

PROGETTO



INTEGRATORI PER IL MICROCIRCOLO

SOMMARIO

IL MICROCIRCOLO	3
FUNZIONI DEL MICROCIRCOLO	5
LA STASI VENOSA MICRO CIRCOLATORIA	8
LA DISFUNZIONE ENTOTELIALE	8
INTEGRATORI PER IL MICROCIRCOLO: COMPONENTI POTENZIALMENTE ATTIVI	10
CRITERI UTILIZZATI PER LA FOMULAZIONE DELLE INDICAZIONI INTESA	20
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	21

IL MICROCIRCOLO

Si intende per microcircolo la fitta rete periferica costituita dai piccoli vasi (di diametro inferiore ai 100 micron) posti tra sistema arterioso e venoso. Rientrano inoltre nella microcircolazione, dove presenti, i capillari linfatici. Attraverso questo sistema avvengono gli scambi trofici tra sangue e tessuti.

Il sangue proveniente dalle arterie entra in vasi di diametro più piccolo (**arteriole**), diminuendo la velocità e la pressione. Le arteriole sono ben innervate, sono circondate da cellule muscolari lisce, e hanno diametro di 10-100 micron. Le **meta-arteriole** (o arteriole terminali) prendono origine dalle arteriole ed hanno caratteristiche intermedie tra queste ultime e i capillari. Sono parzialmente provviste di muscolatura liscia e continuano con un capillare piuttosto ampio che confluisce in una venula. Le meta-arteriole vengono chiamate anche canali preferenziali perché, in condizioni di riposo, permettono di cortocircuitare parti definite del microcircolo.

L'arteriola terminale non ha solo il compito di convogliare il sangue al letto capillare: essa è anche responsabile della distribuzione, concentrazione e diluizione ematica attraverso modificazioni nella frequenza di vasocostrizione e vasodilatazione, fenomeno noto come "vasomotion". Le arteriole costituiscono i vasi di resistenza del sistema circolatorio e il loro diametro è il risultato della forza costrittrice del muscolo contro la forza distendente prodotta dalla pressione intraluminale. Sfruttando la muscolatura di cui sono dotate, le arteriole possono controllare e modulare la quantità di sangue da far giungere ai diversi distretti corporei.

Un ipertono permanente dell'arteriola, con relativa vasocostrizione, dà origine a un flusso ematico minore nella rete capillare. Ciò comporta una maggiore utilizzazione di ATP e ossigeno da parte della parete vasale, con conseguente minore disponibilità di ossigeno per i tessuti.

I **capillari** sono numerosissimi anche negli organi meno riccamente vascolarizzati (nell'uomo la superficie complessiva dei capillari è di circa 6300 metri quadrati). Non sono innervati, non hanno muscolatura liscia e hanno diametro di circa 5-8 micron. La loro parete è estremamente sottile e fenestrata. Attraverso questa il sangue può effettuare gli scambi nutritizi e gassosi con i tessuti circostanti. La contrazione degli sfinteri capillari, anelli di muscolatura liscia situati all'origine dei capillari, regola il flusso di sangue nel capillare stesso.

La distribuzione dei capillari varia da tessuto a tessuto ed è maggiore nei tessuti muscolare, cardiaco e ghiandolare e comunque dove ha sede un'intensa attività metabolica. Alcuni capillari hanno un diametro inferiore a quello degli eritrociti, costringendo questi ultimi a deformarsi temporaneamente durante il passaggio. La velocità del flusso sanguigno nei capillari è regolata dalle arteriole e mediamente è di $1\text{ mm} \times \text{s}^{-1}$.

La vasomotilità dei vasi precapillari agisce compensando incrementi e decrementi pressori ed è influenzata anche da fattori umorali e nervosi.

Le **anastomosi artero-venose** sono strutture deputate al collegamento della rete arteriosa con quella venosa, cortocircuitando quella capillare. Sono costituite da intima, media ed avventizia e sono ricche di cellule muscolari lisce. Sono innervate dal sistema nervoso autonomo (SNA), in particolar modo dalla sezione simpatica. La loro importanza è relativa soprattutto alla regolazione della pressione arteriosa sistemica.

Le **venule** provvedono a riportare il sangue alla grande circolazione. Esse presentano una scarsa muscolatura liscia e hanno diametro di 10-200 micron.

I **vasi linfatici** costituiscono un sistema deputato al trasporto di acqua, proteine e altre sostanze residue dallo spazio interstiziale al sistema circolatorio. Queste sostanze costituiscono nel loro insieme la linfa.

La maggior parte dei vasi del microcircolo è rivestita da cellule appiattite (cellule endoteliali) e molti sono circondati da cellule muscolari lisce contrattili (periciti). L'endotelio è caratterizzato da una superficie liscia per il flusso di sangue e regola la circolazione di acqua e sostanze disciolte nel plasma tra il sangue e i tessuti. Le cellule muscolari lisce si possono contrarre riducendo così le dimensioni delle arteriole e quindi possono regolare il flusso del sangue e la pressione sanguigna.

La porzione di microcircolo che irrora determinati distretti è detta "unità micro vascolare". Essa riceve informazioni e reagisce a stimoli locali, comportandosi come un blocco unitario, in sinergia e sincronia. L'unità micro vascolare regola l'afflusso ematico a seconda dei momenti funzionali delle singole regioni attraverso due meccanismi:

- controllo della vasomotilità (controllo nervoso),
- controllo della permeabilità (controllo endoteliale).

La microcircolazione non possiede regolazione propria ma dipende dalla pressione arteriosa, dal deflusso venoso e dalla capacità del sangue di trattenere acqua (pressione oncotica) (*Figura 1*).

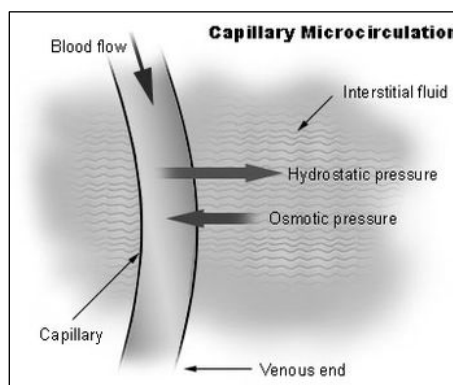


Figura 1. La microcircolazione

FUNZIONI DEL MICROCIRCOLO

Il microcircolo svolge un ruolo importante nel processo infiammatorio e soprattutto esercita una funzione regolatoria nei confronti di:

1. flusso di sangue e perfusione dei tessuti,
2. pressione del sangue,
3. presenza di fluidi nei tessuti (gonfiore o edema),
4. distribuzione di ossigeno e sostanze nutritive, con rimozione di anidride carbonica ed altri prodotti di scarto del metabolismo,
5. temperatura corporea.

Il flusso di sangue fra capillari e tessuti è denominato **flusso nutrizionale** poiché attraverso di esso si realizzano scambi di gas e soluti. Quando il flusso, attraverso le meta-arteriole, cortocircuita i capillari senza che avvengano scambi interstiziali, viene definito **flusso non nutrizionale**.

Il tessuto capillare non è provvisto di muscolatura, non può pertanto determinare direttamente variazioni sul flusso ematico. Le cellule endoteliali che rivestono la parete dei capillari sono però in grado di sintetizzare sostanze in grado di modificare l'entità contrattile delle arteriole. Una di queste sostanze è il monossido di azoto, noto anche come fattore rilasciante di origine endoteliale, con proprietà vasodilatatrice, che viene liberato sotto la stimolazione di alcune molecole (es. ATP, istamina ecc.). Le cellule endoteliali dei capillari sintetizzano anche prostaciclina, che ostacola l'aggregazione piastrinica sull'endotelio, prevenendo fenomeni trombotici.

La permeabilità capillare varia non solo a seconda del distretto irrorato ma anche lungo lo stesso capillare. Generalmente è maggiore nel distretto venoso (a maggiore porosità) che in quello arterioso. I capillari di alcuni distretti sono particolarmente ricchi di pori e si possono apprezzare in essi ampie fenestrazioni. Una classificazione strutturale dei capillari li suddivide in (*Figura 2*):

1. continui (principalmente presenti a livello dei muscoli, della pelle, dei polmoni, del sistema nervoso centrale), in cui la membrana basale è continua e le giunzioni intercellulari sono strette. Questi capillari hanno la più bassa permeabilità;
2. fenestrati (principalmente presenti a livello delle ghiandole esocrine, dei glomeruli renali, della mucosa intestinale), in cui sono presenti perforazioni (fenestrate) nell'endotelio, con conseguente maggiore permeabilità;
3. discontinui (principalmente presenti a livello del fegato, della milza, del midollo osseo), con grandi spazi intercellulari e lacune nella membrana basale, caratterizzati da una permeabilità molto alta.

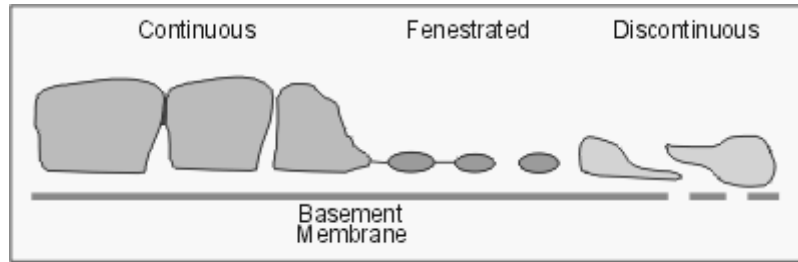


Figura 2. Classificazione strutturale dei capillari

Il solvente ed i soluti si muovono attraverso i capillari mediante tre meccanismi:

- a. Diffusione.** Rappresenta il meccanismo principale per lo spostamento dell'acqua. La velocità di diffusione di questo solvente è 40 volte maggiore della sua velocità di scorrimento attraverso i capillari. Per piccole molecole (acqua, NaCl, urea e glucosio) i pori dei capillari offrono una buona permeabilità e la diffusione è talmente rapida da ridurre al minimo il gradiente di concentrazione. Per le molecole piccole la velocità di diffusione dipende prevalentemente dalla velocità del flusso ematico nei capillari (diffusione flusso-limitata), mentre diviene via via più complessa per le molecole di dimensioni maggiori. Le molecole liposolubili non incontrano difficoltà nel transito tra i pori capillari e diffondono rapidamente tra sangue e tessuti. Ossigeno ed anidride carbonica passano facilmente la barriera capillare.
- b. Filtrazione.** Direzione ed entità del flusso di acqua attraverso i capillari sono determinati rispettivamente dalla pressione idrostatica ed osmotica a livello di membrana. Un aumento della pressione idrostatica all'interno del capillare agevola il passaggio verso l'interstizio, un aumento della pressione osmotica nel capillare agevola il passaggio di acqua verso di esso. La pressione idrostatica nei capillari dipende dalla pressione arteriosa, dalla pressione venosa e dalle resistenze arteriolari e postcapillari. La pressione del liquido interstiziale si oppone alla filtrazione del capillare. La pressione osmotica è data dalle proteine plasmatiche (es.: albumina, alla quale l'endotelio è impermeabile) ed è il fattore che impedisce l'uscita di liquido dai capillari. La pressione osmotica totale del plasma è di circa 6000 mmHg. L'impermeabilità dei capillari alle proteine plasmatiche consente la conservazione della pressione osmotica intravasale nonostante lo scambio di elettroliti.
- c. Pinocitosi.** Una piccola parte di sostanze viene trasferita per pinocitosi, attraverso l'invaginazione della parete capillare. Ciò permette il trasporto di molecole molto grandi (30nm) insolubili nei lipidi.

La **circolazione linfatica** è garantita da una serie di capillari a fondo chiuso, privi di giunzioni tra cellule endoteliali, molto permeabili ed ancorati al connettivo circostante. La contrazione muscolare determina la trazione dei filamenti e la distorsione dei vasi linfatici che provoca l'apertura degli spazi endoteliali. Da questi spazi possono passare grosse molecole, proteine e cellule che dall'interstizio si spostano nel capillare linfatico. I capillari linfatici confluiscono in vasi linfatici di diametro maggiore che si immettono nella vena succlavia destra e sinistra. Il sistema linfatico è il mezzo di recupero delle proteine plasmatiche che hanno lasciato il compartimento vascolare, in quanto la loro retrodiffusione nei capillari sanguigni è osmoticamente impossibile. Se esse non vengono recuperate, il loro accumulo nei tessuti provoca il passaggio osmotico di liquidi in questi ultimi e quindi edema.

LA STASI VENOSA MICRO CIRCOLATORIA

Per stasi venosa si intende un accumulo di sangue nei tessuti interessati. Le cause possono essere svariate, come la mancanza di movimento degli arti per lunghi periodi di allettamento, obesità, gravidanza.

Molti degli effetti di stasi e di ipertensione venosa (edema, diapedesi dei globuli rossi, distrofie della pelle) non possono però essere spiegati semplicemente da meccanismi idraulici, ma sono dipendenti anche da una alterazione primaria della parete microvascolare, associata a cambiamenti strutturali del tessuto connettivo perivascolare.

Irregolarità nella distribuzione del microcircolo e nel corrispondente flusso di sangue sono considerate come le cause di alcuni disordini quali la stasi venosa, la cellulite, le emorroidi. Tutti i fattori che causano alterazioni localizzate del microcircolo, con il tempo determinano una compromissione anatomica e funzionale dell'unità vascolare del tessuto. La cellulite, ad esempio, è determinata dalla degenerazione della microcircolazione del tessuto adiposo con alterazione delle sue più importanti funzioni metaboliche.

Pertanto, prevenzione e cura di questi disturbi si basano sul ripristino della normale funzionalità del microcircolo.

LA DISFUNZIONE ENDOTELIALE

Le principali azioni dell'endotelio sono:

- il mantenimento del tono vascolare,
- il controllo della permeabilità vasale,
- la preservazione di un ottimale equilibrio tra coagulazione e fibrinolisi,
- la preservazione della composizione della matrice sub-endoteliale,
- il controllo del fisiologico equilibrio tra proliferazione/apoptosi delle cellule muscolari lisce (CML).

Un'alterazione o la perdita di una di queste funzioni rappresenta la "disfunzione endoteliale" che è definita come quella situazione in cui le cellule endoteliali (CE) non sono più in grado di rispondere fisiologicamente a una determinata variazione dell'omeostasi vascolare.

Tra le varie funzioni delle CE, la produzione di monossido d'azoto o ossido nitrico (NO) è sicuramente tra le più importanti.

L'NO è un radicale libero prodotto da un aminoacido essenziale, L-arginina, che viene convertito a L-citrullina con produzione di NO. La reazione è catalizzata da un enzima, l'ossido nitrico sintasi, che ha tre differenti isoforme: la sintasi neuronale (nNOS o NOS1) espressa prevalentemente nei neuroni, la sintasi inducibile (iNOS o NOS2), la cui espressione è indotta solamente da alcuni specifici stimoli, e la sintasi endoteliale (eNOS o NOS3) espressa nell'endotelio, nei cardiomiociti e nelle piastrine.

Una volta prodotto, l'NO diffonde nelle CML dove provoca l'attivazione della guanilato ciclasasi che a sua volta aumenta la concentrazione di cGMP, che induce rilassamento e quindi vasodilatazione.

In presenza di un eccesso di ione superossido (uno dei principali radicali liberi) e/o di ridotte capacità antiossidanti, l'NO viene convertito a perossinitrito, un potente ossidante che produce radicali idrossilici e NO₂.

INTEGRATORI PER IL MICROCIRCOLO: COMPONENTI POTENZIALMENTE ATTIVI

Un crescente numero di dati scientifici evidenzia che la carenza di specifici nutrienti contribuisce alla disfunzione del microcircolo, che può essere migliorata dalla somministrazione mirata di tali sostanze (Weitzel LR et al, 2009).

Siamo solo all'inizio di un importante capitolo che vede nutrienti o componenti bioattivi di alimenti al centro della prevenzione e cura delle alterazioni del microcircolo. Attualmente sono reperibili a riguardo pubblicazioni scientifiche inerenti studi effettuati in vitro, su animali da esperimento, o in condizioni cliniche in cui il danno al microcircolo era connesso a gravi patologie. Diventa pertanto difficile estrapolare i dati presenti in letteratura e inserirli in un quadro di prevenzione e/o miglioramento di disturbi più lievi a carico del microcircolo. Una possibile dose efficace, in questi casi, è tuttora impossibile da stabilire.

La dimostrazione della reale efficacia di queste molecole di origine nutrizionale sul trofismo del microcircolo è ancora da dimostrare. La mancanza di studi clinici di intervento sufficientemente vasti e disegnati in maniera corretta ha determinato il rifiuto da parte dell'European Authority for Food Security (EFSA) degli *health claim* sul trofismo del microcircolo richiesti per diverse molecole, tra cui le procianidine oligomeriche (OPC), la L-arginina, gli estratti di *Ginkgo biloba*.

Questo non significa che l'EFSA ritenga non attive queste sostanze, bensì che siano necessari ulteriori studi prima di poterne definire la reale efficacia nell'uomo.

Nell'impossibilità di stabilire quali molecole siano realmente utili nel mantenimento del trofismo del microcircolo, vengono comunque di seguito riportati il presunto meccanismo di azione e le principali ricerche scientifiche, a tutt'oggi, relative ai componenti potenzialmente attivi presenti negli integratori alimentari attualmente in commercio indirizzati alla prevenzione di questa disfunzione.

Acidi grassi omega-3 (o n-3). Attenuano la risposta infiammatoria e facilitano la risoluzione dell'infiammazione attraverso la formazione di resolvine e protectine. Prostaglandine e trombossani prodotti a partire dall'acido eicosapentaenoico (EPA), inibiscono l'aggregazione piastrinica e hanno effetto vasodilatatorio (Weber PC et al, 1986). I leucotrieni della serie 5, derivati da EPA, riducono la sintesi dei leucotrieni della serie 4, derivati dall'acido arachidonico n-6, che hanno azione pro-infiammatoria (Calder PC, 2006). La relazione tra acidi grassi n-3 e microcircolo è descritta in dettaglio da Bruckner G (1997).

Acido alfa-lipoico. Nei pazienti con polineuropatia diabetica, l'acido alfa-lipoico è apparso in grado di migliorare la microcircolazione a livello dei *vasa nervorum* (Haak E et al, 2000). Inoltre è un antiossidante e si è dimostrato in grado di ridurre lo stress ossidativo e di preservare la disponibilità di ossido nitrico a livello della microcircolazione cutanea in topi diabetici (Demiot C et al 2006).

Acido clorogenico (o acido idrossicinnamico). E' l'estere dell'acido caffeico. E' un antiossidante e la sua somministrazione in ratti spontaneamente ipertesi riduce lo stress ossidativo e migliora la biodisponibilità dell'ossido nitrico grazie all'inibizione dell'iperproduzione di specie reattive dell'ossigeno nei vasi sanguigni. Ciò determina una attenuazione della disfunzione endoteliale e dell'ipertrofia vascolare (Suzuki A et al, 2008).

Acido folico. Elevati livelli plasmatici di omocisteina sono correlati all'insorgenza della disfunzione endoteliale. Tra le cause di iperomocisteinemia c'è la carenza nutrizionale di acido folico, vitamina B6 e vitamina B12. La supplementazione con acido folico è in grado di antagonizzare l'effetto negativo dell'omocisteina a livello endoteliale (Symons JD et al, 2002). L'effetto appare potenziato dalla contemporanea supplementazione con vitamina B6.

Alliina. Aminoacido non proteinogeno, solfossido naturale costituente dell'aglio, insieme a cicloalliina, isoalliina e metiina. Molto instabile, l'alliina viene trasformata in alicina ad opera dell'enzima allinasi quando il bulbo dell'aglio viene intaccato. A questa sostanza vengono attribuite proprietà antiipertensive, antiossidanti e antitrombotiche. Nel ratto, è apparsa attiva nel ripristinare la circolazione a livello delle arterie polmonari dopo danno da ischemia/riperfusion (Batirel HF et al, 2002)

Andragrafolide. E' il maggiore costituente dell'estratto di *Andrographis paniculata*, una pianta erbacea della famiglia delle Acanthacee. All'estratto di questa pianta sono ascritte azioni antiepatotossiche, antibiotiche, antimalariche, antitrombotiche e antiinfiammatorie (Burgos RA et al, 2009; Chandrasekaran CV et al, 2011). Il suo meccanismo di azione pare legato all'induzione di alcuni enzimi.

Antiossidanti. Lo stress ossidativo è uno dei maggiori promotori e mediatori della risposta infiammatoria sistemica. La microcircolazione è particolarmente suscettibile allo stress ossidativo che causa una instabilità emodinamica, la cui conseguenza può essere una insufficienza d'organo multipla (Biesalski HK et al, 2007). Gli antiossidanti sono estremamente importanti per garantire una normale funzione microvascolare (Crimi E et al, 2007) ma al momento è difficile definire una scala di capacità protettiva tra le diverse molecole antiossidanti.

Antocianosidi. Appartengono alla classe dei flavonoidi (polifenoli). Lo studio di Bertuglia et al (1995) ha dimostrato la capacità di queste molecole di ridurre nelle cavie le alterazioni del microcircolo dovute ad ischemia/riperfusion, con protezione dell'endotelio, riduzione dell'adesione dei leucociti e miglioramento della perfusione capillare.

Arginina. Interviene nella prevenzione della disfunzione endoteliale in quanto la sintesi di ossido nitrico nelle cellule endoteliali può essere regolata dalle concentrazioni extracellulari di L-arginina. (Lerman A et al, 1999). Il deficit di arginina determina una ridotta produzione di ossido nitrico a cui è correlabile una ridotta vasodilatazione, anche a livello del microcircolo (Myers PR et al, 1995).

Arbutina. E' un inibitore dell'enzima tirosinasi ed agisce grazie ad un meccanismo di inibizione competitiva con il substrato. La tirosinasi è l'enzima responsabile della conversione della tirosina in precursori del pigmento melaninico e pertanto l'arbutina ha azione depigmentante. Presente principalmente nel corbezzolo, nel mirtillo e nell'uva ursina, all'arbutina si attribuisce anche un effetto diuretico ed antiedemigeno (Matsuda H et al, 1991).

Asiaticoside. E' un triterpenoide glicosidico in grado di modulare la produzione di ossido nitrico. Oltre ad avere attività antiossidante, sembra favorire la sintesi del collagene (Hashim P et al, 2011).

Astaxantina. E' un carotenoide, classificato tra le xantofille. E' un pigmento liposolubile che, come molti altri carotenoidi, non presenta attività provitaminica A ma ha una potente azione antiossidante (Fassett RG & Coombes JS, 2009). L'astaxantina si è dimostrata efficace nel miglioramento della disfunzione endoteliale in ratti diabetici (Zhao ZW et al, 2011).

Bromelina. E' una proteasi con proprietà immunomodulatorie. In ratti sottoposti ad ischemia/riperfusion, 0,1 mg/kg p.c. di bromelina hanno dimostrato di migliorare la microcircolazione epatica (Bahde R et al, 2007).

Carnitina. E' un acido carbossilico deputato principalmente al trasporto degli acidi grassi all'interno dei mitocondri, dove vengono beta-ossidati. La carnitina e il suo propionato migliorano, nei ratti ipertesi, la risposta endoteliale diminuendo la produzione di anione superossido e quindi aumentando la disponibilità di ossido nitrico. Inoltre la carnitina propionato aumenta la sintesi di ossido nitrico grazie ad un aumento dell'espressione dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) (Alvarez de Sotomayor M et al, 2007). La somministrazione simultanea di carnitina e acido alfa-lipoico riduce lo stress ossidativo, migliora la funzionalità mitocondriale e la funzione vascolare in soggetti coronaropatici (McMackin CJ et al, 2007).

Catechine. Sono flavonoidi tipici del tè. Tra i loro effetti positivi sono in aumento le evidenze circa un beneficio per il mantenimento della funzione endoteliale e dell'omeostasi vascolare, associate ad un ridotto rischio cardiovascolare (Moore RJ et al, 2009).

Centella asiatica (vedi asiaticoside).

Coenzima Q10. E' l'unico antiossidante lipofilo che può essere biosintetizzato dall'uomo. Nella sua forma ridotta (ubichinolo) è in grado di inibire l'ossidazione del DNA e delle proteine, nonché delle molecole lipidiche (Littarru GP & Tiano L, 2007). L'azione protettiva sull'endotelio di una supplementazione con coenzima Q10 è ipotizzata in molte ricerche, anche se occorrono ulteriori studi di intervento per stabilirla con certezza, insieme alla dose efficace (Hodgson JM & Watts GF, 2003).

Colina. Precursore del neurotrasmettitore acetilcolina e del fosfolipide fosfatidilcolina, è considerata fattore protettivo in particolare per il microcircolo cerebrale (Saver JL, 2010).

Cromo. In ratti spontaneamente ipertesi la somministrazione di cromo picolinato migliora il flusso coronarico e la contrattilità del miocardio dopo ischemia-riperfusionazione grazie ad un aumento della vasodilatazione endotelio-dipendente associata alla produzione di ossido nitrico (Abebe W et al, 2010).

Cumarina. E' una molecola derivata dall'anello fenilacrilico dell'acido cinnamico presente in molte piante ed in particolare in una fabacea denominata *Melilotus*. La cumarina idrossilata in posizione 4 prende il nome di dicumarolo, molecola con effetti anticoagulanti dati dall'antagonismo con la vitamina K. La droga ricavata dalla sommità fiorita fresca del *Melilotus officinalis* contiene solo la cumarina non idrossilata e quindi teoricamente priva dell'effetto anticoagulante. La cumarina viene utilizzata per ridurre la permeabilità vascolare e conseguentemente inibire l'accumulo di liquido nei tessuti. Inoltre potenzia l'attività dei macrofagi e favorisce la lisi proteica, con conseguente riduzione di tessuto fibrotico (Casley-Smith JR et al, 1993; Badger C et al, 2004). Il miglioramento è comunque lento e richiede tempi piuttosto prolungati. Effetti positivi sul microcircolo sono stati verificati, nel ratto, ad opera di una associazione cumarina-rutina (Laemmel E et al, 1998).

DHA (acido docosaesaenoico). Vedi acidi grassi omega-3.

Diosmetina. Vedi diosmina.

Diosmina. Molecola appartenente alla famiglia dei flavonoidi, il cui aglicone è la diosmetina. Nella forma semisintetica è utilizzata come farmaco vasoprotettore nelle patologie in cui si evidenzia un deficit delle strutture dei vasi sanguigni. La diosmina può essere commercializzata come farmaco (su prescrizione medica) o come integratore alimentare se a bassi dosaggi. Viene utilizzata per il trattamento degli stati di fragilità dei

vasi sanguigni e, a dosi farmacologiche, trova applicazione nell'insufficienza venosa cronica, nelle emorroidi, per curare o prevenire gli stati di fragilità capillare (Nicolaidis AN, 2003; Bergan, 2005). La diosmina prolunga l'effetto vasocostrittore della noradrenalina a livello delle pareti venose, con riduzione della capacità, della distensibilità e della stasi. Questo incrementa il ritorno venoso e pertanto riduce l'ipertensione venosa. Inoltre aumenta il drenaggio linfatico mediante l'incremento della frequenza e dell'intensità delle contrazioni linfatiche, aumentando la funzionalità della rete capillare linfatica. Sebbene sia stata ipotizzata anche una attività antiinfiammatoria della diosmina, essa non è stata confermata da studi clinici a livello dell'endotelio (Danielsson G et al, 2003).

EPA (acido eicosapentaenoico). Vedi acidi grassi omega-3.

Escina. Miscela di saponine estratta dall'*Aesculus hippocastanum* a cui si attribuisce attività antiinfiammatoria, vasoprotettrice e vasocostrittiva, probabilmente legata alla induzione della sintesi di ossido nitrico a livello endoteliale (Sirtori CR, 2001).

Esperidina. Flavonoide presente in particolare nella polpa e buccia degli agrumi. Il suo aglicone è l'esperetina. Somministrata insieme ad un estratto di *Ruscus aculeatus* e vitamina C, l'esperidina ha mostrato azione vasotonica e protettiva (Lascasas-Porto CL et al, 2008).

Flavonoidi (o bioflavonoidi). Sono composti chimici naturali, diffusi nelle piante superiori e particolarmente conosciuti per le loro proprietà salutistiche. La classe dei flavonoidi è piuttosto ampia e si conoscono più di 5000 composti a cui vengono attribuite proprietà antiossidanti e protettive del microcircolo, con efficacia diversa a seconda delle molecole (Wollina U et al, 2006).

Ginkgoflavoni. Flavoni glicosidici derivati da *Ginkgo biloba*. Insieme ai derivati terpenici presenti nello stesso estratto hanno azione antiossidante, effetti rilassanti sulla muscolatura vascolare, effetto antagonista sul fattore di attivazione delle piastrine. Migliorano la microcircolazione e stimolano l'effetto di alcuni neurotrasmettitori. Oltre all'azione di scavenging dei radicali liberi, essi hanno un effetto antiinfiammatorio legato alla riduzione della formazione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (Yoshikawa T et al, 1999).

GLA (acido gamma-linolenico). Derivato dalla desaturazione dell'acido linoleico, è ipotizzato utile nella neuropatia diabetica grazie ad un miglioramento della microcircolazione (Horrobin DF, 1992).

Glutazione. Antiossidante endogeno, la cui supplementazione è uno dei possibili trattamenti per prevenire o contrastare la sindrome endoteliale (Avogaro A, 2003).

Iodio. E' un potente stimolatore del trofismo tissutale e del metabolismo cellulare. La sua azione vasomotoria è stata evidenziata durante l'uso di mezzi di contrasto in angiografia (Limbruno U & De Caterina R, 2003).

Iperoside. Flavonoide presente nelle foglie, nel legno e nella linfa di betulla. Gli effetti positivi a livello vascolare sembrano legati all'aumento di produzione di ossido nitrico ad opera dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS) (Ushida Y et al, 2008).

Lattoni triterpenici da *Ginkgo biloba*. Contenuti negli estratti di *Ginkgo biloba* insieme a differenti flavoni glicosidici, hanno azione antiossidante, effetti rilassanti sulla muscolatura vascolare, effetto antagonista sul fattore di attivazione delle piastrine. Migliorano la microcircolazione e stimolano l'effetto di alcuni neurotrasmettitori. Oltre all'azione di scavenging dei radicali liberi, essi hanno un effetto antiinfiammatorio legato alla riduzione della formazione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (Yoshikawa T et al, 1999).

Leucocianidine o procianidine (vedi procianidine).

Licopene. Composto alchilico non polare appartenente al gruppo dei carotenoidi, efficaci antiossidanti grazie alla loro efficacia come *scavenger* di radicali liberi. Tra i carotenoidi il licopene sembra essere il più efficiente. Uno studio di intervento su 126 soggetti ha evidenziato che la somministrazione di licopene riduce lo stress ossidativo e migliora la funzione endoteliale, in particolare nei soggetti in cui la funzione endoteliale è alterata (Kim JY et al, 2011).

Luteina. E' una xantofilla con attività antiossidante. Lo studio di Mac Call et al (2009) ha evidenziato che un aumento del consumo di frutta determina un incremento proporzionale dei livelli di luteina e criptoxantina plasmatici, con miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente.

Niacina. Vitamina idrosolubile (anche detta vitamina B3). Oltre alle azioni già da tempo note, recentemente è stata evidenziata la sua capacità di migliorare lo stato redox a livello endoteliale, con riduzione dello stress ossidativo e dell'espressione dei geni pro-infiammatori (Kamanna VS & Kashyap ML, 2008).

Nicotinamide. Amide della niacina (vedi).

OPC (procianidine oligomeriche). Vedi procianidine.

Potassio. E' un micronutriente vasoattivo. Quando infuso in un'arteria determina un incremento del flusso. Il potassio è rilasciato dalle cellule endoteliali e contribuisce alla vasodilatazione endotelio-mediata. La supplementazione con potassio può ridurre la

pressione arteriosa in soggetti normotesi ed in alcuni ipertesi, in particolare nei soggetti sodio-sensibili (Haddy FJ et al, 2006).

Procianidine. Sono polifenoli oligomerici. La principale delle attività biologiche attribuite a questa classe di molecole è quella antiossidante (Castillo J et al, 2000), in particolare una spiccata attività scavenger nei confronti dei radicali liberi dell'ossigeno (Carini M et al, 2000). L'effetto ultimo delle molecole scavenger è quello di contrastare lo sviluppo di processi infiammatori e degenerativi dovuti al danno cellulare da radicali liberi. A livello dell'endotelio vasale è stato osservato che le procianidine riducono la formazione dell'anione superossido nei neutrofili umani attivati (Carini M et al, 2001) e aumentano la formazione di ossido nitrico (NO), contrastando la vasocostrizione (Aldini G et al, 2003). Le procianidine da *Vitis vinifera* hanno inoltre evidenziato un effetto antiinfiammatorio nei ratti e nei topi dovuto alla loro azione antiossidante ed alla capacità di inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie (Li WG et al, 2001). Nell'aorta di ratto, le procianidine si sono dimostrate in grado di determinare una vasodilatazione endotelio-dipendente mediata dall'ossido nitrico (Kim SH et al, 2000).

Pycnogenol. Nome registrato dall'Horphag Research Ltd. che fa riferimento ad un estratto ricavato dalla corteccia del pino marittimo francese (*Pinus Pinaster Sol.*) secondo un procedimento d'estrazione brevettato che non utilizza solventi clorurati. I principali costituenti dell'estratto sono dei bioflavonoidi, tra cui procianidine oligomeriche e catechine. Nishioka K et al (2007) hanno evidenziato che la somministrazione di pycnogenol (180 mg/die) nell'uomo aumenta la vasodilatazione endotelio-dipendente grazie ad un aumento della produzione di ossido nitrico.

Rame. E' il componente di una isoforma dell'enzima superossido dismutasi presente a livello vasale (Faraci FM et al, 2004). Potrebbe pertanto contribuire alla difesa dallo stress ossidativo.

Resveratrolo (3,5,4' - triidrossistilbene). Fenolo non flavonoide (fitoalessina) con potente azione antiossidante (Spanier, G et al, 2009) e vaso protettiva. Lo studio di Rush et al (2007) ha evidenziato un'azione vasorilassante endotelio-dipendente in animali ipertesi, ma non nei normotesi, mentre quello di Balestrieri et al (2008) ha indicato un effetto positivo del vino rosso e del resveratrolo nella modulazione dell'attività delle cellule progenitrici delle cellule endoteliali; queste ultime hanno un ruolo importante nella neovascolarizzazione del tessuto ischemico e nella ri-endotelizzazione dei vasi sanguigni danneggiati.

Ruscogenine. Sono saponine a nucleo steroideo. In uno studio in doppio cieco contro placebo su 46 donne, la somministrazione di vitamina A, ruscogenine e caffeina si è

dimostrata in grado di migliorare la microcircolazione cutanea e di ridurre l'effetto a buccia d'arancia della cute (Bertin C et al, 2001).

Rutina. Comunemente nota anche come **rutoside**, è un glicoside flavonoico formato dal flavonolo quercetina (aglicone) legato al disaccaride rutosio. Svolge funzione antiossidante ed è in grado di legarsi al ferro bivalente, evitando che esso possa partecipare alla formazione di radicali liberi. Sono ascritte alla rutina varie proprietà: quella di rafforzare la parete dei capillari, di contrastare l'edema e un'attività vaso-rilassante dipendente dal sistema ossido nitrico/adenilato ciclastasi (Lapa Fda R et al, 2011).

Selenio. Micronutriente che viene direttamente incorporato, come selenocisteina, nel sito attivo di molti importanti enzimi (seleno-proteine), tra cui la glutatione perossidasi ed altri implicati nella difesa antiossidante (Rayman MP, 2000).

Silicio. Come silicato organico è un costituente dei tessuti animali. È stato riscontrato in concentrazioni maggiori nei tessuti connettivi e di sostegno. Induce il controllo e la proliferazione dei fibroblasti ed è un co-fattore della sintesi dell'elastina: per questo si ipotizza la sua efficacia contrastando la dilatazione dei vasi capillari e la loro aumentata fragilità.

Silimarina. Dagli acheni del cardo mariano si estrae la silimarina, una miscela di flavonolignani (silibina, silidianina, isosilibina e silicristina) con proprietà antiossidanti ed antiinfiammatorie (Wu CH et al, 2011).

Sinensetina. E' un flavone metilato, lipofilo, caratteristico dell'*Orthosiphon stamineus* o *aristatus*, a cui sono ascritte proprietà antiipertensive (Ohashi K et al, 2000).

Tannini. Polifenoli a cui vengono ascritte, come agli altri membri di questa famiglia di composti, proprietà antiinfiammatorie ed antiossidanti. La loro attività si esplica su diversi tipi cellulari, tra cui le cellule endoteliali (González R et al, 2011).

Teupolioside. Composto appartenente alla famiglia dei polifenoli. Come il suo analogo verbascoside, è un fenilpropanoid-glicoside con effetto antiinfiammatorio ed antiossidante. La sua attività sul trofismo del microcircolo è quindi riconducibile a questi effetti (Pastore S et al, 2009).

Triterpeni da Centella asiatica. Vedi asiaticoside.

Troxerutina. Flavonolo (idrossietilrutoside) si è dimostrato efficace nell'insufficienza venosa cronica alla dose di 2 g/die (dosaggio impiegato nelle specialità medicinali) (Cesarone MR et al, 2010).

Ulmaria. Erba perenne della famiglia delle Rosaceae, il suo estratto contiene acido salicilico, flavon-glicosidi e tannini. Estratti di Ulmaria presentano spiccata attività antiossidante (Calliste CA et al, 2001) e, nel topo, immunostimolante (Churin AA et al, 2008).

Vitamina A. L'azione antiossidante del retinolo pare in grado di contrastare la disfunzione endoteliale indotta dallo stress ossidativo. In uno studio in doppio cieco contro placebo su 46 donne, la somministrazione di vitamina A, ruscogenine e caffeina si è dimostrata in grado di migliorare la microcircolazione cutanea e di ridurre l'effetto a buccia d'arancia della cute (Bertin C et al, 2001).

Vitamina B1 (tiamina). La somministrazione di tiamina è in grado di migliorare la vasodilatazione endotelio-dipendente e quindi favorire la funzione del microcircolo, particolarmente in soggetti con intolleranza al glucosio e diabetici (Arora S et al, 2006).

Vitamina B2 (riboflavina). Le forme attive sono il FAD ed il FMN, importanti cofattori nei processi metabolici di ossido-riduzione. La supplementazione con riboflavina è apparsa utile a contrastare l'iperomocisteinemia (vedi vitamina B6) (Moat SJ et al, 2003).

Vitamina B3. Vedi niacina.

Vitamina B5 (acido pantotenico). Tra le diverse funzioni di questa vitamina c'è anche quella di essere cofattore della conversione della colina in acetilcolina (vedi colina).

Vitamina B6. Elevati livelli plasmatici di omocisteina sono correlati all'insorgenza della disfunzione endoteliale. Tra le cause di iperomocisteinemia c'è la carenza nutrizionale di acido folico, vitamina B6 e vitamina B12. La supplementazione con vitamina B6, in particolare se concomitante ad acido folico, è in grado di antagonizzare l'effetto negativo dell'omocisteina a livello endoteliale (Vermeulen EGJ et al, 2000).

Vitamina B12. Elevati livelli plasmatici di omocisteina sono correlati all'insorgenza della disfunzione endoteliale. Tra le cause di iperomocisteinemia c'è la carenza nutrizionale di acido folico, vitamina B6 e vitamina B12. La supplementazione con vitamina B12 è in grado di antagonizzare l'effetto negativo dell'omocisteina a livello endoteliale (Quinlivan EP et al, 2002).

Vitamina C. Gli effetti positivi dell'acido ascorbico sono in gran parte legati alla sua azione antiossidante. Diverse ricerche hanno evidenziato che la vitamina C può proteggere l'endotelio sia favorendo l'attività dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS), con conseguente aumento di produzione di ossido nitrico (May JM et al, 2000), sia prevenendo l'ossidazione dell'ossido nitrico stesso (Carr A et al, 2000). Arcaro et al (2002) hanno dimostrato che una moderata iperinsulinemia causa disfunzione endoteliale mediante

stress ossidativo, e che il danno è reversibile con somministrazione ad alto dosaggio di vitamina C. In uno studio su 59 giovani soggetti diabetici, una bassa concentrazione plasmatica di vitamina C è stata vista associata a disturbi della microcircolazione (Odermarsky M et al, 2009). Il danno alla microcircolazione legato al fumo di sigaretta determina una riduzione del flusso ematico, effetto che può essere ridotto da dosi elevate di vitamina C (Zhang J et al, 1999).

Vitamina E. Anche gli effetti della vitamina E sono legati alla funzione antiossidante, e quindi alla prevenzione della disfunzione endoteliale conseguente allo stress ossidativo (Andersson TLG et al, 1994).

Vitexina. Componente della famiglia dei flavonoidi (polifenoli), ad attività antiossidante. L'attività della vitexina a livello del microcircolo è riconducibile, pertanto, a questa azione ed alle proprietà anti-infiammatorie (Choi HJ et al, 2006).

CRITERI UTILIZZATI PER LA FORMULAZIONE DELLE “INDICAZIONI INTESA”

I principi attivi che si suppone possano essere utili per il trofismo del microcircolo sono assai numerosi, di natura chimica diversa e con differente meccanismo di azione. Per la maggior parte di essi mancano, a tutt'oggi, studi approfonditi, in particolare trial clinici di intervento, che ne stabiliscano la reale efficacia. Ugualmente, siamo ancora lontani dall'averne una definizione certa della dose efficace.

A questo panorama di incertezza contribuisce la possibile azione sinergica dei diversi principi attivi, di certo ipotizzabile ma non attribuibile su base certa e scientifica.

Diventa pertanto impossibile classificare i diversi integratori per il trofismo del microcircolo sulla base della loro reale efficacia. Una caratteristica che distingue e qualifica i prodotti è senz'altro l'indicazione del loro contenuto in attivi senza limitarsi, nel caso di prodotti di origine vegetale, all'indicazione del quantitativo di estratto utilizzato.

Il giudizio Intesa si basa, pertanto, essenzialmente su questo: per ogni integratore è riportata la quantità introdotta di attivi in base alla dose giornaliera raccomandata dal produttore. L'indicazione del numero di attivi non è di per sé indice di una maggiore/minore efficacia, dal momento che, come sopra riportato, non è ancora stata dimostrata l'azione sinergica dei diversi componenti; lo stesso attivo può essere presente a concentrazioni significativamente diverse, anche in relazione al numero di principi attivi presenti.

Ad esempio, negli integratori contenenti diosmina e/o il suo metabolita diosmetina, si può osservare come le dosi giornaliere apportate di questo attivo siano diverse (da 150mg a 600mg, sulla base dell'assunzione giornaliera raccomandata) e come esso sia associato ad altri attivi, diversi per caratteristiche chimiche e dose.

In attesa, quindi, di studi di intervento atti a valutare l'efficacia dei diversi attivi, l'unico parametro utilizzabile per un reale confronto tra i prodotti è un'analisi delle attuali conoscenze su meccanismo d'azione ed efficacia delle diverse molecole presenti (così come riportata nella monografia) ed una valutazione della dose giornaliera apportata dai prodotti, evidenziata nelle diverse schede.

* * *

Questo lavoro è stato realizzato con la consulenza della

Dott.ssa Alessandra Bordoni - Specialista in Scienze dell'Alimentazione e Dietetica -
Centro Ricerche sulla Nutrizione - Dipartimento di Biochimica, Università di Bologna.

Coordinamento scientifico a cura di **Unifarm S.p.A.**

Dott. ALESSANDRA BORDONI
Medico Chirurgo
Specialista in scienze dell'alimentazione
e dietetica
Via del Colle, 37 - S. Lazzaro di S. (BO)
Codice Fiscale BRD LSN 58D52 A944C
Partita I.V.A. 00034051201

BIBLIOGRAFIA

- Abebe W, Liu JY, Wimborne H, Mozaffari MS (2010) Effects of chromium picolinate on vascular reactivity and cardiac ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Rep* 62: 674-82.
- Aldini G, Carini M, Piccoli A, Rossoni G, Facino RM. (2003) Procyanidins from grape seeds protect endothelial cells from peroxynitrite damage and enhance endothelium-dependent relaxation in human artery: new evidences for cardio-protection. *Life Sci* 73: 2883-98.
- Alvarez de Sotomayor M, Bueno R, Pérez-Guerrero C, Herrera MD (2007) Effect of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on endothelial function of small mesenteric arteries from SHR. *J Vasc Res* 44: 354-64.
- Andersson TLG, Matz J, Ferns GAA, Ånggård EE (1994) Vitamin E reverses cholesterol-induced endothelial dysfunction in the rabbit coronary circulation. *Atherosclerosis* 111, 39-45.
- Avogaro A (2003). La funzione endoteliale nel diabete mellito. *GIDM* 23, 17-27.
- Bruckner G (1997) Microcirculation, vitamin E and omega 3 fatty acids: an overview. *Adv Exp Med Biol* 415:195-208.
- Arcaro G, Cretti A, Balzano S et al (2002) Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 105, 576-82.
- Arora S, Lidor A, Abularrage CJ, Weiswasser JM, Nylén E, Kellicut D, Sidawy AN (2006) Thiamine (vitamin B1) improves endothelium-dependent vasodilatation in the presence of hyperglycemia. *Ann Vasc Surg* 20: 653-8.
- Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P (2004) Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Balestrieri ML, Schiano C, Felice F, Casamassimi A, Balestrieri A, Milone L, Servillo L, C Napoli (2008) Effect of low doses of red wine and pure resveratrol on circulating endothelial progenitor cells. *J Biochem* 143: 179-86.
- Batirel HF, Naka Y, Kayano K, Okada K, Vural K, Pinsky DJ, Oz MC (2002) Intravenous allicin improves pulmonary blood flow after ischemia-reperfusion injury in rats. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 43: 175-9.
- Bahde R, Palmes D, Minin E, Stratmann U, Diller R, Haier J, Spiegel HU (2007) Bromelain ameliorates hepatic microcirculation after warm ischemia. *J Surg Res* 139: 88-96.
- Bergan JJ (2005) Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg. *Angiology* 56 Suppl 1: S21-4.
- Berne RM & Levy MN. *Principi di fisiologia*. CEA ed.
- Bertin C, Zunino H, Pttet JC, Beau P, Pineau P, Massonneau M, Robert C, Hopkins J (2001) A double-blind evaluation of the activity of an anti-cellulite product containing retinol, caffeine, and ruscogenine by a combination of several non-invasive methods. *J. Cometic Sci* 52: 199-210.
- Bertuglia S, Malandrino S, Colantuoni A (1995) Effect of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides on ischaemia reperfusion injury in hamster cheek pouch microcirculation. *Pharmacol Res* 31: 183-7.
- Biesalski HK, McGregor GP (2007) Antioxidant therapy in critical care--is the microcirculation the primary target? *Crit Care Med* 35(9 Suppl): S577-83.
- Bruckner G (1997) Microcirculation, vitamin E and omega 3 fatty acids: an overview. *Adv Exp Med Biol* 415: 195–208.
- Burgos RA, Hancke JL, Bertoglio JC, Aguirre V, Arriagada S, Calvo M, Cáceres DD (2009) Efficacy of an *Andrographis paniculata* composition for the relief of rheumatoid arthritis symptoms: A prospective randomized placebo-controlled trial. *Clinical Rheumatology* 28: 931-46.
- Calder PC (2006) Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 75: 197–202.
- Calliste CA, Trouillas P, Allais DP, Simon A, Duroux J (2001) Free radical scavenging activities measured by electron spin resonance spectroscopy and B16 cell antiproliferative behaviors of seven plants. *J Agric Food Chem* 49: 3321-7.
- Carini M, Aldini G, Bombardelli E, Morazzoni P, Maffei Facino R (2000) UVB-induced hemolysis of rat erythrocytes: protective effect of procyanidins from grape seeds. *Life Sci* 67: 1799-814.
- Carini M, Stefani R, Aldini G, Ozioli M, Facino RM. (2001) Procyanidins from *Vitis vinifera* seeds inhibit the respiratory burst of activated human neutrophils and lysosomal enzyme release. *Planta Med* Nov 67: 714-7.
- Carr A, Frei B. (2000) The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 28: 1806–1814.
- Casley-Smith JR, Wang CT, Casley-Smith JR, Zi-hai C (1993) Treatment of filarial lymphoedema and elephantiasis with 5,6-benzo-alpha-pyrone (coumarin). *Br Med J* 307: 1037-41.
- Castillo J, Benavente-García O, Lorente J, Alcaraz M, Redondo A, Ortuno A, Del Rio JA (2000) Antioxidant activity and radioprotective effects against chromosomal damage induced in vivo by X-rays of flavan-3-ols (Procyanidins) from grape seeds (*Vitis vinifera*): comparative study versus other phenolic and organic compounds. *J Agric Food Chem* 48: 1738-1745.
- Cesarone MR, Belcaro G, Ippolito E, Pellegrini L, Ledda A, Luzzi R, Ricci A, Dugall M, Bavera P, Hosoi M, Stuard S, Corsi M (2010) Clinical improvement in chronic venous insufficiency signs and symptoms with Venoruton® (HR): an 8-month, open-registry, cost-efficacy study. *Panminerva Med* 52: 43-8.

- Chandrasekaran CV, Thiyagarajan P, Deepak HB, Agarwal A (2011) In vitro modulation of LPS/calcein induced inflammatory and allergic mediators by pure compounds of *Andrographis paniculata* (King of bitters) extract Chandrasekaran" *Int. Immunopharmacol* 11: 79-84.
- Choi HJ, Eun JS, Kim BG, Kim SY, Jeon H, Soh Y (2006) Vitexin, an HIF-1 α inhibitor, has anti-metastatic potential in PC12 cells. *Mol Cells* 22: 291-9.
- Churin AA, Masnaia NV, Sherstoboev Elu, Shilova IV (2008) Effect of *Filipendula ulmaria* extract on immune system of CBA/Calac and C57Bl/6 mice *Eksp Klin Farmakol* 71: 32-6.
- Crimi E, Ignarro LJ, Napoli C (2007) Microcirculation and oxidative stress. *Free Radic Res* 41: 1364–1375.
- Danielsson G, Norgren L, Truedsson L, Andreasson A, Danielsson P, Nilsson A, Swartbol P (2003) Flavonoid treatment in patients with healed venous ulcer: flow cytometry analysis suggests increased CD11b expression on neutrophil granulocytes in the circulation. *Vasc Med* 8: 83-8.
- Demiot C, Fromy B, Saumet JL, Sigaudou-Roussel D (2006) Preservation of pressure-induced cutaneous vasodilation by limiting oxidative stress in short-term diabetic mice. *Cardiovasc Res* 69: 245-52.
- Faraci FM, Didion SP (2004) Vascular protection: superoxide dismutase isoforms in the vessel wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 1367-73.
- Fassett, RG, Coombes, JS (2009) Astaxanthin, oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease. *Future Cardiology* 4: 333–42.
- González R, Ballester I, López-Posadas R, Suárez MD, Zarzuelo A, Martínez-Augustin O, Sánchez de Medina F (2011) Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Crit Rev Food Sci Nutr* 51: 331-62.
- Guyton AC & Hall JE. *Fisiologia Medica*. Edises ed.
- Haak E, Usadel KH, Kusterer K, Amini P, Frommeyer R, Tritschler HJ, Haak T (2000) Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 108: 168-74.
- Haddy FJ, Vanhoutte PM, Feletou M (2006) Role of potassium in regulating blood flow and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290: R546-52.
- Hashim P, Sidek H, Helan MH, Sabery A, Palanisamy UD, Ilham M (2011) Triterpene composition and bioactivities of *Centella asiatica*. *Molecules* 16: 1310-22.
- Hodgson JM, Watts GF (2003) Can coenzyme Q10 improve vascular function and blood pressure? Potential for effective therapeutic reduction in vascular oxidative stress. *Biofactors* 18: 129-36.
- Horrobin DF (1992) The use of gamma-linolenic acid in diabetic neuropathy. *Agents Actions Suppl* 37: 120-44.
- Kamanna VS, Kashyap ML (2008) Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 101: 20B-26B.
- Kim JY, Paik JK, Kim OY, Park HW, Lee JH, Jang Y, Lee JH (2011) Effects of lycopene supplementation on oxidative stress and markers of endothelial function in healthy men. *Atherosclerosis* 215: 189-95.
- Kim SH, Kang KW, Kim KW, Kim ND (2000) Procyanidins in *Crataegus* extract evoke endothelium-dependent vasorelaxation in rat aorta. *Life Sci* 67: 121-31.
- Laemmel E, Stücker O, Pons C, Duverger JP, Dedieu F, Leutenegger E (1998) Microcirculatory consequences of a venous striction in the rat. Effect of a coumarine-rutine association. *J Mal Vasc* 23: 176-82.
- Lapa Fda R, Soares KC, Rattmann YD, Crestani S, Missau FC, Pizzolatti MG, Marques MC, Rieck L, Santos AR (2011) Vasorelaxant and hypotensive effects of the extract and the isolated flavonoid rutin obtained from *Polygala paniculata* L. *J Pharm Pharmacol* 63: 875-81.
- Lascasas-Porto CL, Milhomens AL, Virgini-Magalhães CE, Fernandes FF, Sicuro FL, Bouskela E (2008) Use of microcirculatory parameters to evaluate clinical treatments of chronic venous disorder (CVD). *Microvasc Res* 76: 66-72.
- Lerman A, Suwaidi JA, Velianou JL (1999) L-arginine: a novel therapy for coronary artery disease? *Expert Opin Investig Drugs* 8, 1785-1793.
- Li WG, Zhang XY, Wu YJ, Tian X (2001) Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds. *Acta Pharmacol Sin* 22: 1117-20.
- Limbruno U, De Caterina R (2003) Vasomotor effects of iodinated contrast media: just side effects? *Curr Vasc Pharmacol* 1: 321-8.
- Littarru GP, Tiano L (2007) Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 37: 31-7.
- Matsuda H, Tanaka T, Kubo M (1991) Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. III. Combined effect of arbutin and indomethacin on immuno-inflammation. *Yakugaku Zasshi* 111: 253-8.
- May JM (2000) How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction? *Free Radic Biol Med* 28:1421–1429.
- McCall DO, McGartland CP, McKinley MC, Patterson CC, Sharpe P, McCance DR, Young IS, Woodside JV (2009) Dietary intake of fruits and vegetables improves microvascular function in hypertensive subjects in a dose-dependent manner. *Circulation* 119: 2153-60.

- McMackin CJ, Widlansky ME, Hamburg NM, Huang AL, Weller S, Holbrook M, Gokce N, Hagen TM, Keaney JF Jr, Vita JA (2007) Effect of combined treatment with alpha-Lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 9: 249-55.
- Miani S, Boneschi M, La Penna A, Giordanengo F (1992) Fisiopatologia della stasi venosa a livello del microcircolo. *Mnerva Cardioangiol* 40: 413-416.
- Moat SJ, Ashfield-Watt PA, Powers HJ, Newcombe RG, McDowell IF (2003) Effect of riboflavin status on the homocysteine-lowering effect of folate in relation to the MTHFR (C677T) genotype. *Clin Chem* 49: 295-302.
- Moore RJ, Jackson KG, Minihane AM (2009) Green tea (*Camellia sinensis*) catechins and vascular function. *Br J Nutr* 102: 1790-802.
- Myers PR, Zhong Q, Jones JJ, et al (1995) Release of EDRF and NO in ex vivo perfused aorta: inhibition by in vivo E. coli endotoxemia. *Am J Physiol* 268: H955-H961.
- Nicolaides AN (2003) From symptoms to leg edema: efficacy of Daflon 500 mg. *Angiology* 54: S33-44.
- Nishioka K, Hidaka T, Nakamura S, Umemura T, Jitsuiki D, Soga J, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y (2007) Pycnogenol, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans. *Hypertens Res* 30: 775-80.
- Odermarsky M, Lykkesfeldt J, Liuba P (2009). Poor vitamin C status is associated with increased carotid intima-media thickness, decreased microvascular function, and delayed myocardial repolarization in young patients with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 90: 447-52.
- Ohashi K, Bohgaki T, Shibuya H (2000) Antihypertensive substance in the leaves of kumis kucing (*Orthosiphon aristatus*) in Java Island. *Yakugaku Zasshi* 120: 474-82.
- Pastore S, Potapovich A, Kostyuk V, Mariani V, Lulli D, De Luca C, Korkina L (2009) Plant polyphenols effectively protect HaCaT cells from ultraviolet C-triggered necrosis and suppress inflammatory chemokine expression. *Ann N Y Acad Sci* 1171: 305-13.
- Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, et al (2002) Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 359: 227-228.
- Rayman MP (2000) The importance of selenium to human health. *Lancet* 356:233-241.
- Rush, JW, Quadrilatero J, Levy AS, Ford RJ (2007). Chronic resveratrol enhances endothelium-dependent relaxation but does not alter eNOS levels in aorta of spontaneously hypertensive rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 232: 814-22.
- Saver JL (2010) Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke. *Rev Neurol Dis.* 7: S14-21.
- Sirtori CR (2001). Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res* 44: 183-93.
- Spanier, G, Xu H, Xia N, Tobias S, Deng S, Wojnowski L, Forstermann U, Li H (2009). Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4). *J Physiol Pharmacol* 60 Suppl 4: 111-6.
- Symons JD, Mullick AE, Ensunsa JL, et al (2002) Hyperhomocysteinaemia evoked by folate depletion: effects on coronary and carotid arterial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 772-780.
- Suzuki A, Yamamoto N, Jokura H, Yamamoto M, Fujii A, Tokimitsu I, Saito I (2006). Chlorogenic acid attenuates hypertension and improves endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 24: 1065-73.
- Ushida Y, Matsui T, Tanaka M, Matsumoto K, Hosoyama H, Mitomi A, Sagesaka Y, Kakuda T (2008) Endothelium-dependent vasorelaxation effect of rutin-free tartary buckwheat extract in isolated rat thoracic aorta. *J Nutr Biochem* 19: 700-7.
- Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, et al (2000) Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 355: 517-522.
- Weber PC, Fischer S, von Schacky C, et al (1986). The conversion of dietary eicosapentaenoic acid to prostanoids and leukotrienes in man. *Prog Lipid Res* 25: 273-276.
- Weitzel LR, Mayles WJ, Sandoval PA, Wischmeyer PE (2009). Effects of pharmacconutrients on cellular dysfunction and the microcirculation in critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 22: 177-83.
- Wollina U, Abdel-Naser MB, Mani R (2006) A review of the microcirculation in skin in patients with chronic venous insufficiency: the problem and the evidence available for therapeutic options. *Int J Low Extrem Wounds* 5: 169-80.
- Wu CH, Huang SM, Yen GC (2011) Silymarin: a novel antioxidant with antiglycation and antiinflammatory properties in vitro and in vivo. *Antioxid Redox Signal* 14: 353-66.
- Yoshikawa T, Naito Y, Kondo M (1999) Ginkgo biloba leaf extract: review of biological actions and clinical applications. *Antioxid Redox Signal* 1: 469-80.
- Zhang J, Ying X, Lu Q, Kallner A, Xiu RJ, Henriksson P, Björkhem I (1999) A Single High Dose of Vitamin C Counteracts the acute Negative Effect on Microcirculation Induced by Smoking a Cigarette. *Microvasc Res* 58: 305-311.
- Zhao ZW, Cai W, Lin YL, Lin QF, Jiang Q, Lin Z, Chen LL (2011) Ameliorative effect of astaxanthin on endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetes in male rats. *Arzneimittelforschung* 61: 239-46.

**Finito di stampare
Gennaio 2012**