against nicotine dependence. However, these vegetal substances may be useful as coadjuvants of smoking cessation because of their anxiolytic, digestive, anti-oxidant and hepatoprotective effects.

MATERIALS AND METHODS. Our findings are from a sample of 80 subjects, 65 treated with aminoacids and phytotherapeutic integrator and 15 not-treated.

RESULTS. It has been observed a not significant trend toward a greater smoking cessation rate in treated subjects (84.6% vs. 73.3 in not-treated subjects). High self-evaluated index of satisfaction with the therapy has been described by treated subjects on anxiety (100%), mood (98%) and gastroenteric functions (98%).

CONCLUSIONS. The limited sample size suggests further investigations on these vegetal substances.

Key words: smoking cessation, phytotherapeutic substances, withdrawal syndrome.

Premessa

Il fatto che alcuni estratti vegetali possano intervenire sui "disturbi correlati" alla astinenza da nicotina pone le basi per una maggiore attenzione verso il mondo della fitoterapia, soprattutto se è possibile ottenere l'efficacia pagando un basso contributo di effetti collaterali e ottenendo una buona compliance da parte dei

pazienti. (1)Una rilevante percentuale di pazienti (fino al 50%, nell'esperienza riferita da Mangiaracina e coll.) peraltro rifiuta cure farmacologiche e si rivolge a terapie "alternative". In Italia, secondo stime dell'Istituto Superiore di Sanità (2), nel 1999 sono stati spesi 559 miliardi di lire per il consumo di fitoterapici, con una spesa pari al 16,5% di quella euro-

pea. Da qui la necessità di studi che possano fornire un supporto esperienziale razionale all'uso di prodotti che trovano comunque una collocazione nel bagaglio del tabaccologo. Dalla stessa considerazione discende la necessità di una adeguata formazione degli operatori nell'ambito dell'uso di supporti complementari, in modo da muoversi adeguata-

Biagio Tinghino (btinghi@tin.it)
Segretario SITAB, SERT Monza
Vincenzo Zagà

Presido Pneumotisiologia - AUSL città di Bologna
Vicepresidente SITAB

Paola Gremigni
Psicoterapeuta Professore a contratto Teorie e tecniche
dei test- Facoltà di Psicologia Università di Bologna
Luigi Tosto, Marinella Muru
Centro Antifumo-Pneumologia Osp. Bellaria
AUSL città di Bologna

Giacomo Mangiaracina
Presidente SITAB, Coordinatore Area Tabagismo LILT
Christian Chiamulera
Società Italiana di Tabaccologia-SITAB
Università degli studi di Verona

mente riconoscendo pregi e limiti di questi strumenti terapeutici. Nel presente lavoro si riferiscono le osservazioni condotte su un integratore complesso, nella cui composizione figurano estratti vegetali, vitamine, oligoelementi e alcuni aminoacidi, ipotizzando questa risorsa come "complementare" rispetto alle terapie oggi validate.

Nella gestione dei sintomi derivanti dall'astinenza da fumo una particolare attenzione rivestono le manifestazioni coinvolgenti la sfera psichica. Ansia, depressione, irritabilità, insonnia, tensione nervosa sono tra quelle più frequentemente riportate. Numerosi studi scientifici (3,4,5,6,7,8,13,16) hanno riportato l'efficacia di estratti di *Escholtzia californica*, *Valeriana officinalis*, *Crataegus monogyna* J. (Biancospino) (12), *Melissa officinalis*, *Matricaria Chamomilla* (Camomilla), *Passiflora incarnata*. (Passiflora), *Tilia sp.* (Tiglio). In particolare l'*Escholtzia* ha dimostrato un effetto indiretto di tipo dopaminergico (inibizione enzimatica della dopamina-beta-idrossilasi), ansiolitico e di prolungamento dell'azione delle encefaline. La *Passiflora* (9) ha dimostrato attività sedative in sperimentazioni cliniche effettuate in doppio cieco e la *Valeriana* è nota per il suo effetto sedativo, ipnoinducente, modulatore del GABA (11).

Accanto a questo gruppo di piante, un'altra categoria di principi vegetali si distingue per la sua efficacia epatoprotettrice, coleretica e colagoga, e antiossidante (14,15). È frequente rilevare nei fumatori che stanno smettendo delle alterazioni della peristalsi, soprattutto per un aumento della stipsi e - più raramente - sintomi dispeptici a carico del tratto digestivo alto. La nicotina, infatti, esercita un'azione sul sistema nervoso vegetativo, stimolando la secrezione acida gastrica, riducendo l'efficacia della barriera mucosa gastrica e stimolando i plessi del Meissner e dell'Auerbach, cosa che si traduce in un aumento della motilità colica. Il Carciofo, Il Tarassaco, la Bardana, la Betulla, il Cardo Mariano, la Genziana, il Rusco, la Vite Rossa sono piante con proprietà (diversamente rappresentate in ciascuna di queste) accertate nello stimolare la produzione biliare e la cinesi delle vie biliari, la secrezione

gastrica, la motilità intestinale. Alcune di queste esercitano un effetto di protezione nei confronti di agenti epatotossici o stabilizzante sulle membrane cellulari e degli organuli citoplasmatici, con riferimento agli effetti antiossidanti. In particolare la Vite Rossa, oltre a contenere tannini, acidi organici e vitamine, è una delle maggiori fonti in flavonoidi, indispensabili per combattere i radicali liberi.

Queste attività si traducono in una generale attività di protezione nei confronti dei ROS (reactive oxygen species), radicali liberi dell'ossigeno, i quali non solo hanno un evidente ruolo sul piano oncogenetico (19), ma anche nei processi flogistici acuti e cronici dell'epitelio respiratorio. Tra le piante sopra citate il Rusco e la Vite Rossa posseggono un'azione di protezione sugli endoteli vascolari (10) e, quindi, sulla microcircolazione un altro obiettivo specifico del danno da fumo.

L'integratore su cui sono state effettuate le osservazioni riportate conteneva inoltre Vitamina B6, B1, B12, glicina, fenilalanina, prolina, glutatione, selenio, vitamina C (17,18,19). Mentre la vitamina C e il glutatione hanno un noto effetto di protezione nei confronti dei meccanismi ossidoriduttivi, il gruppo delle vitamine B è talora usato in clinica come supporto nelle polineuropatie e nelle patologie degenerative del sistema nervoso. La glicina, aminoacido non essenziale, invece, sembrerebbe avere un'azione riducente sulla reattività neuronale, mediata dall'acido gamma-ammino-butirrico: in sinergia con la prolina favorisce la formazione di vari aminoacidi e la rigenerazione delle masse muscolari e tendinee, produce glucagone, attivatore del glicogeno. Partecipa inoltre alla costituzione dell'emoglobina e dei citocromi (20). Pertanto questi due aminoacidi non essenziali, si rivelano di una certa importanza in una situazione di inquinamento da fumo in cui i citocromi epatici sono particolarmente attaccati. Infatti gli Idrocarburi Policiclici Aromatici, presenti in gran quantità nel fumo di tabacco, sono dei potenti induttori degli enzimi microsomiali epatici, agendo su alcune glucoronil-transferasi con modificazioni sia del metabolismo di alcuni farmaci (teofillina,

taurina, cloroquina, fenacetina, paracetamolo), sia con produzione di sostanze cancerogene. Minore effetto induttore sui citocromi viene esercitato dalla nicotina, dal CO e dai metalli pesanti, fra cui il cadmio, nichel, rame e piombo 210, presenti nella componente corpuscolata del fumo di tabacco.

La fenilalanina, aminoacido essenziale, è notoriamente un precursore della tirosina e, quindi, delle catecolamine, che migliora i processi nervosi favorendo l'umore, l'attenzione e l'apprendimento. Inoltre la sua capacità di favorire la produzione di dopamina e altri neurotrasmettitori, agendo positivamente sul senso della fame ed sul craving, può collocare questo aminoacido tra le terapie coadiuvanti della smoking cessation (20).

Materiali e metodi

Per questo studio osservazionale è stato utilizzato un prodotto, in tre diverse formulazioni in gocce, totalmente naturale e realizzato con estratti vegetali concentrati, arricchito con aminoacidi e vitamine (NOTabac gocce blu, gialle e rosse, della EOS). End point primario dello studio è stato quello di valutare questi prodotti come coadiuvanti nel trattamento di cessazione dell'abitudine tabagica. Questi prodotti sono stati somministrati, come valore aggiunto, a pazienti che iniziavano il corso di disassuefazione nei quattro Centri Antifumo che hanno partecipato allo studio, indipendentemente dall'approccio utilizzato (individuale o gruppo) e dall'uso di NRT e/o Bupropione. I tre tipi di gocce (Blu ad azione "rilassante" e sedativa, epatoprotettrice, antiossidante, "coadiuvante sulla digestione e il metabolismo" il Giallo e il Rosso) sono state somministrate contemporaneamente in tutti i pazienti che hanno utilizzato il prodotto.

Hanno partecipato allo studio complessivamente 80 soggetti, fra cui 41 uomini e 39 donne con caratteristiche socio-demografiche simili:

- età media 47,66 anni più o meno 10 senza differenze significative tra uomini e donne;
- età di inizio media 17 anni più o meno 3 per uomini e donne con una durata di abitudine al fumo 30 anni

Summary table for smesso/ fuma, trattamento		Percents of column totals for smesso/ fuma, trattamento			
Num. Missing	0		Trattati	Non trattati	Totals
DF	1	Fuma	15,385	26,667	17,500
Chi Square	1.074	Smesso	84,615	73,333	82,500
Chi Square P-Value	,2999	Totals	100,000	100,000	100,000
G-Squared	,987	Observed frequencies for smesso/ fuma, trattamento			
G-Squared P-Value	,3205		Trattati	Non trattati	Totals
Contingency Coef.	,115	Fuma	10	4	14
Phi	,116	Smesso	55	11	66
Cty. Cor. Chi Square	,435	Totals	65	15	80
Cty. Cor. P-Value	,5095				
Fisher's Exact P-Value	,2862				

Tabella 1. Chi² tra trattati e non trattati rispetto alle proporzioni di cessazione

più o meno 10 per entrambi;

- n° di sigarette fumate al giorno tra 10 e 20 (media 19 più o meno 3) per entrambi.

Le procedure utilizzate sono sintetizzabili in tre fasi:

A. Fase di valutazione iniziale

I soggetti che hanno partecipato allo studio erano già inseriti nel programma di disassuefazione presso i centri che hanno contribuito allo studio. Sono stati esclusi pazienti con turbe psichiatriche e con commorbidità per altre dipendenze (per es. uso di sostanze stupefacenti o alcolismo). I pazienti sono stati sottoposti ad una visita medica in cui veniva raccolta una anamnesi. Durante il colloquio veniva proposta la partecipazione allo studio e veniva somministrato un questionario, composto da 33 domande, di cui 8 erano costituite dal test di Fagerstrom e 11 da un questionario che indagava l'atteggiamento verso la cessazione: in particolare sulla self-efficacy, il livello di pressioni sociali percepito sulla necessità di smettere di fumare, il grado di disponibilità ad accettare una relazione di aiuto. Si chiedevano inoltre informazioni sulle caratteristiche della propria abitudine tabagica, sui precedenti tentativi di cessazione.

B. Fase di trattamento

I soggetti sono stati invitati a scegliere

se fare uso o meno degli integratori di cui si intendeva osservare le caratteristiche cliniche.

I pazienti compilavano un questionario giornaliero di rilevazione dell'assunzione dei tre composti che costituivano gli integratori consigliati.

C. Fase di valutazione finale

Al termine del periodo di trattamento, della durata di circa 4 settimane, i soggetti sono stati valutati nuovamente attraverso un questionario in cui veniva chiesto loro di riportare:

- la propria condizione di cessazione totale o meno dell'abitudine tabagica, riferiti all'ultima settimana di trattamento (trascurando la riduzione nel numero di sigarette consumate)
- il tipo di coadiuvante usato
- i sintomi provati con maggior frequenza e intensità durante la cessazione (Bisogno impellente della sigaretta, Irritabilità o impazienza, ansia o tensione nervosa, difficoltà di concentrazione, instabilità o tremori, vertigini, palpitazioni o tachicardia, voglia di fumare in determinati contesti sociali, sudorazione, sonnolenza durante il giorno, cefalea, disturbi del sonno, incubi notturni, aumento dell'appetito, stipsi, mancanza di sostegno delle persone vicine, difficoltà a gestire situazioni in cui altri fumano, percezione di depressione, pensieri frequenti sul fumare e

sulle sigarette).

- valutazioni specifiche riguardo all'uso del prodotto.

Sintesi dei principali risultati

Valutazione iniziale

Riguardo alle caratteristiche dell'abitudine tabagica è emerso che:

- Il 34% delle donne e il 32% degli uomini fuma sigarette leggere; il 56% delle donne e il 53% degli uomini fuma sigarette a medio contenuto di nicotina; il 9% delle donne e il 15% degli uomini fuma sigarette ad alto contenuto di nicotina.
- Il 50% delle donne e il 67% degli uomini trova difficile non fumare dove è vietato.
- Il 34% dei soggetti ha il partner fumatore (38% fra le donne e 29% fra gli uomini).
- Il 43% dei fumatori riceve una forte pressione da parte persone significative a smettere di fumare (35% fra le donne e 51% fra gli uomini) e solo il 15% di essi non riceve alcuna pressione sociale per smettere di fumare.
- Il 75% non è al primo tentativo di cessazione (62% fra le donne e 88% fra gli uomini).
- I metodi di cessazione più usati dalle donne sono, in ordine, i metodi alternativi (agopuntura, orecchino ecc.) per

il 46%; il provare da sole per il 29%, altro per il 12,5%, l'uso di nicotina sostitutiva per l'8% e i centri antifumo per il 4%. Mentre tra gli uomini la maggior parte, 46%, ha provato da solo, il 25,7% ha usato la nicotina sostitutiva, il 17 % ha usato metodi alternativi e il 6% si è rivolto a centri specializzati o ha seguito altre strade.

- Il motivo principale che ha portato al fallimento nei tentativi precedenti è il nervosismo per il 71% delle donne e per il 55% degli uomini.
- Il 70% dei fumatori è fortemente convinto che frequentare un buon corso per smettere di fumare lo aiuterebbe a smettere, mentre il 20% ritiene che medici e psicologi non possano essere di alcun aiuto e il 25% ha pochissima fiducia nell'aiuto di tecniche, farmaci e trattamenti vari per la cessazione.

Scelta del trattamento

Fra gli 80 soggetti partecipanti allo studio solo il 18,75% (n = 15) ha deciso di non utilizzare il supporto il prodotto, mentre l'81,25% (n = 65) lo ha utilizzato. Questa ampia differenza di proporzioni fra i partecipanti indica chiaramente la disponibilità o forse la necessità che i fumatori sentono di avere a disposizione un prodotto, non necessariamente farmacologico, da utilizzare come coadiuvante nel trattamento della cessazione del fumo.

I gruppi di trattamento risultano così costituiti:

- Gruppo 1.** Ha usato il prodotto: n° soggetti 65, tra cui 34 donne e 31 uomini
- Gruppo 2.** Non ha usato il prodotto: n°

soggetti 15, tra cui 5 donne e 10 uomini.

La composizione dei gruppi ci indica che entrambi i sessi sono disponibili ad usare un prodotto coadiuvante (87% fra le donne, 76% fra gli uomini) anche se le donne sono risultate leggermente, ma non significativamente, più disponibili degli uomini.

Rispetto all'età i due gruppi non risultano omogenei:

- Gruppo 1.** età media 45,97 + 10 anni
- Gruppo 2.** età media 54,87 + 3 anni.

Infatti il gruppo che ha deciso di non usare il prodotto è significativamente (p < 0,003) più anziano dell'altro.

Valutazione a conclusione del trattamento

Di seguito vengono riportati i risultati dell'analisi statistica usando il test del Chi². Essendo i gruppi scarsamente numerosi, il test non dà luogo a significatività statistica (p < 0,29) riguardo alle differenze fra gruppi, pertanto i dati vanno utilizzati in modo puramente descrittivo. Infatti, in base al calcolo dell'effetto della numerosità del campione (effect size), per raggiungere un potere del test dell'80% con un livello di significatività di p < 0,05 ed una distribuzione della cessazione fra i due gruppi analoga a quella trovata (85% versus 73%) occorrono due gruppi di almeno 196 soggetti ciascuno.

Come si può osservare dalla tabella 1, tra coloro che hanno utilizzato il prodotto (n = 65) l'84,62% (ossia n = 55) ha smesso di fumare; mentre fra chi non ha utilizzato il prodotto (n = 15), il 73,33% ha smesso di fumare (ossia 11). I risultati



Pianta di Biancospino

Tabella 2. Statistica descrittiva dei sintomi da cessazione

	d47	d48num	d49num	d50	d51	d52	d53	d54	d55	d56	d57	d58	d59
Mean	3,725	3,400	3,319	2,462	1,667	1,698	1,780	3,000	1,492	1,606	2,077	2,319	1,724
Std. Dev.	1,281	1,244	1,144	1,212	1,139	1,057	1,146	1,328	1,134	,959	1,291	1,431	1,254
Std. Error	,203	,149	,138	,168	,151	,133	,149	,184	,141	,118	,160	,209	,165
Count	40	70	69	52	57	63	59	52	65	66	65	47	58
Minimum	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Maximum	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000	5,000
# Missing	40	10	11	28	23	17	21	28	15	14	15	33	22

evidenziano una tendenza alla maggior frequenza di persone che hanno cessato tra coloro che hanno usato l'integratore in questione, rispetto a coloro che non lo hanno usato.

Un aspetto interessante dell'indagine riguarda i sintomi riportati durante la cessazione, i cui dati sono riportati nella tabella 2.

I sintomi riportati con maggiore frequenza durante la cessazione sono stati: irritabilità (88%), ansia e tensione nervosa (86%), mal di testa (82%), sonnolenza durante il giorno e sudorazione (81%) e giramento di testa (79%). I sintomi provati con la maggiore intensità sono il bisogno impellente di una sigaretta (punteggio medio tra 1 e 5 = 3,72), riportato da una percentuale più bassa di persone (50%), irritabilità e impazienza (punteggio medio = 3,40) e ansia e tensione nervosa (punteggio medio = 3,32). L'irritabilità e l'ansia appaiono i sintomi di maggior rilievo, valutando complessivamente sia la frequenza sia l'intensità.

Fra i soggetti che hanno riportato sintomi di irritabilità, l'80% ha usato l'integratore proposto e fra questi 52% ritiene che il prodotto sia stato di aiuto per ridurre tali sintomi e 91% ritiene che questo trattamento sia in generale un

valido supporto alla cessazione. Fra coloro che hanno provato ansia, 78% ha usato l'integratore e fra questi 60% ritiene che il prodotto abbia ridotto tali sintomi, mentre 93% gli attribuisce una buona capacità di aiuto nella cessazione in generale.

Riguardo alla valutazione dei pazienti trattati (65 soggetti) i partecipanti si sono espressi nel modo seguente:

- L'82% ha utilizzato tutti e tre gli integratori, il 9% ha utilizzato quello a prevalente azione ansiolitica.
- Tra coloro che li hanno utilizzati tutti e tre, il 42% li ritiene utili tutti, mentre il 42% ritiene più utile quello ad azione ansiolitica.
- L'89% giudica l'integratore un valido prodotto di supporto nella cessazione da fumo
- Il 100% dichiara di essersi sentito più calmo del solito.
- Il 98% dichiara di essersi sentito "più su di morale".
- Il 98% attribuisce all'integratore usato un contributo per il buon funzionamento di fegato e intestino
- L'88% lo consiglierebbe ad un amico come coadiuvante nella cessazione del fumo.

Conclusione

Queste osservazioni preliminari evidenziano una buona rispondenza all'uso del prodotto da parte delle persone che si accingono a smettere di fumare. Infatti, innanzi tutto un'alta percentuale dei partecipanti ha scelto di utilizzare questo prodotto, espressione di una preferenza da parte dei soggetti fumatori che intraprendono un programma di disassuefazione alla assunzione di prodotti "naturali" non tradizionalmente farmacologici. Questo è il dato più interessante che emerge dalla presente indagine preliminare.

Chi ha usato il prodotto sembra attribuirgli qualità positive e buone capacità di sedare i sintomi più rilevanti che si avvertono durante il tentativo di cessazione e che conducono spesso al fallimento. La scarsa numerosità di questo primo campione e soprattutto dei gruppi di trattamento non permette di valutare la significatività statistica della differenza tra i trattati e i non trattati, per cui sarebbe auspicabile una continuazione dello studio, con gruppi di trattamento allargati e una eventuale restrizione dei criteri di inclusione al fine di discriminare le effettive potenzialità del prodotto rispetto al placebo.

Bibliografia

1. Lipman M.M., McGuffin M., Wollschlaeger B.A., Goadsby P., Marcus D.M., Grollman A.P. Herbal medicine, *The New England Journal of medicine*, 2003 apr; 348: 1498-1501.
2. F. Romana Gallo, E. Federici, G. Panzini, I. Altieri, Valutazione di sicurezza dei preparati erboristici, *Notiziario Istituto Superiore di Sanità* 2003; 16 (10).
3. Schafer HL, Schafer H, Schneider W, Elstner EF, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH. Sedative action of extract combinations of *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*, *Arzneimittel-Forschung Drug Research*, 1995; 15:124-126.
4. Vincieri FF, celli S., Mulinacci N., Speroni E. An approach to the study of the biological activity of *Eschscholtzia californica*, *Cham Pharmacol. Res Comm* 1998; 2 (Suppl 5): 41-44.
5. Kleber E., Schneider W., Schafer HL, Elstner EF. Modulation of key reactions of the catecholamine metabolism by extracts from *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava*, *Arzneimittel-Forschung Drug Research*, 1995; 45:127-131.
6. Reimeier C., Schneider L., Schneider W., Schafer HL, Elstner EF. Effects of ethanolic extracts from *Eschscholtzia californica* and *Corydalis cava* on dimerization and oxidation of enkephalins. *Arzneimittel-Forschung Drug Research*, 1995; 45:132-136.
7. Capasso A., Pinto A. Experimental investigations of the synergistic-sedative effect of *Passiflora* and *Kawa*, *Acta Therapeutica* 1995; 21:127-140
8. Bourin M., Bougerol T., Guittou B., Broutin E., A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: controlled study versus placebo. *Fundam Clin Pharmacol* 1997; 11:127-132
9. Speroni E., Minghetti A. Meuripharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. *Planta medica* 1998; 54:488-491
10. Medina JH., Paladini AC., Volfman C., Levi de Stein M., Calvo D., Diaz LE, Pena C. Chrysin (5,7-dihydroxyflavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties, *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 2227-2231
11. Santos MS., Ferreira F., Cunha AP., Carvaho AP., Ribeiro CF, Macedo T. Synaptosomal GABA release influenced by valerian root extract: involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn* 1994; 327:222-23
12. Weilmayr T., Ernst E. Therapeutic effectiveness of *Crataegus*. *Fortschr med* 1996; 114:27-29
13. Sayed MD. Traditional medicine in health care. *Journal of Ethnopharmacology* 1980; 2: 19-23
14. Gebhardt ? Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998; 286:1122-1128
15. Hemmerle H., Burger HJ., Below P; Schubert G., Rippel R., Schindler PW, Paulus E. Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase. *J Med Chem* 1997; 40:137-145.
16. Tinghino B. La fitoterapia nella disassuefazione da tabagismo, *Tabaccologia*, 2003; 2: 33-38
17. Niedzwiecki, A., Rath, M., et al. "Cytotoxic effect of lipophilic substitution at 2-, 6-, and 2, 6- positions in ascorbic acid and expression of matrix metalloproteinases in HepG2 cells, melanoma cells, and normal human dermal fibroblast. *Am Coll Nutr* 20/5 2001: 575.
18. Ross, D., Mendiratta, S., et al. Ascorbate 6-palmitate protects human erythrocytes from oxidative damage. *Free Radic Biol Med*, 1999; 26 (1-2): 81-89.
19. Rath, M., Pauling, L. Plasmin-induced proteolysis and the role of apoprotein(a), lysine and synthetic lysine analogs. *Journal of Orthomolecular Med*, 1992; 7: 81-82.
20. Zagà V., Mura M, Fabbri M. Ruolo ontogenetico dei radicali liberi nel fumo di tabacco. *Tabaccologia*, 2003; 2:27-32.
21. www.sporttraining.net/alimentazioneintegratori.htm