

Ruolo della fitoterapia nel trattamento del tabagismo

Role of Phytotherapy in tobacco treatment

Alexandre Nagy, Lidia Mangiaracina, Giacomo Mangiaracina

Riassunto

Introduzione. Il tabagismo è una patologia da dipendenza che richiede un approccio terapeutico complesso e personalizzato. Le Linee Guida cliniche garantiscono un trattamento appropriato ed efficace, ma in base al principio della “personalizzazione” dell’intervento terapeutico, è opportuno ampliare lo spettro degli interventi terapeutici, non limitandoli solamente ai farmaci correnti e ai prodotti sostitutivi della nicotina. Esaminando la letteratura scientifica prodotta nell’ultimo decennio nell’ambito dell’approccio fitoterapico al tabagismo, gli autori esplorano le possibilità di un approccio fitoterapico complementare oltre a un adeguato cambiamento dello stile di vita nel fumatore in terapia, in particolare nei pazienti che rifiutano il farmaco.

Materiali e metodi. Gli Autori hanno effettuato una revisione della letteratura scientifica (Cochrane, PubMed), di pubblicazioni su riviste tematiche specializzate di società scientifiche (Phytothérapie, Tabaccologia), di testi di riferimento in materia per il loro valore storico o per le informazioni in ambito botanico, e di siti internet specializzati. Nell’approccio fitoterapico al tabagismo sono state esaminate le piante i cui principi attivi possono avere un proprio ruolo specifico.

Risultati. Oltre a bupropione e varenicline, in rigorosa associazione con il counseling e la terapia di gruppo, anche la citisina si è dimostrata efficace nella cessazione a lungo termine. La lobelina (estratta da *Lobelia inflata*), usata negli anni '30 è stata oggetto di attenzione in studi più recenti. Sia lobelina che citisina sono agonisti parziali dei recettori nicotinici. Gli autori hanno elaborato uno schema riassuntivo, sulla base della classificazione di Gigon, riadattata e strutturata in sei categorie di piante: GABAergiche, serotonergiche, agonisti parziali dei recettori nicotinici, vascolari-adattogene, quelle ad attività antiossidante e un’ultima categoria inclassificabile di “piante utili”.

Conclusioni. La fitoterapia può ragionevolmente essere usata in modo complementare e in associazione a un trattamento standard del tabagismo, qualora non vi fosse conflitto con l’azione dei farmaci impiegati in prima istanza. Ammettendo che nessun farmaco da solo possa curare una dipendenza, il che vale anche per un prodotto fitoterapico, il trattamento razionale prevede anche un approccio comportamentale integrato, in linea con gli attuali orientamenti. Nell’ambito della “fitoterapia antitabagica”, la citisina, alcaloide estratto dal *Laburnum anagyroides*, risulta la sostanza più accreditata e con maggiore efficacia documentata.

Parole chiave: smettere di fumare, terapia del tabagismo, linee guida, fitoterapia, stile di vita.

Summary

Introduction. Tobacco addiction is a complex disease that requires a personalized approach. The Clinical Guidelines aim to ensure proper and effective treatments. Nevertheless, if we talk of “personalizing” the therapeutic approach, it would be more appropriate to enlarge the spectrum of therapeutic intervention rather than considering only the current pharmaceutical approaches and nicotine replacements on the market. By examining the last decade of scientific literature on phytotherapy, authors have explored the possibility of a complementary use of phytotherapy along with lifestyle changes in tobacco treatments. Making a hypothesis about the role and the place of phytotherapy and lifestyle changes in tobacco treatments, especially for those patients who refuse the pharmaceutical approach.

Materials and methods. The authors examined scientific literature (Cochrane, PubMed), publications of scientific societies (Phytothérapie, Tabaccologia), historical and botanic texts, specialized websites on the matter. The Phytotherapy approach has examined specific plants whose active principles could help in tobacco treatment.

Results. Beside the use of bupropion and varenicline, in strict association with counseling and group therapy, the use of cytisine has been found effective in long term smoke cessation. Lobeline (from *Lobelia inflata*), used in the thirties, has been object of attention in the most recent studies. Both lobeline and cytisine have been demonstrated to be partial agonists of the nicotine receptors. Authors have created a schematical chart, based on the reviewed and upgraded version of the classification of Gigon of six categories of plants: GABAergic, serotonergic, partial agonists of nicotine receptors, vascular-adaptogenic, antioxidants and, at last, an unclassified category of “useful plants”.

Conclusions. Phytotherapy could reasonably be used in a complementary way and in association with the standard tobacco treatments, as far as not in conflict with other drugs as undesirable effects. Assuming that no drug by itself can treat addictions, including phytotherapy with its herbal products, according to the most recent findings, a rationalized treatment is in favour of a behavioral integrated approach. Regarding phytotherapeutic approach in tobacco treatment, cytisine, alkaloid from *Laburnum anagyroides*, is considered the most accredited substance with the most documented efficacy.

Keywords: tobacco treatments, guidelines, phytotherapy, lifestyles.

Alexandre Nagy (alexandrenagy@yahoo.fr)
General Practitioner, University diploma in Phytotherapy (DIU Phytothérapie, Aromathérapie) obtained from the Université Paris Descartes, France

Lidia Mangiaracina
Psychologist, Walla Walla, Washington state, USA.

Giacomo Mangiaracina
Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, Italy.

Introduzione

Vista la sua ampia diffusione, il tabagismo viene considerato una patologia epidemica. Che sia attivo o passivo, esso tocca tutti i paesi del mondo, sia gli uomini che le donne di qualsiasi età e provenienza e di qualsiasi classe sociale. Prima causa evitabile confermata di malattie croniche e di morte nella società moderna, costituisce una piaga per tutti i popoli. Le Linee Guida cliniche per il trattamento del tabagismo rappresentano la condotta maestra di un trattamento appropriato ed efficace, ma nulla esclude l'opportunità di ampliare lo spettro degli interventi terapeutici, non limitandoli solamente all'utilizzo di prodotti sostitutivi della nicotina e di farmaci. Dal momento che nell'ultimo decennio la fitoterapia ha consolidato e affermato la sua posizione nel contesto della formazione universitaria, non si vuole escludere la possibilità che il terapeuta del tabagismo ne possa ricavare un bagaglio informativo finalizzato ad una eventuale utilità nell'impiego terapeutico complementare al trattamento farmacologico o nel caso in cui il paziente fumatore rifiutasse il farmaco. A ciò fa riscontro il fatto che, da nostre osservazioni empiriche effettuate in 7 anni presso il servizio tabagismo del Policlinico Umberto I di Roma (dal 2002 al 2009), circa la metà degli 800 soggetti fumatori a cui era stato proposto il farmaco, ne rifiutava l'assunzione, mentre un approssimativo 30% di questi sarebbe stato propenso ad assumere trattamenti "alternativi" o "naturali".

Obiettivi

Scopo principale di questa analisi è quello di offrire una informazione selezionata e sistematizzata al servizio del terapeuta del tabagismo, che possa in questo modo essere agevolato nel valutare se e come usare estratti a base di piante o fitoderivati e in quali situazioni sia possibile fare uso di fitofarmaci oppure oli essenziali a supporto delle regole fissate e predefinite dalle linee guida per il trattamento del tabagismo. I dati di letteratura scientifica confortano l'ipotesi che la fitoterapia possa rappresentare un supporto ulteriore alla cessazione del fumo.

Materiali e metodi

È stata attuata una revisione dei dati di letteratura scientifica internazionale (*Cochrane, PubMed*), di pubblicazioni su riviste scientifiche nazionali (*Phytothérapie, Tabaccologia*), di testi di riferimento in materia, per il loro valore storico (libri del dottor Jean Valnet), per le informazioni in ambito botanico (*Enciclopedia Botanica di Burnie*) o fitoterapico (i libri "*Phytothérapie*" di Bruneton ma anche quello di Arnal-Schnebelen), e di siti internet specializzati (*Système Canadien d'information sur les plantes toxiques, Système Canadien d'information sur la biodiversité; The Plants Database; Catalogue of Life; Office of Dietary Supplements - National Institutes of Health; Società Italiana di Medicina Naturale*).

Pur nella stretta applicazione delle linee guida, nell'identificazione dei fumatori nei rispettivi 6 gruppi (fumatori a rischio semplice, fumatori a rischio multiplo, fumatori malati, fumatori difficili, non fumatori esposti a rischio

Introduction

Tabagism, for how fast it's spreading, is believed to be an epidemic pathology: either in a passive or active way, it touches every country of the world, both men and women of every age and social background. It's being confirmed to be the first avoidable cause of chronic disease and death in modern society. It's evil for the people all over the world.

The "Clinical Guidelines" for the treatment of tobacco are nowadays considered to be the leading way for an effective and appropriate treatment, but nothing excludes the opportunity to enlarge the spectrum of therapeutic interventions, by not only limiting them to the use of medications and nicotine replacements. If we consider that in the last decade Phytotherapy has consolidated and affirmed its place at an academic level, we don't want to exclude the possibility that whoever trained in tobacco treatments could find in it precious information finalized to be complementary to the pharmaceutical approach, especially for those patients who don't want to take medicines to quit smoking. From our empirical observations of 7 years in tobacco treatments at "Policlinico Umberto I" Hospital in Rome (2002-2009), almost half of the 800 smokers who was recommended to use medicines to quit smoking, refused to do so, while a 30% of them would agree to take alternative or natural treatments instead.

Objectives

The main objective of this analysis is to offer a selected and systematic information that specialists in tobacco treatments, could use in such ways to evaluate if and how to use herbal extracts and phyto-derived as well as to see in which situation it might be possible to use phyto pharmaceuticals or essential oils in addition to the fixed regulations and predefined rules on the matter. Scientific literature supports the hypothesis that phytotherapy could represent an extra help in the smoke cessation process.

Materials and Methods

The following scientific literature has been reviewed: International scientific literature (Cochrane, PubMed), publications on National scientific magazines (Phytothérapie, Tabaccologia), specific texts of historical value on the matter (Dr Jean Valnet books), botanic related information (Encyclopaedia Botanica, Burnie), phytotherapy texts ("Phytothérapie" of Bruneton but also of Arnal-Schnebelen), and specialized web-sites (Système Canadien d'information sur les plantes toxiques, Système Canadien d'information sur la biodiversité; The Plants Database; Catalogue of Life; Office of Dietary Supplements - National Institutes of Health; Società Italiana di Medicina Naturale).

In strict application to the guidelines, smokers have been classified in 6 groups (simple risk smokers, multiple risk smokers, sick smokers, difficult smokers, non smoker exposed at passive smoke risk and pregnant women smokers), then we have applied phytotherapy only to the simple risk smokers who would refuse the pharmaceutical approach. In theory, phytotherapy could be used in a complementary way in as-

di fumo passivo e donne in gravidanza fumatrici), abbiamo considerato il campo di applicabilità della fitoterapia ai soli fumatori a rischio semplice che rifiutano il farmaco. La fitoterapia potrebbe teoricamente essere impiegata in modo complementare e in associazione ad un trattamento standard, qualora non vi fosse conflitto con l'azione dei farmaci impiegati in prima istanza, a vantaggio della compliance di un paziente che rifiuta il farmaco.

Risultati e discussione

La nicotina, alcaloide precursore delle nitrosammine, è presente nella pianta *Nicotiana tabacum*, della famiglia delle Solanacee, possiede note proprietà neurolettiche e stimolanti, agisce sull'area del tegmento ventrale dell'encefalo e provoca il rilascio di dopamina, principale mediatore del piacere. Crea in tal modo un rinforzo positivo attraverso il circuito cosiddetto "della gratificazione" (reward) [1-3]. Il bisogno di nicotina nel fumatore è dettato da vari fattori, anche genetici, legati anche al metabolismo stesso della nicotina. I metabolizzatori lenti di nicotina hanno una maggiore permanenza della sostanza nei circuiti cerebrali raggiungendo di conseguenza un grado di soddisfazione maggiore anche a dosi moderate rispetto ai metabolizzatori rapidi [4, 5]. L'uso di estratti a base di piante, anche in forma di oli essenziali, potrebbe agire su questi meccanismi neurobiologici modificando il rilascio di dopamina nelle aree interessate o la velocità con la quale la nicotina viene metabolizzata [6, 7].

Essenziale risulta anche intervenire in modo concomitante sulla modifica del comportamento del paziente tramite un approccio cognitivo-comportamentale sia individuale che di gruppo, considerando che nessuna terapia farmacologica di per sé è in grado di risolvere una patologia da dipendenza [8, 9]. Scopo del terapeuta è rendere il paziente attivo e responsabile, vero protagonista del proprio cambiamento, sostenendolo, facendolo riflettere e stimolandolo ad agire in funzione del cambiamento secondo i modelli teorici classici [10].

È ormai acquisito che nei fumatori di 10 o più di 10 sigarette al giorno, la farmacoterapia associata al counseling individuale migliora il successo a lungo termine [9]. Il colloquio tabaccologico risulta il momento chiave nel trattamento e corrisponde al primo vero contatto col paziente, dove il terapeuta accede per la prima volta ad ogni informazione utile finalizzata al trattamento.

Le evidenze scientifiche hanno consacrato da anni il bupropione e la vareniclina (derivata dalla citisina) nella terapia farmacologica del tabagismo, in rigorosa associazione con counseling e terapia di gruppo, ma è altrettanto importante sottolineare la valenza che la citisina, estratta dal *Laburnum anagyroides* (o *Cytisus laburnum*, termine usato come sinonimo), ha assunto negli ultimi anni. Impiegata in alcuni paesi dell'Est europeo sin dagli anni '60 con il nome commerciale di "Tabex", ne è stata dimostrata l'efficacia nella cessazione a lungo termine [11-17].

La lobelina, estratta da *Lobelia inflata* anche denomina-

sociation to a standard treatment, unless there is a problem of adverse reaction/intolerance to that specific medicine, and in that case the patient would rather be compliant to the herbal approach instead.

Results and discussion

*Nicotine, alkaloid precursor of nitrosamines, is found in the plant *Nicotiana tabacum*, from Solanaceae, and has known stimulant and neuroleptic properties: it acts on the encephalic ventral tegmental area provoking the release of dopamine, main mediator of hedonic pleasure. It activates a positive enforcement through the known "reward circuit" [1-3]. The need of nicotine in a smoker is dictated by multiple factors, some genetics, and some related to the metabolism of nicotine. Smokers with a slow metabolism of nicotine have a longer action on the cerebral circuit, and therefore producing a higher level of satisfaction compared to that ones with a rapid metabolism [4, 5]. The use of these herbal extracts, in form of essential oils, could act on these neurobiologic mechanisms modifying the release of dopamine in the interested areas or change the speed by which nicotine is metabolized [6, 7].*

In the mean time it is crucial to intervene by changing the patient's behavior through an individual and group cognitive-behavioral approach, being aware that no pharmacologic therapy by itself is able to resolve a pathology of dependence [8, 9]. The therapist's goal is to make the patient active and responsible, real protagonist of his change, by supporting him, making him think and stimulating him to act toward the change according the classical theoretical models [10].

It is known that in smokers of 10 or more cigarettes a day, pharmaceutical approach associated with an individual counseling improves the long term success [9]. The first evaluation for a tobacco detox plan is, at the moment, considered the key for treatment because in this very first contact with the patient, the therapist gives access for the first time to all the information finalized to the treatment.

*Scientific evidence has, for years, highly considered bupropion and varenicline (which was developed from cytisine) in the pharmacologic tobacco treatment, in strict association with counseling and group therapy, but it is also important to underline that cytisine, extracted from the plant *Laburnum anagyroides* (or *Cytisus laburnum*, term used as a synonym), has found interest in the last few years. It was used in some Eastern European Countries in the '60 with the name on the market of "Tabex" and its long term effects in quit smoking were proved [11-17].*

*Lobeline, derived from *Lobelia inflata* and even called "Indian Tobacco", was used in the '30ies to help smokers to quit, but recent studies have not proved its efficacy [18]. Both lobeline and cytisine are partial agonists of nicotine receptors [19]. *Laburnum* and *Cytisus* are two types of plants that from a botanic point of view both belonging to the family of Fabaceae, often confused with each other and called with the same name [12, 20]. Even though cytisine is a quinolizidine alkaloid from which Pfizer labs derived varenicline, known for being toxic [7], an article published in *The Lancet* says, though,*

to “Tabacco indiano”, è stata impiegata negli anni ‘30 per aiutare i fumatori a smettere, ma studi recenti non ne hanno dimostrato l’efficacia [18]. Sia la lobelina che la citisina sono agonisti parziali dei recettori nicotinici [19]. *Laburnum* e *Cytisus* sono due generi di piante che dal punto di vista botanico appartengono ambedue alla famiglia delle *Fabaceae*, spesso confuse e chiamate popolarmente nello stesso modo [12, 20]. Benché la citisina, un alcaloide chinolizidinico da cui i laboratori Pfizer hanno derivato la vareniclina, sia noto per la sua tossicità [7], un articolo pubblicato su *Lancet* riporta invece che l’ingestione di alcune parti del *Laburnum anagyroides* (granelli, baccelli o fiori) da parte di bambini, non è così pericolosa da giustificare nella maggior parte dei casi un ricovero ospedaliero [21].

Nell’approccio fitoterapico al tabagismo abbiamo dunque passato in rassegna le piante i cui principi attivi possono avere un proprio ruolo, inserendole in una Tabella riepilogativa. Per maggiore sistematicità ci siamo orientati sulla classificazione di Gigon [1, 2], riadattata selezionando i principi che possono avere una collocazione in ambito trattamentale e poi strutturata in 6 categorie di piante secondo le loro azioni principali, riassunte in un’unica tabella “a colpo d’occhio” a cui fare riferimento nella possibilità che il terapeuta possa fare una scelta ragionata.

Piante ad azione GABAergica

Appartengono a questa categoria la *Valeriana officinalis* (radice), *Passiflora incarnata* (parte aerea fogliuta), *Crataegus monogyna* (Biancospino; fiori e foglie), *Eschscholzia californica* (parte aerea fiorita). Se è vero venga comunemente attribuita alla valeriana un’efficienza ben nota nel trattamento dell’ansia, il nervosismo e l’insonnia, l’uso della valeriana risulta a tutt’oggi molto discusso in ambito scientifico [1, 2, 22-24]. Ad esempio, secondo Miyasaka, i dati risultano ancora insufficienti per capire quale sia l’efficienza della valeriana rispetto al diazepam e al placebo, nel trattamento dell’ansia [22]. Secondo alcuni autori, la valeriana sembra agire incrementando il livello di GABA nel cervello [1, 2, 24, 25]. L’effetto della valeriana non sembra attribuito ai valepotriati contenuti in essa (molto instabili), bensì all’acido valerico, un sesquiterpene presente in particolare negli estratti idro-alcolici. Preferire quindi l’uso di estratti idro-alcolici piuttosto che assumere degli infusi a base di radice di valeriana [26-28].

L’uso di altre piante ad azione sedativa risulta utile, in particolar modo la passiflora, il biancospino, la melissa (*Melissa officinalis*; foglie) e il luppolo (*Humulus lupulus*; infiorescenze femminili). L’escolzia (*Eschscholzia californica*) sembra avere degli effetti benefici [7, 24, 29]. Benché la lavanda possa essere usata anche nell’ambito della fitoterapia, il suo uso riveste un interesse maggiore sotto forma di olio essenziale [30-33]. L’impiego di psicofarmaci non ha dimostrato efficacia nel trattamento del tabagismo ma rappresentano comunque ausili terapeutici collaterali per contenere eventuali reazioni indesiderate del paziente in fase di craving. Pertanto alcune piante potrebbero trovare

that the ingestion of some parts of *Laburnum anagyroides* (grains, seeds or flowers) by children, is not that dangerous to the point of being hospitalized in most of the cases [21].

By applying phytotherapy to tobacco treatment we have therefore listed those plants whose active principles play a specific role.

To make it more systematic we have chosen the classification of Gigon [1, 2] readapted selecting those principles that could be used in treatment, and it’s structured in 6 categories of plants based on their main actions. These categories are summarized in a single chart to which the therapist of tobacco treatments can refer to and reasonably choose among them.

Plants with GABAergic activity

The following plants belong to this category: *Valeriana officinalis* (roots), *Passiflora incarnata* (leaves), *Crataegus monogyna* (mayflower, flowers and leaves), *Eschscholzia californica* (flowers). If it’s true that valerian is considered effective for the treatment of anxiety, nervousness and insomnia, it is also true that there is controversy on its use at a scientific level [1, 2, 22-24]. For instance, according to Miyasaka, there’s insufficient data to understand valerian efficacy compared to diazepam and placebo, in anxiety treatments [22]. Some authors believe that valerian seems to act by activating GABA levels in the brain [1, 2, 24, 25]. Valerian effects don’t seem attributed to valepotriates contained in it (very unstable), but to valeronic acid, a sesquiterpene found in hydroalcoholic extracts. Therefore it is preferable to use hydroalcoholic extracts rather than infusions of valerian roots [26-28].

The use of other plants with sedative action is useful, especially passionflower, mayflower, melissa (*Melissa officinalis*, leaves), hop (*Humulus lupulus*, flowers). The *eschscholzia* (*Eschscholzia californica*) seems to have beneficial effects [7, 24, 29]. Even though lavender could be used in phytotherapy, it is generally used as essential oil [30-33].

Psychoactive drugs have not been demonstrated to be highly effective in tobacco treatment but they are therapeutically helpful in smokers with undesired symptoms during the craving. Therefore some plants with relaxation and sedative properties could be used as well in patients who don’t want to take the actual medicines. In tobacco treatment the use of valerian is the phytotherapy answer to anxiety management, either taken by itself or in association to hawthorn, passionflower, melissa or hop [34-36]. In any case, to be safe, sedative herbs and psychoactive drugs should not be associated to avoid a pharmacological empowered action. More studies on herbal efficacy for tobacco treatments would be needed.

It seems that some aliments have light “anxiolytic effects” in spite of the consideration of Valnet founded on popular culture: “by smelling an onion cut in half it can stop a nervous breakdown” [37].

Some foods seems to have also benzodiazepines but not enough to generate therapeutical effects [38]. At last, magnesium is prescribed in some countries to patients with mild anxiety or depression [39, 40] and it is also prescribed in asso-

impiego proprio per le loro proprietà rilassanti e sedative sempre e comunque nei pazienti che avversano trattamenti farmacologici. La risposta fitoterapica al trattamento dell'ansia nella terapia antitabagica è rappresentata elettivamente dalla valeriana, assunta da sola o in associazione con biancospino, passiflora, melissa o luppolo ad esempio [34-36]. In ogni caso e per precauzione, non andrebbero associate piante ad azione sedativa a psicofarmaci di sintesi, per evitare un'eventuale potenziamento dell'azione psicoattiva dei farmaci. Servirebbero studi più approfonditi in merito per definire le modalità d'uso e l'efficacia di queste piante nella cura del tabagismo. Sembra che alcuni alimenti presentino una lieve azione "ansiolitica", nonostante Valnet si esprimesse in questi termini attingendo dalla cultura popolare: "tagliata in due e respirata fortemente, la cipolla può fermare una crisi nervosa" [37]. Alcuni alimenti conterrebbero anche benzodiazepine ma in quantità non sufficiente a generare un reale effetto ansiolitico [38]. Infine, il magnesio viene prescritto in alcuni Paesi a pazienti con lieve ansia o depressione [39, 40] anche in associazione con estratti vegetali [41]. L'associazione col silicio sembra potenziarne la sua assimilazione intracellulare [42].

Piante ad azione serotoninergica

Vi fanno parte l'iperico (*Hypericum perforatum*; sommità fiorita e foglie), la griffonia (*Griffonia simplicifolia*; semi), lo zafferano (*Crocus sativus*; pistillo) [1, 2]. Durante il medioevo, l'iperico, conosciuto nel Nord Europa come St John's wort (erba di San Giovanni), veniva usato per le sue virtù magicomistiche, in particolare per allontanare i demoni (fuga daemonum), motivo per il quale veniva appeso nelle case sopra le sacre icone [43]. Oggi viene usato come "antidepressivo naturale", nelle forme di depressione lieve, come inibitore non selettivo della ricaptazione della serotonina, della dopamina e della noradrenalina [1, 2, 7, 24, 29]. È risultato persino efficace come antidepressivo e ansiolitico nell'animale, e nel 2003, Catania et al., avrebbero persino dimostrato una riduzione dei sintomi di astinenza da nicotina in topi trattati con iperico [44]. Ma nel 2006, uno studio neozelandese sull'uomo dimostrava che l'iperico non portava benefici nella cessazione a lungo termine dal fumo [45] e nel 2010, il gruppo della Mayo Clinic di Rochester evidenziava che l'iperico non riduceva i sintomi d'astinenza nicotina e non modificava le percentuali di ricadute [46].

Piante ad azione vascolare e adattogena

Il termine "adattogeno" è stato introdotto da Lazarev negli anni Cinquanta, associando la parola latina *adaptare* a quella greca *genes*. A questa categoria appartengono dunque piante o composti ad azione stimolante in grado di incrementare la resistenza o l'adattamento allo stress in modo aspecifico [47]. A questa categoria appartengono tutte le specie di Ginseng e in particolare il *Panax ginseng* (radice), come anche l'Eleuterococco (*Eleutherococcus senticosus* = "ginseng di Siberia"), il *Withania somnifera* ("Ginseng indiano"). Alcune piante agiscono sul sistema

di attivazione con estratti vegetali [41]. L'associazione con silicio sembra aumentare il suo metabolismo intracellulare [42].

Plants with serotonergic action

The following plants belong to this category: hypericum (*Hypericum perforatum*; flowers and leaves), griffonia (*Griffonia simplicifolia*; seeds), saffron (*Crocus sativus*; pistillo) [1, 2]. In the middle ages, hypericum, known in northern Europe as St John's wort, used for its magic properties, especially to cast out demons (fuga daemonum), and that's why it would be hanging by the houses on the top of holy icons [43]. It is nowadays used as a natural antidepressant, in some forms of light depression, as a non selective serotonin, dopamine and noradrenaline inhibitor [1, 2, 7, 24, 29]. It was even found effective in animals as antidepressant and in 2003, Catania et al. have demonstrated a reduction of nicotine abstinence in rats treated with hypericum [44]. In 2006 a New Zealand study showed that hypericum didn't bring any benefits for long term smoke cessation [45] and in 2010 a group from Mayo Clinic in Rochester has put in evidence that hypericum didn't reduce nicotine abstinence symptoms and didn't change the percentages of starting smoking again [46].

Plants with adaptogenic and vascular action

The term "adaptogenic" was introduced by Lazarev in the fifties, and it comes from associating the latin word *adaptare* and the greek one *genes*. To this category belong those plants which act as stimulants and able to increase resistance or adaptation to stress [47].

To this category belong all the species of Ginseng and in particular *Panax ginseng* (roots), *eleuterococcus* (*Eleutherococcus senticosus*) known worldwide as "Siberian ginseng", and *Withania somnifera* ("Indian ginseng").

Some plants act on the vascular system and on the emoreologic level [24, 48, 49] as a vasodilator and as a blood thinner.

Ginkgo biloba, known and used in ancient times, is nowadays used for treatments of memory and attention deficit, believed to improve the cerebral circulation. Though legal in the market, it is recommended to take it when prescribed by a specialist [1, 2, 24]. According to Woelk, *ginkgo* should be used in the management of anxiety [50].

If it's true that smokers who are trying to quit should avoid coffee and plants containing caffeine such as guarana, plants that have a tonic-adaptogenic effect could represent an extra help for the treatment of light depression after smoking cessation [1, 2, 7, 24, 29]. The Italian society of natural medicine (Società italiana di medicina naturale) states that the use of *Eleutherococcus senticosus* has been associated in rare cases to high blood pressure [51]. *Eleuterococcus* should therefore be avoided for safety in patients with hypertension, as well as liquorice (*Glycyrrhiza glabra*) for its mineralcorticoid effect, which could lead, in case of long term use, to hypokalemia and increase of blood pressure [1, 2, 52]. On the contrary, the use of garlic lowers the blood pressure and it has diuretic and natriuretic effects [53]. Even olive tree leaves (*Olea europaea*) seem to have an anti-hypertensive and diuretic effect. Assum-

vascolare e sul piano emoreologico [24, 48, 49] con azione vasodilatatrice e fluidificante del sangue.

Il Ginkgo biloba, conosciuto e usato da tempi remoti, viene impiegato nel trattamento dei deficit di memoria o dell'attenzione, si presume migliorando la perfusione sanguigna a livello cerebrale. Sebbene di libero acquisto e consumo, si raccomanda comunque l'indicazione appropriata da parte del medico specialista [1, 2, 24]. Secondo Woelk, il Ginkgo troverebbe impiego anche nel controllo dell'ansia [50]. Se è vero che bisogna evitare l'assunzione di caffè o di piante contenente caffeina come il Guaranà nei fumatori che tentano di smettere, le piante che presentano un effetto "tonico-adattogeno" potrebbero rappresentare un ulteriore aiuto nel trattamento delle "cadute di tono", a modesta componente depressiva, nell'astinenza da tabacco [1, 2, 7, 24, 29]. La Società Italiana di Medicina Naturale riporta che l'uso dell' Eleuterococcus senticosus sia stato associato in rari casi ad una elevazione dei valori pressori [51]. L'Eleuterococco andrebbe quindi evitato a scopo precauzionale nei pazienti ipertesi, come anche la liquirizia (*Glycyrrhiza glabra*) per il suo effetto mineralcorticoide, che potrebbe portare, in caso di uso prolungato, a una ipokaliemia e ad un aumento della pressione arteriosa [1, 2, 52]. Diversamente, il consumo di aglio tende ad abbassare la pressione arteriosa e presenta effetti diuretici e natriuretici [53]. Anche le foglie dell'olivo (*Olea europaea*) avrebbero effetto anti-ipertensivo e diuretico. L'assunzione di estratto di foglie di olivo (500 mg × 2, per 8 settimane), avrebbe un effetto paragonabile a 12,5 mg di captopril assunto 2 volte al giorno in pazienti con ipertensione al 1° stadio [54].

Agonisti parziali dei recettori nicotinici

Fanno parte di questa categoria di piante il *Laburnum anagyroides* e la *Lobelia inflata*. La lobelina, alcaloide piperidinico è stato oggetto di uno studio da parte di Stead e Hughes [18], mentre la citisina, alcaloide chinolizidinico è stato studiato da numerosi autori, anche recentemente da Cahill e West [15, 19]. Valnet scriveva che la lobelina era chiamata anche "alcaloide che fa disgustare il tabacco" [55]. Nel loro studio, Stead e Hughes conclusero che la lobelina non recasse alcun beneficio e non rappresentasse un aiuto valido alla cessazione dal fumo. Nello stesso studio tuttavia, gli autori mostrano invece maggiore interesse verso la citisina. In effetti, sia lobelina che citisina, mostrano una funzione di agonismo parziale sui recettori nicotinici [18]. Allo stesso modo, nello studio sugli agonisti parziali dei recettori nicotinici, Cahill, Stead e Lancaster insistono sull'aumento della probabilità di smettere di fumare in seguito alla terapia con citisina [19]. La vareniclina invece, sostanza di sintesi che agisce come agonista parziale dei recettori nicotinici cerebrali, si fissa specificatamente sui recettori nicotinici $\alpha 4$ - $\beta 2$ [19] (che costituiscono la forma più diffusa di recettori [56]), ha ormai ampiamente dato prova di efficacia nella cessazione dal fumo a lungo termine [15, 18, 19]. La citisina deriva dal *Laburnum anagyroides*, denominato anche *Cytisus laburnum* (termini usati come sinoni-

ing olive leaves extract (500 mg x 2, for 8 weeks), it would be comparable to 12,5 mg of captopril twice a day in patients with a first stage of hypertension [54].

Partial agonists of nicotinic receptors

The following plants belong to this category: *Laburnum anagyroides* and *Lobelia inflata*. Lobeline is a piperidine alkaloid and it has been object of observation from Stead and Hughes [18], while cytisine is a quinolizidine alkaloid and was studied by many authors, recently examined by Cahill and West [15, 19]. Valnet wrote that lobeline was even called "alkaloid that makes tobacco disgusting" [55]. In their study, Stead and Hughes drew the conclusion that lobeline wouldn't bring any beneficial in smoke cessation. In the same study, though, authors show more interest in cytisine. Indeed both lobeline and cytisine are partial agonists of nicotine receptors [18]. In the same way, in the study on nicotine receptor partial agonists, Cahill, Stead and Lancaster insist on increased probability to quit smoking after a cytisine therapy [19]. In a different way varenicline, a synthesis substance, acts as a partial agonist on cerebral nicotine receptors, and it attaches specifically to the $\alpha 4$ - $\beta 2$ nicotine receptors [19] (which are known as the most common type of receptors [56]), it has already shown its efficacy in long term smoke cessation [15, 18, 19]. Cytisine derives from *Laburnum anagyroides*, even called *Cytisus laburnum* (terms used as synonyms) [11, 15, 20].

A certain number of studies have been done to evaluate the efficacy of cytisine in tobacco treatment [16, 17, 57]. In particular those on the use of cytisine on the New Zealand Māori smokers. Cytisine seems to be a good pharmacologic approach because it could be accepted by these people if it would become a "traditional Māori remedy" [58].

Cytisine could therefore be considered the most effective medicine the phytotherapist could possibly have available for tobacco treatment. As a "phytoproduct" it could more easily be accepted by patients who refuse synthesis pharmaceutical drugs. Low costs and easy to produce, it has already been used for long time as conventional therapy for smoking cessation, in different countries from Eastern Europe.

Antioxidant

Cigarette smoke acts on cytochromes, it modifies the metabolism of some pharmaceutical drugs and interferes with the first phase of hepatic detoxification [1, 59]. In the second phase, the link with glucuronic acid allow the elimination of many drugs. Glutathione as well as sulfur compounds like the glucosinolates could agevolute this second phase [59, 60].

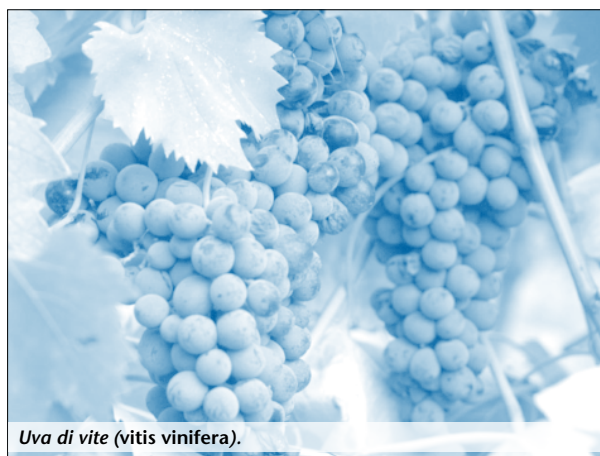
It is estimated that each cigarette has 10 thousand billions of free radicals molecules that have different shapes and could be divided in two separate groups: the one with long life found in the smoke corpuscular part (Tar phase) made of quinone-hydroquinone complexe and the one with short life found in the gas phase of tobacco smoke, made of small alkyl and alcoxy radicals more aggressive than the first ones. Smoke contains also polycyclic hydrocarbons nitrosamines, aldehydes and Polonium-210 [61, 62].

mi) [11, 15, 20]. Vari studi sono stati realizzati per valutare l'efficacia della citisina nel trattamento del tabagismo [16, 17, 57]. In particolare quello sull'impiego di citisina sui Māori della Nuova Zelanda fumatori. La citisina sembra un buon approccio farmacologico perché sarebbe accettata da questa popolazione se diventasse un "rimedio tradizionale Māori" [58]. Nell'ambito della fitoterapia per smettere di fumare, la citisina risulta quindi il farmaco più efficace che il fitoterapeuta possa avere a disposizione per il trattamento del tabagismo. Peraltro, in formulazione di "derivato vegetale" potrebbe essere accettata più favorevolmente dai pazienti che rifiutano i comuni farmaci di sintesi.

Di basso costo e di facile produzione, storicamente è stata impiegata, come terapia convenzionale per smettere di fumare, per molto tempo in diversi paesi dell'Est.

Antiossidanti

Il fumo di sigaretta agisce sui citocromi, modifica il metabolismo di alcuni farmaci e interferisce con la prima fase di detossificazione epatica [1, 59]. Nella seconda fase la coniugazione con l'acido glicuronico consente l'eliminazione di molti farmaci. Questa seconda fase può essere favorita dal glutathione, ma anche da composti solforati come i glucosinolati [59, 60]. Si stima che ogni sigaretta contenga 10 mila miliardi di molecole di radicali liberi, che si presentano sotto varie forme e possono essere distinti in due gruppi diversi, quelli a lunga emivita presenti nella fase corpuscolata (fase tar) del fumo, costituito dal complesso chinone-idrochinone e quelli a emivita breve presenti nella fase aeriforme (fase gas), costituito da piccoli radicali alchilici e alcossilici più aggressivi dei primi. Il fumo contiene anche idrocarburi policiclici aromatici, nitrosammine, aldeidi e Polonio 210 [61, 62]. Vari alimenti e composti consentono di ridurre questi rischi. La N-acetil-L-cisteina (NALC), mucolitico di largo impiego, risulta avere proprietà antiossidanti [1, 61, 63], è in grado di cedere molecole solforate e di incrementare l'attività della glutathione-reduttasi e facendo in modo che il glutathione, da ossidato diventi ridotto. Di conseguenza, i radicali liberi dell'ossigeno vengono rimossi per azione della glutathione-perossidasi che usa come substrato il glutathione ridotto. La NALC determina quindi un aumento delle riserve cellulari e plasmatiche di glutathione ridotto [61, 62]. Le crucifere (famiglia dei cavoli, *Brassicaceae*) e il crescione d'acqua sono una fonte di fenetil isotiocianato, un glucosinolato che si coniuga con la NALC per esercitare un'azione chemiopreventiva riducendo il danno ossidativo sul DNA polmonare [61, 64], che sembra anche contrastare lo sviluppo del carcinoma prostatico, inducendo apoptosi [65]. Il Selenio è un potente antiossidante naturale, insieme alle vitamine A, C ed E, in grado di ostacolare l'effetto dei radicali liberi del fumo di sigaretta [62]. Studi brasiliani hanno dimostrato la presenza di un'altissima quantità di selenio in alcuni alimenti e in particolare nelle noci del Brasile che costituiscono la fonte naturale la più ricca (in media 204 mcg di Selenio in 100 g di noci, con una quantità che può variare in funzio-



Uva di vite (*vitis vinifera*).

*Different types of foods and composites help reduce these risks. The N-acetyl-L-cysteine (NALC), mucolytic widely used, seems to have antioxidant properties [1, 61, 63], it is capable to give away sulfur molecules and increases the activity of glutathione reductase so that glutathione, from the oxidate form become reduced. Consequently, Reactive oxygen species are removed by the action of the Glutathione peroxidase which uses reduced glutathione as substrate. Therefore, NALC determines an increase of cellular and plasmatic supplies of reduced glutathione [61, 62]. Cruciferae (the cabbage family, *brassicaceae*) and the watercress are a source of phenethylisothiocyanate, a glucosinolate which connects with NALC to have a chemopreventive action by reducing the oxidative damage on lung DNA [61, 64], which also seems to oppose to the development of the prostate cancer, by inducing apoptosis [65].*

Selenium is a powerful natural antioxidant, along with vitamin A, C and E and able to obstacle the effect of the free radicals found in the cigarette's smoke [62]. Brazilian studies have demonstrated the presence of an extremely high level of selenium in some specific food and in particular in Brazil nuts which are the richest natural source of it (about 204 mcg of Selenium in 100 g of nuts, an amount that could change depending on the quality of the nuts, between 55-400 mcg for 100 g of nuts) [66, 67].

The Office of Dietary Supplements of the National Institutes of Health states that 544 mcg of selenium are found in 100 g of Brazil nuts; considering that the need of daily selenium intake of a grown adult is about 55 mcg, it therefore recommends a moderate intake to avoid eating too much [68]. A Brazilian study from 2010 focuses on the amount of selenium in sea fish; it considers it one of the most important sources of Selenium but it also underlines the levels of heavy metals such as mercury (Hg). According to this Brazilian study, sardines contain about 50 mcg/100g. Selenium seems to have a protective anti-toxic role [69]; differently than the selenate ("blocked form"), selenite only (the "activated" form) is able to lower the second pick of free radicals found in the cigarette's smoke [62]. According to the authors Ip and Lisk, Selenium in food, especially the one found in Brazil nuts, in equivalent

ne della qualità delle noci fra 55 e 400 mcg per 100 g di noci) [66, 67]. L'Office of Dietary Supplements del National Institutes of Health americano riporta valori di 544 mcg di selenio per 100 g di noci del Brasile e specifica che il fabbisogno in selenio di un adulto sano è di circa 55 mcg/die, motivo per il quale ne consiglia un consumo moderato per non andare incontro ad un apporto eccessivo [68]. Uno studio brasiliano del 2010, specifica invece la quantità di Selenio in pesci marini e considera il pesce una delle fonti più importanti, ma sottolinea anche il potenziale contenuto in metalli pesanti come il mercurio (Hg). Secondo lo studio brasiliano, le sardine ne contengono circa 50 mcg/100g. Il Selenio sembra esercitare un ruolo protettivo e antitossico [69]. Ma solo la forma selenito (forma "attivata") risulta in grado di abbattere il secondo picco di radicali liberi presenti nel fumo di sigaretta, contrariamente alla forma selenato (forma "bloccata") [62]. Secondo Ip e Lisk, il selenio alimentare, in particolare quello contenuto nelle noci del Brasile, avrebbe un'attività oncopreventiva simile a quello del selenito, a dosi equivalenti [70]. Per Thomson et al., l'assunzione di soli due noci del Brasile al giorno incrementerebbe sia i livelli di selenio, sia l'attività della glutatione-perossidasi, quanto 100 mcg di Selenio sotto forma di selenio-metionina [71].

Va ricordata per inciso la spiccata azione antiossidante del resveratrolo (3,5,4'-triidrossi-trans-stilbene), composto aromatico della classe dei fenoli che si rinviene in elevata concentrazione in piante perenni orientali (*Polygonum cuspidatum*, *Reynoutria japonica*), presente anche in elevata concentrazione nella buccia dell'uva [72]. Se non altro per sfatare il mito del "resveratrolo nel vino rosso" e del cosiddetto "paradosso francese", privo di qualsiasi fondamento scientifico in quanto che nel vino come bevanda a fermentazione alcolica, il resveratrolo si rinviene solo in concentrazioni trascurabili. Fra l'altro, la riduzione di ossigeno dovuta al CO nel sangue del fumatore, aumentando l'aggregabilità piastrinica e il danno endoteliale si sommerebbe all'effetto aterogeno del consumo di alcol, rispetto a quello del fumo o dell'alcol presi singolarmente. È quindi ragionevole evitare il consumo di bevande alcoliche se si è fumatori di vecchia data, specie oltre i 50 anni [73].

Anche la dieta, e soprattutto l'attività fisica, incidono significativamente nel ridurre i processi aterosclerotici [74]. Un'alimentazione ricca di frutta, verdure e spezie come ad esempio i chiodi di garofano, il pepe, lo zenzero, l'aglio, la curcuma (per i suoi composti polifenolici), e il peperoncino (per la capsaicina), potenzia dunque l'effetto antiossidante, ancor più se le spezie vengono associate fra loro [75, 76]. Uno studio di Zong su cellule di carcinoma mammario, dimostrerebbe che la curcumina contenuta nella curcuma, può avere un ruolo nella prevenzione delle metastasi [77] e se associato a un antinfiammatorio come il celecoxib, sembra ridurre, secondo Reiter, il danno fumo-correlato sul DNA di cellule dell'orofaringe [78]. La piperina, alcaloide presente nel pepe (*Piper nigrum* e *Piper longum*), incrementa grandemente la biodisponibilità del-

dosages, would have an oncopreventive action like the one of selenite [70]. According to Thomson et al., the assumption of only two Brazil nuts a day would increase both Selenium levels and the activity of glutathione peroxidase as well as 100 mcg of selenium methionine [71].

Resveratrol has a strong antioxidant action (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene); it is an aromatic phenolic compound found in high levels in some perennial Asian plants (*Polygonum cuspidatum*, *Reynoutria japonica*), also largely found under the grape skin [72]. It's the end of the "French myth" about the "Resveratrol in red wine", the so called "French paradox", because it doesn't have any scientific evidence: in reality, very small amounts of Resveratrol are found in wine. The oxygen reduction due to CO levels in the smoker's blood, by increasing the platelet aggregation and the endothelial damage would be in addition to the atherogenic effect of drinking alcohol, if compared to the damages of just either smoking or drinking. Therefore, it would be better for smokers, especially after fifty, to avoid alcoholic beverages [73].

Diet, and especially physical activity, have a significant impact in reducing atherosclerotic processes [74]. A diet rich of fruit and vegetables, along with some spices like cloves, pepper, ginger, garlic, turmeric (which contain polyphenols), and red pepper (which has capsaicin), it increases the antioxidant effect, especially the combination of these spices [75, 76]. A study from Zong on breast cancer cells shows that curcumin contained in turmeric, could play a role in metastasis prevention [77] and, according to Reiter, in association with an anti-inflammatory like celecoxib, it can reduce, the smoke related damage on DNA of oropharynx cells [78]. Piperine, alkaloid from pepper (*Piper nigrum* and *Piper longum*), greatly increases the curcumin bioavailability, which is very low if taken alone (orally) [79-81]. Curcumin seems to act in synergy with resveratrol, and inhibits the development of malignant neoplasms [82, 83]. Curcumin is well tolerated even at high dosages [76, 79].

Here's a list of other antioxidants: polyphenols in green tea (*Camellia sinensis*) and proanthocyanidins, polyphenols from grape seeds and especially from grape seeds extract [76, 84], lycopene, retinoid pigment which gives the red color to tomatoes and peppers and the water from the olive oil making process, rich of hydroxytyrosol, a phenolic antioxidant with a very high free radicals scavenging effects [61]. It's been proved that by taking d-limonene, a terpene from citrus fruits (*Citrus limonum*, *Citrus sinensis*, *Citrus paradisi*), it reduces neoplasms in rats exposed to cancer substances [85]; in a recent study it would act by improving the effects of hormone therapy with Docetaxel in prostate cancer cells [86]. According to Sukumaran, eugenol found in cloves seems to inhibit the mutant effects of cigarette smoke [87].

At last, the new diet integrators called Cellfood, which have many enzymes, amino acids and minerals, have been shown to be powerful antioxidants on in vitro studies [88].

Other useful plants

Cumarin found in melilotus (*Melilotus officinalis*, flowers) reduce the hepatic metabolism of nicotine and consequently

la curcumina, che risulta molto bassa se assunta da sola per via orale [79-81]. La curcumina sembra inoltre agire in sinergia col resveratrolo, inibendo, a dire degli autori, lo sviluppo di neoplasie maligne [82, 83]. L'assunzione di curcumina è ben tollerata anche ad alti dosaggi [76, 79].

Altri antiossidanti sono i polifenoli del tè verde (*Camellia sinensis*) e le proantocianidine, composti polifenolici contenuti nei semi d'uva e in particolare nell'estratto secco di semi d'uva [76, 84], il licopene, un pigmento retinoide che conferisce il colore rosso dei pomodori e dei peperoni e l'acqua "persa" durante il processo di macina delle olive, ricca di idrossitiroso, un antiossidante fenolico con altissima attività anti radicali liberi [61]. È stato anche dimostrato che la somministrazione di d-limonene, sostanza che appartiene alla famiglia dei terpeni presente negli agrumi (*Citrus limonum*, *Citrus sinensis*, *Citrus paradisi*), riduce l'incidenza di neoplasie in topi esposti a sostanze cancerogene [85] e secondo uno studio recente agirebbe migliorando l'effetto della terapia ormonale con docetaxel sulle cellule di carcinoma prostatico [86]. Per Sukumaran, l'eugenolo contenuto nei chiodi di garofano sembra inibire gli effetti mutageni del fumo di sigaretta [87].

Infine, nuovi integratori alimentari denominati Cellfood, che contengono numerosi enzimi, amino-acidi e minerali, si sono dimostrati potenti antiossidanti in vitro [88].

Altre piante utili

Le cumarine contenute nel meliloto (*Melilotus officinalis*, sommità fiorite) riducono la metabolizzazione epatica della nicotina e di conseguenza il craving [7, 89]. La somministrazione di un mix di erbe e chiodi di garofano (*Eugenia caryophyllata* anche denominato *Syzygium aromaticum*) a un gruppo di fumatori accelerava la conversione di Nicotina in Cotinina e riduceva i sintomi di astinenza, con circa 38% dei pazienti che sarebbero riusciti a smettere rispetto al gruppo di controllo [7, 90]. L'avena (*Avena sativa*) sembra utile ai fumatori che provano a smettere [7, 91]. Anche il crescione d'acqua (*Nasturtium officinale*) sarebbe in grado di modificare il metabolismo della Nicotina [7, 92].

Numerose piante presentano un'attività diuretica, epatoprotettiva, coleretica oppure colagoga (*Orthosiphon*, ortica, ribes nero, cicoria, tarassaco, bardana, cardo mariano, carciofo, *Schizandra chinensis*) [1, 2, 29, 93].

Usato dai tempi più remoti nel combattere gli effetti dell'alcol, il kudzu (*Pueraria lobata*) potrebbe anche tornare utile nel trattamento del tabagismo se non fosse per gli effetti simil-estrogenici (*estrogen-like*) [1, 49, 93]. Altre piante come la *Rhodiola rosea*, il brahmi (*Bacopa monnieri*), la mimosa (*Abizia julibrissin*), le giuggiole (*Zizyphus jujuba*), sono stati impiegate nel trattamento di stati d'ansia, depressione lieve e insonnia, come elencato da Sarris nelle sue tabelle facendo riferimento a vari studi [24].

Per l'intimo legame esistente fra il bulbo olfattivo e il sistema limbico, le molecole odoranti che penetrano nel naso stimolano i recettori localizzati nella mucosa olfattiva al di sotto della lamina cribrosa dell'etmoide [6]. Com'è

craving [7, 89]. By giving a mix of herbs and cloves (*Eugenia caryophyllata* also called *Syzygium aromaticum*) to a group of smokers it would accelerate the conversion of nicotine into cotinine, reducing abstinence symptoms with about a 38% of success higher compared to the control group [7, 90]. Oats (*Avena sativa*) seem useful to smokers who try to quit [7, 91]. watercress (*Nasturtium officinalis*) would be able to modify the nicotine metabolism [7, 92].

Many plants have the following properties: diuretic, hepatoprotective, choloretic or cholagogue (*Orthosiphon*, nettle, black currant, chicory, dandelion, burdock, milk thistle, artichoke, *Schizandra chinensis*) [1, 2, 29, 93].

Kudzu (*Pueraria lobata*) was used in ancient times to fight alcohol effects and it could now be used in tobacco treatments if it wasn't for its estrogen-like effects [1, 49, 93]. According to Sarris and his charts, and referring to various studies, other plants such as *Rhodiola rosea*, brahmi (*Bacopa monnieri*), mimosa (*Abizia julibrissin*), jujube (*Zizyphus jujuba*) have been used in anxiety treatment, light depression and insomnia [24].

Thanks to the close connection between olfactory bulb and limbic system, the odor molecules that enter the nose stimulate receptors localized in the olfactory mucosa underneath the lamina cribrosa of the ethmoid [6]. There is evidence on how nicotine receptors $\alpha 4\beta 2$ are the most common type of receptors [56] and are found especially in the ventral tegmental area (VTA). The nucleus accumbens is strictly connected to the VTA, and it's part of what is called "reward circuit". The connection of nicotine with its receptors at the VTA level, determines a release of dopamine [3]. Even pleasure related activities such as sex, eating chocolate or doing sport, increase cerebral dopamine.

Zhao et al. have used essential oil (EO) of *Angelica gigas* via inhalation on rats exposed to a sequence of injections of nicotine, with the goal of studying the extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens. The same experiment was repeated using EO extract from leaves and flowers of *Mentha arvensis* and showing a strong reduction of extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens after exposing to the EO of *Angelica gigas* steams but not in those rats who were exposed to the essential oil of *Mentha arvensis*.

In a second experiment from the same authors, rats exposed to the steams of EO of *Mentha arvensis* showed a hyperactivity compared to the group of rats exposed to the steams of *Angelica gigas*, bringing authors to think of an inhibitive action of this EO on the mesolimbic system [6]. Another study has showed a sedative effect of EO of lavender on the gerbil, after inhaling, probably due to the linalool contained in it [94].

EO of bergamot, geranium, rose and jasmine have been used with an integrated formula to control minor depressive symptoms [95]. Lemon EO seems to reduce anxiety and depression symptoms after inhaling, thanks to terpenes and limonene [96, 97]. Lavender, lemon and chamomil EO have been used in massage therapy thanks to a double way of absorbing it: by the skin and by inhaling [32, 98]. Patients have

noto, i recettori nicotinici $\alpha 4\beta 2$ costituiscono la forma più diffusa di recettori [56] e sono presenti in modo particolare nell'area del tegmento ventrale (VTA). Il nucleus accumbens, intimamente collegato al VTA, fa parte del cosiddetto "circuito della gratificazione". L'interazione della nicotina con i suoi recettori a livello del VTA determina una liberazione di dopamina [3]. Ma anche semplici attività che danno piacere, come fare sesso, mangiare cioccolato o fare sport, portano ad un aumento della dopamina intracerebrale.

Zhao et al. hanno impiegato olio essenziale (OE) di *Angelica gigas* per via inalatoria su ratti esposti a iniezioni ripetute di nicotina, al fine di studiare i livelli di dopamina extracellulare nel *nucleus accumbens*. Lo stesso esperimento è stato fatto con OE estratto dalle parti aeree di *Mentha arvensis* evidenziando una notevole riduzione dei livelli di dopamina extracellulare nel nucleus accumbens in seguito all'esposizione a vapori di OE di *Angelica gigas* ma non in quello dei ratti esposti a vapori di olio essenziale di *Mentha arvensis*. In un secondo esperimento degli stessi autori i ratti esposti a vapori di OE di *Mentha arvensis* presentavano iperattività rispetto al gruppo di ratti esposti a vapori di *Angelica gigas*, portando gli autori a pensare a un'azione inibitoria dei vapori di quest'OE sul sistema mesolimbico [6]. Un altro studio ha mostrato un effetto sedativo dell'OE di lavanda sul gerbillo, dopo inalazione, probabilmente dovuto al linalolo in esso contenuto [94].

OE di bergamotto, geranio, rosa e gelsomino sono stati impiegati con formula integrata per il controllo di sintomi depressivi minori [95]. L'OE di limone, sembra ridurre i sintomi di ansia e depressione in seguito a inalazione, per via dei terpeni che contiene e in particolar modo il limonene [96, 97]. OE di lavanda, limone e camomilla sono stati impiegati per massaggio, consentendo di fruire di due vie di assorbimento, cutanea e inalatoria [32, 98]. Massaggi con OE sono stati impiegati anche in reparti di terapia intensiva, per i loro effetti ansiolitici, rilassanti, modulatori dell'umore, migliorando lo stato di benessere dei pazienti [32]. Benché siano stati realizzati alcuni studi su animali, rimangono comunque incertezze sull'eventuale impiego specifico di OE nel trattamento del tabagismo.

L'impiego razionale di OE prevede in ogni caso la prescrizione da parte del medico e non devono essere usati in gravidanza o durante l'allattamento.

Infine, secondo Rungruanghiranya et al., l'uso di "lime" fresco (*Citrus aurantifolia*), una specie particolare di limone che si trova in alcuni paesi con clima tropicale o subtropicale (Tahiti, Messico) sembra utile come supporto alla cessazione del fumo e per ridurre il craving, ma non quanto la terapia sostitutiva nicotinica (TSN) [99, 100, 101, 102].

Conclusioni

Il Tabagismo è una patologia da dipendenza ad elevata complessità che va trattata in modo efficace seguendo indicazioni e regole precise. L'applicazione delle Linee guida e la formazione professionale degli operatori rappresentano la



Maggiociondolo (*Laburnum anagyroides*).

benefited from EO massages treatments practiced even in intensive care units for their anti anxiety, relaxing, mood control effects [32].

Despite of some studies on animals, there are still uncertainties about the specific use of EO in tobacco treatment.

A rational use of EO requires, anyway, the prescription from the medical doctor and shouldn't be used in pregnancy or during breast feeding.

*Last but not least, for Rungruanghiranya et al., the use of fresh lime (*Citrus aurantifolia*), a special kind of lemon of tropical or subtropical areas (Tahiti, Mexico) seems to be useful as a smoking cessation aid and seems to reduce craving, but not as the nicotine replacement therapy (NRT) [99, 100, 101, 102].*

Conclusions

Tabagism is a highly complex pathology of dependence that needs to be treated in an effective way following precise rules and indications. The application of Guide Lines and the professional training of operators represents the key to succeed. According to the most recent orientations and cognitive-behavioral and motivational approaches, individual counseling and group therapy are to be associated to a pharmacologic therapy in smokers of 10 or more cigarettes a day.

Our analysis is framed within an integrative perspective of therapeutic possibilities for the reason that a relevant proportion of smokers would not accept a pharmacologic treatment, while they would rather agree to an alternative or "natural" treatment. Specifically, it is not about practices not recognized by the official medical science but of a scientific field, phytotherapy.

The start is the therapeutic use of cytisine, from which varecline comes from and sold in the world market. A wide

principale chiave del successo. In linea con gli attuali orientamenti gli approcci cognitivo-comportamentali e motivazionali, il counseling individuale e la terapia di gruppo vanno associati alla terapia farmacologica nei fumatori di 10 o più sigarette al giorno. La nostra analisi si inserisce in un'ottica di integrazione delle possibilità terapeutiche proprio in considerazione del fatto che una rilevante proporzione di fumatori in trattamento non sarebbe disponibile ad accogliere un trattamento farmacologico, mentre accetterebbe un trattamento definito "alternativo" o "naturale". Nel caso specifico non si tratterebbe di pratiche non riconosciute dalla scienza medica ufficiale, ma di una materia scientifica di insegnamento e di studio, la fitoterapia. A partire dall'impiego terapeutico della citisina, da cui è derivata la vareniclina in commercio nel mondo, la conoscenza allargata delle potenzialità terapeutiche del terapeuta del tabagismo, attraverso la fitoterapia, permetterebbe di offrire una gamma di opportunità maggiore al fumatore in trattamento, sfruttando i principi scientificamente riconosciuti delle piante. ■

Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.



Lime (*Citrus aurantifolia*).

knowledge of phytotherapy as part of tobacco treatments, would offer a greater opportunity to smokers to use the scientifically recognized active principles found in some plants. ■

Tabella riassuntiva delle piante e dei loro principi.		
Categoria	Pianta	Note
GABAergica	<i>Valeriana officinalis</i> , <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Crataegus monogyna</i> (Biancospino), <i>Eschscholzia californica</i>	L'impiego di valeriana è controverso. Di una qualche efficacia nell'ansia e nell'insonnia [1, 22-24]. In associazione con biancospino, passiflora, melissa o luppolo, può avere effetti debolmente sedativi [34-36].
Serotoninergica	<i>Hypericum perforatum</i> , <i>Griffonia simplicifolia</i> , <i>Crocus sativus</i> (Zafferano)	L'iperico sembra non influire sui sintomi di astinenza nicotina e sulle percentuali di ricadute [45, 46].
Vascolari, adattogeni	<i>Ginkgo biloba</i> <i>Panax ginseng</i> , <i>Withania somnifera</i> ("Ginseng indiano") e altri tipi di "ginseng" <i>Eleutherococcus senticosus</i> ("Ginseng di Siberia")	Il Ginkgo migliora la circolazione cerebrale e viene usato nei cali di concentrazione e di memoria [1, 2]. Utile secondo Woelk per curare l'ansia lieve [50]. I ginseng hanno un azione stimolante, impiegati per aiutare i fumatori durante l'astinenza [1, 2, 7, 29, 49, 51]. L'Eleuterococco è controindicato in caso di ipertensione arteriosa [51].
Agonisti parziali dei recettori nicotinici	<i>Laburnum anagyroides</i> <i>Lobelia inflata</i>	Citisina (alcaloide chinolizidinico) [7, 15, 19]. Lobelina (alcaloide piperidinico) [7, 18, 19].
Antiossidanti	Tè verde (<i>Camelia sinensis</i>), Uva, Pomodori e Peperoni rossi, Cavoli (<i>Brassica oleracea</i>), Frutta fresca (<i>Citrus</i> , <i>Hippophae rhamnoides</i> , <i>Acerola</i>) Semi di girasole, Noci del Brasile	Prevenzione dello stress ossidativo [61]. Vitamine A, C, E e Selenio abbattano il secondo picco di radicali liberi del fumo [62]. Le noci del Brasile costituiscono una delle fonti naturali di Selenio la più importante [66, 67].
Altre piante utili	<i>Melilotus officinalis</i> , <i>Eugenia caryophyllata</i> , <i>Avena sativa</i> , <i>Nasturtium officinale</i> (Crescione d'acqua), <i>Orthosiphon</i> , Ortica, Ribes nero, Cicoria, Tarassaco, Bardana, Cardo mariano, Carciofo, <i>Schizandra chinensis</i> , Curcuma <i>Rhodiola rosea</i> , Mimosa (<i>Abizia julibrissin</i>), Giuggiola (<i>Zizyphus jujuba</i>), Brahmi (<i>Bacopa monnieri</i>), Kudzu (<i>Pueraria lobata</i>) "Lime" o "Tahiti lime" (<i>Citrus aurantifolia</i>).	La cumarina riduce la metabolizzazione epatica della nicotina e di conseguenza il craving [89]. I chiodi di garofano accelerano la conversione di Nicotina in Cotinina e riducono sintomi di astinenza [90]. L'avena riduce nervosismo e insonnia [93]. Anche il crescione modifica il metabolismo della Nicotina [92]. Varie piante hanno azione diuretica, coleretica o colagogoga [29]. Il Kudzu può giovare alla terapia del Fumo ponendo attenzione agli effetti simil-estrogenici [1, 24, 49, 93]. "Il lime fresco può essere usato con efficacia come aiuto alla cessazione del fumo" [99-102].

BIBLIOGRAFIA

1. Gigon F. Intérêt de l'association de plantes médicinales dans l'aide à l'arrêt du tabac. *Phytothérapie* (Springer). 2008; 6: 13-21.
2. Gigon F. La phytothérapie dans l'arrêt du tabac. Proposition d'une prise en charge. *Phytothérapie* (Springer). 2005; 5: 200-206.
3. De Biasi M. Meccanismi biologici della dipendenza da nicotina. *Tabaccologia*. 2006; 15: 19-23.
4. Benowitz NL. Pharmacology of Nicotine: Addiction, Smoking-Induced Disease, and Therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009; 49: 57-71.
5. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; (192): 29-60.
6. Zhao RJ, Koo BS, Kim GW, Jang EY, Lee JR, Kim MR et al. The essential oil from *Angelica gigas* Nakai suppresses nicotine sensitization. *Biol Pharm Bull*. 2005; 28(12): 2323-2326.
7. Maggi F, Moriconi G, Polidori C. Piante officinali di supporto alla terapia del tabagismo. *Tabaccologia* 2007; 2: 29-32.
8. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2005; 2: CD001007.
9. Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. *BMJ*. 2007; 335: 37-41.
10. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking toward an integrative model of change. *J of Consulting and Clinical Psychology*. 1983; 51:390-395.
11. *Cytisus laburnum* - Catalogue of Life: www.catalogueoflife.org/col/search/all/key/Cytisus+laburnum
12. *Laburnum anagyroides* - Plantes du Canada, Profil des espèces (Synonymie, Fabaceae) : www.plantesducanada.info.gc.ca/
13. *Laburnum anagyroides* - USDA, Natural Resources Conservation Service - Plants Database : www.plants.usda.gov/
14. *Laburnum anagyroides* - Système Canadien d'information sur la biodiversité, Taxonomie et nomenclature, Système d'information taxonomique intégré (SITI), Système d'information biologique par taxon: www.cbif.gc.ca/pls/itisca/
15. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P et al. Placebo-controlled trial of cytosine for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365: 1193-1200.
16. Etter JF, Lukas RJ, Benowitz NL, West R, Dresler CM. Cytosine for smoking cessation: a research agenda. *Drug Alcohol Depend*. 2008; 92: 3-8.
17. Etter JF. Cytosine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis. *Arch. Intern. Med*. 2006; 166(15): 1553-1559.
18. Stead LF, Hughes JR. Lobeline for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 2: CD000124.
19. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4: CD006103.
20. Burnie G et al. *Cytisus* (Cytise, Faux ébénier) - *Laburnum* (Cytise). Dans : Burnie G et al. *Botanica. Encyclopédie de botanique et d'horticulture*. Tandem Verlag, édition française, Réalisation et suivi éditorial Belle Page, Boulogne, 2005.
21. Forrester RM. Have you eaten laburnum? *Lancet*. 1979 May 19; 1(8125): 1073.
22. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares B. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2006; 4: CD004515.
23. Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid : safe but not effective. *Sleep Med. Rev*. 2007; 11(3):209-230.
24. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *European Neuropsychopharmacology*. 2011; 21: 841-860.
25. De Feo V, Faro C. Pharmacological effects of extracts from *Valeriana adscendens* Trel. II. Effects on GABA uptake and amino acids. *Phytother. Res*. 2003; 17(6): 661-664.
26. Bos R, Woerdenbag HJ, van Putten FM, Hendriks H, Scheffer JJ. Seasonal variation of the essential oil, valerenic acid and derivatives and valepotriates in *Valeriana officinalis* roots and rhizomes, and the selection of plants suitable for phytomedicines. *Planta Medica*. 1998; 64(2): 143-147.
27. Bos R, Woerdenbag HJ, Hendriks H, Zwaaving JH, De Smet PAGM, Tittel G et al. Analytical aspects of phytotherapeutic valerian preparations. *Phytochem. Anal*. 1996; 7(3): 143-151.
28. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J. Pharm. Pharmacol*. 1999; 51(5): 505-512.
29. Tinghino B. La fitoterapia nella disassuefazione da tabagismo. *Tabaccologia* 2003; 2: 33-38.
30. Yim VW, Ng AK, Tsang HW, Leung AY. A review on the effects of aromatherapy for patients with depressive symptoms. *J. Altern. Complement. Med*. 2009 Feb; 15(2): 187-195.
31. Lee YL, Wu Y, Tsang HW, Leung AY, Cheung WM. A systematic review on the anxiolytic effects of aromatherapy in people with anxiety symptoms. *The J. of Alternative and Complementary Medicine*. 2011 Feb; 17(2): 101-108.
32. Dunn C, Sleep J, Collett D. Sensing an improvement: an experimental study to evaluate the use of aromatherapy, massage and periods of rest in an intensive care unit. *J. of Advanced Nursing*. 1995; 21: 34-40.
33. Setzer WN. Essential oils and anxiolytic aromatherapy. *Nat. Prod. Commun*. 2009; 4(9): 1305-1316.
34. Schmitz M, Jäckel M. Vergleichsstudie zur untersuchung der lebensqualität von patienten mit exogenen schlafstörungen (vorübergehenden ein-und durchschlafstörungen) unter therapie mit einem hopfen-baldrian-präparat und einem benzodiazepine-präparat. *Wien. Med. Wochenschr*. 1998; 148(13): 291-298.
35. Koetter U, Schrader E, Käufeler R, Brattström A. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytotherapy Research*. 2007; 21(9): 847-851.
36. Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytotherapy Research*. 2006; 20(2): 96-102.
37. Valnet J. Etude particulière des essences. Dans : Valnet J. *L'aromathérapie. Se soigner par les huiles essentielles*. Maloine S.A. éditeur, Paris, édition 26, 2010.
38. Wildmann J, Vetter W, Ranalder UB, Schmidt K, Maurer R, Möhler H. Occurrence of pharmacologically active benzodiazepines in trace amounts in wheat and potato. *Biochemical Pharmacology*. 1988; 37(19): 3549-3559.
39. Jacka FN, Overland S, Stewart R, Tell GS, Bjelland I, Mykletun A. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study. *Australian and New Zealand J. of Psychiatry*. 2009; 43(1): 45-52.
40. Fromm L, Pharm B, Heath DL, Vink R, Nimmo AJ. Magnesium attenuates post-traumatic depression/anxiety following diffuse traumatic brain injury in rats. *J. of the American College of Nutrition*. 2004; 23(5): 529S-533S.
41. Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Current Medical Research and Opinion*. 2004; 20(1): 63-71.
42. Najda J, Gmiński J, Drózd M, Danca A. The action of excessive, inorganic silicon (Si) on the mineral metabolism of calcium (Ca) and magnesium (Mg). *Biological Trace Element Research*. 1993; 37: 107-114.
43. Bruneton J. Dépression. Dans : *Phytothérapie. Les données de l'évaluation*. Bruneton J. Editions Tec et Doc, Paris - Ed. médicales internationales, Cachan, 2002.
44. Catania MA, Firenzoli F, Crupi A, Mannucci C, Caputi AP, Calapai G. Hypericum perforatum attenuates nicotine withdrawal signs in mice. *Psychopharmacology*. 2003; 169: 186-189.
45. Barnes J, Barber N, Wheatley D, Williamson EM. A pilot randomised, open, uncontrolled, clinical study of two dosages of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) herb extract (LI-160) as an aid to motivational/behavioural support in smoking cessation. 2006; *Planta Medica*. 72: 378-382.
46. Sood A, Ebbert JO, Prasad K, Croghan IT, Bauer B, Schroeder DR. A randomized clinical trial of St. John's wort for smoking cessation. *The Journal of Alternative and complementary medicine*. 2010; Vol.16. Nr.7.
47. Panossian A, Wikman G, Wagner H. Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. *Phytomedicine*. 1999; 6(4): 287-300.
48. Davydov M, Krikorian AD. *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look. *J. Ethnopharmacology*. 2000; 72(3): 345-393.
49. Lu L, Liu Ya., Zhu W, Shi J, Liu Yu, Ling W et al. Traditional medicine in the treatment of drug addiction. *The Amer. Journ. Drug. Alcohol Abuse*. 2009; 35: 1-11.
50. Woelk H, Arnoldt K, Kieser M, Hoerr R. Ginkgo biloba special extract EGB 761 in generalized anxiety disorder and adjustment disorder with anxious mood: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Psychiatr. Res*. 2007; 41(6): 472-480.
51. *Eleuterococco* (*Eleutherococcus senticosus*) - Società Italiana di Medicina naturale, Scheda piante: www.simn.org/schede_piante_eleuterococco.html
52. Van Uum SH. Liquorice and hypertension. *The Neth. J. Med*. 2005; 63(4): 119-120.

- 53.** Pantoja CV, Chianq LC, Norris BC, Concha JB. Diuretic, natriuretic and hypotensive effects produced by *Allium sativum* (garlic) in anaesthetized dogs. *J. Ethnopharmacol.* 1991 Mar; 31(3):325-331.
- 54.** Susalit E, Aqus N, Effendi I, Tjandrawinata RR et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. *Phytomedicine.* 2011 Feb; 15; 18(4): 251-258.
- 55.** Valnet J. Etudes particulières des plantes. Dans : Valnet J. La phytothérapie. Se soigner par les plantes. Maloine S.A. éditeur, Paris, édition 21, 2010.
- 56.** Leonard S, Bertrand D. Neuronal nicotinic receptors: from structure to function. *Nicotine Tob. Res.* 2001; 3(3): 203-223.
- 57.** Osman W. Cytisine improves smoking cessation. *Thorax.* 2012; 67:573.
- 58.** Thompson-Evans TP, Glover MP, Walker N. Cytisine's potential to be used as a traditional healing method to help indigenous people stop smoking: a qualitative study with Māori. *Nicotine Tob. Res.* 2011; 13(5): 353-360.
- 59.** Manson MM, Ball HWL, Barrett MC, Clark HL, Judah DJ, Williamson G et al. Mechanism of action of dietary chemoprotective agents in rat liver: induction of phase I and II drug metabolizing enzymes and aflatoxin B1 metabolism. *Carcinogenesis.* 1997; vol.18, no.9, p1729-1738.
- 60.** Rose P, Faulkner K, Williamson G, Mithen R. 7-Methylsulfinylheptyl and 8-methylsulfinyloctyl isothiocyanates from watercress are potent inducers of phase II enzymes. *Carcinogenesis.* 2000; vol.21, no.11, p1983-1988.
- 61.** Mura M, Zagà V, Fabbri M. Strategie di oncoprevenzione con antiossidanti nei confronti dei radicali liberi del fumo di tabacco. *Tabaccologia.* 2003; 3: 23-28.
- 62.** Zagà V, Gattavecchia E. Radicali liberi e fumo di sigaretta. *Giorn. It. Mal. Tor.* 2002; 56. 5: 375-391.
- 63.** Van Schooten JV, Besarati Nia A, De Flora S, D'Agostini F. et al. Effects of oral administration of N-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2002; 11(2):167-175.
- 64.** Palaniswamy UR, McAvoy RJ, Bible BB, Stuart JD. Ontogenic variations of ascorbic acid and phenethyl isothiocyanate concentrations in watercress (*Nasturtium officinale* R.Br.) leaves. *J. Agric. Food Chem.*, 2003; 51(18): 5504-5509.
- 65.** Xiao D, Powolny AA, Moura MB, Kelley EE, Bommarreddy A, Kim SH et al. Phenethyl isothiocyanate inhibits oxidative phosphorylation to trigger reactive oxygen species-mediated death of human prostate cancer cell. *J. Biol. Chem.* 2010 August 20; 285 (34): 26558-26569.
- 66.** Freitas JB, Naves MMV. Composição química de nozes e sementes comestíveis e sua relação com a nutrição e saúde. *Revista de Nutrição. Campinas, mar./abr.* 2010; 23(2) :269-279.
- 67.** Freitas SC, Gonçalves EB, Antoniassi R, Felberg I, Oliveira SP. Meta-análise do teor de selênio em castanha-do-brasil. *Brazilian J. Food Technology.* Jan./mar. 2008; v.11, no.1, p54-62.
- 68.** Selenium - Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/selenium-HealthProfessional/>
- 69.** Tenuta Filho A, Macedo LFL, Favaro DIT. Concentração e retenção do selênio em peixes marinhos. *Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas.* Maio 2010; 30(Supl.1) :210-214.
- 70.** Ip C, Lisk DJ. Bioactivity of selenium from Brasil nut for cancer prevention and seleno-enzyme maintenance. *Nutr. Cancer.* 1994; 21(3):203-212.
- 71.** Thomson CD, Chisholm A, McLachlan SK, Campbell JM. Brazil nuts: an effective way to improve selenium status. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 379-384.
- 72.** Kimura Y, Okuda H. Resveratrol isolated from *Polygonum cuspidatum* root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor-induced neovascularization in Lewis lung carcinoma-bearing mice. *J Nutr.* 2001 Jun;131(6):1844-1849.
- 73.** Cakir Y, Yang Z, Knight CA, Pompilius M, Westbrook D, Bailey SM et al. Effect of alcohol and tobacco smoke on mtDNA damage and atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2007 Nov 1; 43(9): 1279-1288.
- 74.** Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, Kreimendahl T, Hood WB Jr. Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Engl J Med.* 1981 Dec 17; 305(25):1483-1489.
- 75.** Lampe JW. Spicing up a vegetarian diet: chemopreventive effects of phytochemicals. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78(Suppl): 579S-583S.
- 76.** Kidd PM. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Alternative Medicine Review.* 2009; vol.14, no.3, p226-246.
- 77.** Zong H, Wang F, Fan QX, Wang LX. Curcumin inhibits metastatic progression of breast cancer cell through suppression of urokinase-type plasminogen activator by NF-kappa B signalling pathways. *Mol. Biol. Rep.* 2012 Apr; 39(4): 4803-4808.
- 78.** Reiter M, Baumeister P, Boeck D, Schwenk-Zieger S, Harréus U. Reduction of DNA damage by curcumin and celecoxib in epithelial cell cultures of the oropharynx after incubation with tobacco smoke condensate. *Anticancer Research.* August 2012; vol.32, no.8, p 3185-3189.
- 79.** Singh S. From exotic spice to moderne drug?. *Cell. Sept.* 2007; 130: 765-768.
- 80.** Basnet P, Skalko-Basnet N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules.* 2011; 16(6): 4567-4598.
- 81.** Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PSSR. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Panta Medica.* 1998; 64(4): 353-356.
- 82.** Majumdar APN, Banerjee S, Nautiyal J, Patel BB, Patel V, Du J, Yu Y, Elliot AA, Levi E, Sarkar FH. Curcumin synergizes with resveratrol to inhibit colon cancer. *Nutrition and Cancer.* 2009; 61(4): 544-553.
- 83.** Lontas A, Yeger H. Curcumin and resveratrol induce apoptosis and nuclear translocation and activation of p53 in human neuroblastoma. *Anticancer Research.* 2004; 24(2B): 987-998.
- 84.** Zhao B, Li X, He R, Cheng S, Wenjuan X. Scavenging effect of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. *Cell Biophysics.* 1989; 14(2): 175-185.
- 85.** Wattenberg LW, Coccia JB. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone carcinogenesis in mice by d-limonene and citrus fruit oils. *Carcinogenesis.* 1991; 12(1): 115-117.
- 86.** Rabi T, Bishayee A. D-limonene sensitizes docetaxel-induced cytotoxicity in human pro-
- state cancer cells : generation of reactive oxygen species and induction of apoptosis. *J. Carcinog.* 2009; 8:9.
- 87.** Sukumaran K, Kuttan R. Inhibition of tobacco-induced mutagenesis by eugenol and plant extracts. *Mutation Research/Genetic Toxicology.* May 1995; 343(1): 25-30.
- 88.** Benedetti S, Catalani S, Palma F, Canestrari F. The antioxidant protection of Cellfood against oxidative damage in vitro. *Food and Chemical Toxicology.* 2011; 49: 2292-2298.
- 89.** Yano JK, Hsu MH, Griffin KJ, Stout CD, Johnson EF. Structures of human mitochondrial cytochrome P450 2A6 complexed with coumarin and methoxsalen. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2005; 12: 822-823.
- 90.** Lee HJ, Lee JH. Effects of medicinal herb tea on the smoking cessation and reducing smoking withdrawal symptoms. *Am. J. Chin. Med.* 2005; 33(1): 127-138.
- 91.** Schmidt K, Geckeler K. Pharmacotherapy with avena sativa - a double blind study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 1976; 14(3): 214-216.
- 92.** Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE. Effects of watercress consumption on urinary metabolites of nicotine in smokers. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1999; 8: 907-913.
- 93.** Arnal-Schnebel B, Goetz P et al. Les plantes de A à Z. Dans : Arnal-Schnebel B, Goetz P et al. *Phytothérapie. La santé par les plantes. Sélection du Reader's Digest, Deuxième édition, Bagneux,* 2010.
- 94.** Bradley BF, Starkey NJ, Brown SL, Lea RW. Anxiolytic effects of Lavandula angustifolia odour on the Mongolian gerbil elevated plus maze. *J. Ethnopharmacol.* 2007 May 22; 111(3): 517-525.
- 95.** Perry N, Perry E. Aromatherapy in the management of psychiatric disorders: clinical and neuropharmacological perspectives. *CNS Drugs.* 2006; 20(4): 257-280.
- 96.** Komiya M, Takeuchi T, Harada E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. *Behavioural Brain Research.* 2006; 172(2): 240-249.
- 97.** Fukumoto S, Morishita A, Furutachi K, Terashima T, Nakatama T, Yokogoshi H. Effects of flavour components in lemon essential oil on physical or psychological stress. *Stress and Health.* 2008; 24(1):3-12.
- 98.** Rho KH, Han SH, Kim KS, Lee MS. Effects of aromatherapy massage on anxiety and self-esteem in Korean elderly women: a pilot study. *Intern. J. Neuroscience.* 2006; 116: 1447-1455.
- 99.** Rungruanghiranya S, Ekpanyaskul C, Sakulsiyaporn C, Watcharanat P, Akkalakulawas K. Efficacy of fresh lime for smoking cessation. *J Med Assoc Thai.* 2012 Dec ; 95 Suppl 12 : S76-82.
- 100.** Burnie G et al. Citrus aurantifolia (Lime). Dans : Burnie G et al. *Botanica. Encyclopédie de botanique et d'horticulture.* Tandem Verlag, édition française, Réalisation et suivi éditorial Belle Page, Boulogne, 2005.
- 101.** Citrus aurantifolia – Système Canadien d'information sur la biodiversité, Taxonomie et nomenclature, Système d'information taxonomique intégré (SITI), Système d'information biologique par taxon: www.scib.gc.ca/pls/itisca/
- 102.** Crane JH, Osborne JL. Growing "Tahiti" limes in the home landscape. University of Florida, IFAS Extension. www.edis.ifas.ufl.edu/ch093.