



## Flavonoidi: rischi o opportunità terapeutiche?

Fabio Firenzuoli<sup>1</sup>, Luigi Gori<sup>1</sup>, Anna Crupi<sup>2</sup>, Daniele Neri<sup>3</sup>

**Riassunto.** I flavonoidi sono composti polifenolici che si trovano ubiquitariamente nella frutta e nei vegetali. Sono stati descritti più di 4000 differenti flavonoidi e sono suddivisi in flavonoli, flavoni, catechine, flavanoni, antocianidine e isoflavonoidi. I flavonoidi hanno effetti biologici diversi in numerosi sistemi cellulari di mammiferi, effetti dimostrati sia *in vitro* che *in vivo*. Recentemente, ricerche eseguite su animali hanno dedicato molta attenzione alle loro proprietà antiossidanti e al loro ruolo inibitorio in diversi stadi dello sviluppo tumorale. In studi epidemiologici, l'assunzione di flavonoidi è inversamente proporzionale alla frequenza di malattie cardiovascolari e tumori. La soia, l'iperico, il *silybum marianum*, la ginkgo biloba, le diverse specie di *citrus*, il *vaccinum myrtillus*, il biancospino, il tè sono piante medicinali contenenti flavonoidi la cui efficacia nel trattamento di alcune malattie è stata dimostrata in studi clinici. La principale domanda alla quale non è stato risposto in modo soddisfacente è il rapporto della triade assorbimento/metabolismo/efficacia; questo è attualmente un importante problema irrisolto al fine di pervenire ad un preciso giudizio su numerosi effetti terapeutici. Lo scopo della presente rassegna è quello di fornire – sulla base della letteratura – informazioni riguardo l'efficacia e la tossicità dei flavonoidi, focalizzandosi soprattutto sulla leucemia infantile riguardo alla quale c'è stato un allarme internazionale senza dati scientifici sufficienti e affidabili.

**Parole chiave.** Fitoterapia, flavonoidi, tossicità.

### **Summary.** *Flavonoids: risks or therapeutic opportunities?*

Flavonoids are polyphenolic compounds that occur ubiquitously in fruits and vegetables. Over 4,000 different flavonoids have been described, and they are categorized into flavonols, flavones, catechins, flavanones, anthocyanidins and isoflavonoids. Flavonoids have many different biological effects in numerous mammalian cell systems, showed both *in vitro* and *in vivo*. Recently, much attention has been paid to their antioxidant properties and to their inhibitory role in various stages of tumour development in animal studies. In epidemiological studies the intake of flavonoids was inversely associated with subsequent coronary heart disease and cancer. Soy, St. John's Wort, *Silybum marianum*, *Ginkgo biloba*, *Citrus species*, *Vaccinum myrtillus*, Hawthorn and tea are medicinal plants containing flavonoids whose efficacy in the treatment of a variety of diseases has been demonstrated in numerous clinical studies. The main question that has not been answered satisfactorily deal with the triad absorption/metabolism/efficacy of flavonoids and is actually an important unsolved problem in judging their many alleged health effects. The aim of this review is based on providing by means of experimental and clinical studies information about efficacy and toxicity of flavonoids, especially focusing on infantile leukaemia for which there has been an international warning without sufficient and affordable scientific data.

**Key words.** Flavonoids, phytotherapy, toxicity.

<sup>1</sup>Centro di Medicina Naturale, Ospedale S. Giuseppe, Azienda USL 11, Empoli; <sup>2</sup>Istituto di Ricerche in Fitoterapia, Lecco; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina, Ospedale S. Giuseppe, Azienda USL 11, Empoli.  
Pervenuto il 25 febbraio 2004.

I flavonoidi, talvolta impropriamente chiamati anche bioflavonoidi, sono pigmenti vegetali ubiquitari, facilmente reperibili nei fiori, nei frutti e nelle foglie di numerose specie vegetali, compresi legumi e cereali. Sono anche le sostanze responsabili dei colori più vivaci delle piante: dal giallo all'arancione, dal rosso al porpora.

In natura si calcola che esistano oltre 4.000 flavonoidi, i quali tutti presentano una struttura chimica di tipo fenolico, ottenuta per biosintesi dall'acetil-CoA attraverso la formazione di acido shikimico, e possono essere classificati in vari sottogruppi (tabella 1).

Tabella 1. *Classificazione dei flavonoidi.*

Gruppo fitochimico	Esempi
Flavoni	Apigenina, Luteolina, Diosmina, Vitexina
Flavonoli	Kampferolo, Quercetina, Rutina
Flavanoni	Esperidina, Naringenina, Myricetina
Diidroflavonoli	Diidrokampferolo, Diidroquercetina
Flavan-3-oli	Afzelechina, Catechina, Proantocianidine
Flavan-3,4-dioli	Leucopelargonidina
Calconi	Isoliquiritigenina, Buteina,
Auroni	Bispidolo
Antocianidine	Pelargonidina, Cianidina
Isoflavoni	Genisteina, Daidzeina, Formononetina

Di questo grande gruppo di sostanze naturali, 6 classi e circa 250-350 diversi flavonoidi sono contenuti nei cibi. I composti sono distinti tra loro soprattutto per i carboidrati cui sono legati. Solo 20-30 agliconi sono comuni nei cibi. Le principali classi dei flavonoidi contenuti nei cibi sono: le antocianine, i flavanoni, i flavoni, i flavonoli e gli isoflavoni. La composizione dei flavonoidi nel cibo e nei prodotti erboristici o fitoterapici dipende da tre fattori: 1) la famiglia botanica, il genere e la specie; 2) la parte della pianta; e 3) la tecnica di estrazione o preparazione.

Tutte queste sostanze possono trovarsi libere, sotto forma di agliconi, oppure di glucosidi (quercitrina, iperoside), oppure di dimeri o polimeri (procianidine), oppure ancora esterificate in strutture più complesse. Nella maggior parte dei casi, nella stessa pianta si trovano contemporaneamente vari tipi di flavonoidi diversi in relazione alla specie botanica, alla parte della pianta utilizzata ed alla tecnica estrattiva. Per esempio la buccia e il succo di molte piante appartenenti al genere *Citrus* differiscono per il contenuto in flavonoidi. Il tè nero, che è fermentato, contiene una quantità diversa di flavonoidi rispetto al tè verde, o ancora al tè bianco, che non ha subito nessuna trasformazione. Così come gli estratti di vinaccioli contengono flavonoidi diversi da quelli presenti nelle foglie o nel succo d'uva.

Molti di questi flavonoidi sono contenuti negli alimenti in concentrazioni assai variabili (tabella 2), e si può stimare che con la normale alimentazione si assumano mediamente da 100 mg ad oltre 1000 mg

Tabella 2. - *Contenuto medio in flavonoidi di alcuni alimenti (mg/100g)*

Broccoli	30 mg
Soia legume	30-40 mg
Arancio spremuta	40 mg
Spinaci	35-50 mg
Miglio semi	50 mg
Cipolla	50 mg
More di rovo	150 mg
Pompelmo spremuta	100-150 mg
Semi di lino	100-300 mg
Lamponi frutti	200-410 mg
Mirtillo frutti	300-600 mg
Ciliegie frutti	350-450 mg
Vino rosso	80-100 mg
Cioccolata	10 grammi

di flavonoidi/die, in relazione alle abitudini alimentari e con differenze relative al tipo di nutrizione delle diverse aree geografiche (America > Asia > Europa)<sup>1,2</sup>.

I flavonoidi più conosciuti, e utilizzati anche in ambito farmaceutico, sono la rutina, la diosmina e l'esperidina presenti negli agrumi e nelle piante del genere *citrus*, gli antociani del mirtillo, ma sono molto utilizzati anche quelli estratti dal carciofo, la passiflora, la ginkgo biloba, il timo, la camomilla, l'achillea, l'equiseto, il sambuco, il taglio e numerose altre piante officinali. Anche in piante utilizzate comunemente nell'alimentazione, in bevande salutistiche (spremuta d'arancia), in integratori, ed anche in specialità medicinali (capillaro-protettrici).

Vario e complesso è il panorama delle attività biologiche dimostrate *in vitro* e *in vivo* da numerosi flavonoidi: antiossidante, inibizione della xantina-ossidasi (luteolina, apigenina, baicaleina), della ialuronidasi, aldoso-reduttasi, ciclossigenasi, ecc.; riduzione della permeabilità capillare con attività venoprotettrice ed antiemorroidaria (diosmina), proprietà estrogeniche tipo SERM (isoflavoni), mentre altri ancora presentano proprietà antinfiammatorie (apigenina); gli antocianosidi del mirtillo sono utilizzati in pazienti affetti da retinopatia e angiopatia diabetica, e come endotelio-protettori; i polifenoli del tè verde presentano proprietà inibenti la angiogenesi, mentre i flavonoidi del biancospino hanno una documentata attività cardioprotettiva. I flavonoidi presenti nella passiflora presentano attività antispastica sulla muscolatura liscia mentre quelli presenti nell'iperico contribuiscono all'attività antidepressiva.

Ma a fronte di un gran numero di ricerche *in vitro* e nell'animale, che dimostrano le numerose proprietà terapeutiche, soprattutto riguardo all'attività come antiossidanti, mancano studi clinici che confermino definitivamente i dati sperimentali. E ad oggi non esiste alcun trial clinico di lunga durata che dimostri con certezza l'efficacia clinica degli antiossidanti come categoria farmacologica, anche se ne è molto diffusa l'assunzione come automedicazione.

La ricerca tradizionale si è per lo più focalizzata sulle vitamine ad attività antiossidante come le vitamine E, C e i carotenoidi. Diversi studi epidemiologici hanno confermato una relazione inversa tra l'assunzione di flavonoidi (soprattutto flavonoli un sottogruppo) e il rischio di malattie croniche: dalle malattie cardiovascolari al diabete, all'asma, all'osteoporosi, al cancro. Questo è ormai un dato acquisito, tanto che sia l'American Heart Association che il National Cancer Institute ritengono che l'assunzione di frutta e verdura riduca il rischio di neoplasie e di malattie cardio e cerebrovascolari<sup>3</sup>.

Ma fino ad ora non è stata ancora stabilita l'evidenza che a ciò contribuiscano i flavonoidi utilizzati come estratti. Questo punto è fondamentale sia per la diffusa convinzione che in generale, ed in modo indiscriminato, le sostanze ad attività antiossidante allungano la vita, sia perché dimostrare che i flavonoidi hanno un'azione protettiva sul sistema cardiovascolare e sulla genesi delle malattie neoplastiche suggerirebbe l'assunzione diretta di preparati ad alto contenuto di flavonoidi.

## Farmacocinetica

Un'altra problematica ancora aperta e meno nota è quella relativa al grado di assorbimento dei flavonoidi con l'alimentazione. I due principali siti del metabolismo dei flavonoidi sono il fegato e la flora intestinale. A livello epatico avviene la O-metilazione, la solfatazione e glucuronizzazione dei gruppi ossidrilici. La fissione batterica dell'anello dei flavonoidi avviene invece nel colon.

I conseguenti prodotti di degradazione, di cui i principali sono gli acidi fenolici, sono assorbiti e possono essere dosati nelle urine.

Fino a pochi anni fa si riteneva che molti effetti farmacologici *in vitro*, riferiti ai flavonoidi contenuti nei cibi, non potessero essere trasferiti nell'uomo, perché si pensava che i flavonoidi fossero assorbiti attraverso la mucosa intestinale in quanto legati a zuccheri in forma di beta-glucosidi. Solo i flavonoidi liberi senza una molecola di zucchero, i cosiddetti agliconi, erano considerati capaci di passare attraverso la parete intestinale, dove – grazie ai microrganismi presenti *in situ* – si realizza l'idrolisi che degrada i flavonoidi. Tuttavia, in uno studio realizzato per quantificare l'assorbimento di varie forme alimentari di quercetina, i quercetin-glucosidi della cipolla hanno dimostrato un assorbimento e una biodisponibilità migliori rispetto agli agliconi (rispettivamente 52% e 24%), aprendo così la possibilità di un nuovo capitolo per quanto riguarda la farmacocinetica dei flavonoidi<sup>4</sup>. Molto verosimilmente, data anche l'ampiezza della classe chimica di queste sostanze, la farmacocinetica e la biodisponibilità di ciascuna variano in relazione alla composizione qualitativa dell'alimento o dell'estratto.

## Studi clinici

Le sperimentazioni cliniche preliminari sono più che incoraggianti. In uno studio in cui veniva valutato l'effetto del tè verde in volontari che avevano ridotto l'assunzione di frutta e verdura, si dimostrava a distanza di 10 settimane una riduzione statisticamente significativa delle sostanze ossidanti nel sangue, soprattutto nei fumatori<sup>5</sup>. Tale osservazione è stata confermata anche da un altro studio clinico<sup>6</sup> eseguito su volontari sani, in cui l'assunzione di 400 ml di tè verde provocava un aumento del potere totale antiossidante a distanza di 20-40 minuti dall'ingestione, aumento che tuttavia rimaneva limitato al 4%, ma parallelo e contemporaneo ad un aumento dei polifenoli nel sangue. Un altro studio clinico ha dimostrato la riduzione dell'ossidazione del colesterolo LDL per livelli di flavonoidi del tè, minori che negli studi eseguiti *in vitro*<sup>7</sup>. Inoltre l'assunzione a breve e lungo termine di tè nero riduce le disfunzioni endoteliali vasomotorie nei pazienti affetti da malattia coronaria. Questa rilevazione spiega in parte l'associazione tra assunzione di tè e ridotta frequenza di eventi cardiovascolari<sup>8</sup>. Ancora, in soggetti sani, il consumo di cipolle e pomodori nel corso del pasto riduce lo stress ossidativo medio<sup>9</sup>. Nel cane, nello scimpanzé e nell'uomo l'assunzione di 5 ml/kg di vino rosso o 5-10 ml/kg di succo di acino d'uva rosso inibisce l'aggregazione piastrinica e protegge contro l'attivazione delle piastrine mediate dall'epinefrina. Il vino rosso e il succo d'uva inoltre aumentano la produzione endoteliale e piastrinica di monossido d'azoto<sup>10,11</sup>.

Anche il cacao, che contiene un'altissima frazione di flavonoidi, possiede un effetto antiossidante potente: infatti riduce l'ossidazione del colesterolo LDL, incrementa i livelli sierici di antiossidanti e aumenta il colesterolo HDL ed inoltre, recentemente, è stata dimostrata una riduzione dell'aggregabilità piastrinica<sup>12,13</sup>.

Gli isoflavoni della soia, che sono stati definiti fitoestrogeni per la loro peculiare attività biologica, sono attivi nella riduzione dei disturbi del clima-terio come le vampate di calore e le alterazioni dell'umore, nella riduzione dell'osteoporosi, nel miglioramento della funzione endoteliale e di quelle intellettuali, senza provocare alterazioni istologiche significative a livello dei tessuti mammari e uterini<sup>14,15,16</sup>.

L'attività protettiva dei flavonoidi diosmina e esperidina è stata dimostrata anche in pazienti diabetici non insulino-dipendenti, con una riduzione dei livelli di emoglobina glicata<sup>17</sup> e dei livelli di microalbuminuria<sup>18</sup>. Oltre ad un'effettiva azione nel miglioramento dei disturbi dovuti alle patologie da insufficienza venosa per cui, soprattutto, queste due sostanze sono conosciute

Un ruolo potenzialmente importante nella prevenzione delle malattie cardiovascolari hanno anche le antocianidine, contenute, tra l'altro, nei semi dell'uva e nel vino e come confermato da ricerche sperimentali e epidemiologiche: con attività di tipo antiossidante, riduzione dei livelli postprandiali di colesterolo LDL, riduzione dei meccanismi che attivano la carcinogenesi e attivazione dell'apoptosi<sup>19,20</sup>.

Il biancospino non solo contiene sostanze polifenoliche che riducono le sostanze ossidanti nel sangue, l'ossidazione del colesterolo LDL e lo sviluppo della placca aterosclerotica<sup>21</sup>, in una recente meta-analisi si è dimostrato efficace nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica, soprattutto nel miglioramento della dispnea e della fatica nei pazienti classificati I,II e III della NYHA<sup>22</sup>.

I flavonoidi estratti dalla ginkgo biloba hanno ormai una riconosciuta attività biologica a livello cerebrale dove aumentano il flusso cerebrale, migliorano il metabolismo del glucosio e energetico cerebrale, la neurotrasmissione, riducono i livelli delle sostanze ossidanti e i livelli di monossido di azoto<sup>23,24</sup>. Tali attività farmacologiche si sono dimostrate in grado di migliorare clinicamente le performances cerebrali dei soggetti affetti da demenza, non solo a livello di capacità mnemoniche e cognitive, ma anche a livello psicologico, contribuendo positivamente alla qualità di vita ed alle relazioni sociali<sup>25,26</sup>.

Infine la silimarina I: un gruppo di flavo-lignani estratti dal cardo mariano che, oltre ad avere attività farmacologica riconosciuta come epatoprotettore – tanto che è disponibile come specialità medicinale –, ha di recente dimostrato sperimentalmente un interessante azione antitumorale ed una significativa attività antiossidante<sup>27,28</sup>.

I principali meccanismi con cui i flavonoidi svolgono una funzione anticarcinogena sono non solo mediante attività antiossidante ma anche per inattivazione dei carcinogeni, arresto del ciclo cellulare, induzione dell'apoptosi e della differenziazione cellulare, inibizione dell'angiogenesi, riduzione delle resistenze ai farmaci antitumorali<sup>29</sup>. La quercetina, che ha dimostrato *in vitro* attività anti-tirosin-chinasi, protein-chinasi C e fosfatidil inositol-3 chinasi; come estratto somministrato per via venosa è già entrata in fase I di sperimentazione nei malati neoplastici. Ma se l'estratto ha dimostrato attività antiproliferativa senza provocare mielosoppressione, la nefrotossicità ne rappresenta un limite<sup>30</sup>. Recentemente è stato scoperto che i flavonoidi acutissimi A e B contenuti nel vino invecchiato nelle botti di quercia hanno un'attività antineoplastica *in vitro* superiore di 250 volte a quella dell'etoposide<sup>31</sup>. Questo non significa che bere vino sia una terapia antitumorale; è soltanto un dato che contribuisce a dimostrare le qualità di tale classe di sostanze di origine naturale.

Il problema principale che tuttora limita la ricerca nel campo dei flavonoidi è che, nonostante un abbondante numero di studi *in vitro*, sono ancora insufficienti le pubblicazioni cliniche eseguite con estratti titolati e standardizzati nei principi attivi. E ciò, mentre sono numerose le pubblicazioni che valutano l'efficacia dei cosiddetti alimenti "funzionali", i quali – seppure interessanti da un punto di vista epidemiologico – hanno scarso peso per valutare l'efficacia terapeutica, data la bassa concentrazione dei principi attivi e la presenza di numerose altre sostanze, oltre alla difficile (per non dire impossibile) valutazione della dose assunta.

## Tossicità

Recentemente è stato posto il dubbio che i flavonoidi e gli estratti a base di flavonoidi potessero avere un'azione tossica, soprattutto sul feto, aumentando il rischio di leucemia infantile<sup>32,33,34</sup>.

A questo proposito è da rimarcare in primo luogo che non è mai stato dimostrato che i flavonoidi superino la barriera placentare. L'unica pubblicazione al riguardo, in cui si dimostrava il passaggio nella circolazione fetale ed il suo accumulo in essa (femmina di ratto gravida) si riferisce ad un flavonoide sintetico (EMD-49209), che era stato sviluppato per essere utilizzato come analogo sintetico della tiroxina. L'EMD-49209 era stato somministrato nella vena cava dei ratti e non per via orale<sup>35</sup> e pertanto i dati non possono essere estrapolati e riferiti direttamente ai flavonoidi assunti per via orale.

Due studi su diosmina in donne in gravidanza con insufficienza venosa o patologia emorroidaria non hanno evidenziato effetti tossici né sul feto, né sul bambino, né sulla gestante<sup>36,37</sup>.

In un recente lavoro<sup>32</sup> è stato dimostrato che alcuni flavonoidi incubati con linfociti – ma solo una decina di flavonoidi su un totale di oltre 4000 presenti in natura – hanno un'attività simile agli inibitori della topoisomerasi II nel provocare alterazioni del DNA, con formazione del gene MLL, e in modo reversibile. Questa attività è stata dimostrata per quercetina, fisetina, luteolina, genisteina e quercetin complex. I flavanoni ed i glicoflavonoidi non determinavano inibizione della topoisomerasi II.

Nel suo studio, Strick ha calcolato la quantità inibitoria di flavonoidi rispetto a 25 mM di VP16 (etoposide) che rappresentano la concentrazione standard terapeutica. Tuttavia, ciò si verifica *in vivo* soltanto ad alte concentrazioni (25-200 mM): basti considerare, per esempio, il caso della genisteina e della daidzeina; su di esse esistono diverse pubblicazioni che dimostrano come con l'assunzione in volontari sani anche di notevoli quantità di ambedue (0,6-0,9 mg/kg di peso), la concentrazione resti < 4 mM/L<sup>38</sup>. In un altro studio, su donne con una dieta a base di soia che provocava una diminuita secrezione di ormoni ovarici, le concentrazioni di genisteina e daidzeina non superavano rispettivamente 3 e 11 mM/L, rispettivamente<sup>39</sup>.

I flavonoidi più comunemente utilizzati in specialità medicinali quali capillaroprotettori (come la diosmina e gli antociani) mancano nello studio sperimentale, oppure non presentano attività di inibizione della topoisomerasi II come, ad esempio, l'esperidina.

Da un altro lavoro<sup>40</sup> è risultato che alcune sostanze di origine vegetale possono provocare la leucemia infantile con la generazione del gene MLL, ma il valore statistico di questi risultati è inficiato dal basso numero di controlli, dalla mancanza di valutazioni sul tipo di dieta, dalla mancanza di tipizzazione delle erbe medicinali consumate (solo 27, quasi tutte tisane). Come nota lo stesso Autore dello studio, l'assunzione di alcolici non risulta un fattore di rischio.

Inoltre, l'80 delle leucemie infantili (che insorgono prima del compimento dei 12 mesi di età) ha in comune la traslocazione del gene MLL a livello 11q23, con conseguente riarrangiamento di un altro gene *ex novo*. Le leucemie infantili che hanno questa caratteristica sono solo una parte delle leucemie linfoblastiche (leucemia linfoblastica acuta; 80%) e mieloidi acute (leucemia mieloblastica acuta; 65%); mentre il gene MLL compare nel 5% delle leucemie diagnosticate dopo i 12 mesi di età.

La leucemia infantile ha negli USA un'incidenza di 37 nuovi casi per milione di nati<sup>41</sup>; di cui solo una parte contiene questa variazione genetica. Per la leucemia infantile sono stati descritti diversi fattori di rischio: un peso alla nascita >4000g è associato ad un rischio doppio di svilupparla; il consumo materno di alcol etilico aumenta il rischio di leucemia mieloblastica acuta infantile di 1,5 volte; una storia materna di parto distocico aumenta il rischio tra 2 e 5 volte; sottoporsi a radiografia durante la gravidanza aumenta il rischio "soltanto" di 5 volte.

Alla luce di questi dati, sembra molto improbabile immaginare che l'assunzione di flavonoidi possa aumentare il rischio di leucemia addirittura di 10 volte<sup>33</sup>, tanto più se si considera che *in vitro* la quercetina favorisce l'apoptosi nella leucemia linfoblastica acuta<sup>43</sup>. Inoltre appare inopportuno che la leucemia nell'adulto solo nel 5% dei casi contenga il gene MLL, dopo che l'assunzione di flavonoidi, ubiquitariamente presenti in alimenti vegetali, si è protratta per decine di anni.

I flavonoidi presenti anche in specialità medicinali (diosmina e antocianosidi del mirtillo) e come derivati ottenuti per emisintesi (troxerutina, ecc.), non hanno provocato alcun problema di tossicità né per il feto né per la donna in gravidanza.

### Interazioni farmacologiche

Un problema farmacologico importante è rappresentato dalle controindicazioni all'assunzione di alcuni flavonoidi ad attività estrogenica. Per i possibili effetti estrogenici, gli isoflavoni della soia e di altre piante medicinali, ma anche i lignani ed i cumestani, sono controindicati nelle donne affette da tumori estrogeno-dipendenti e/o in terapia con tamoxifene<sup>42</sup>. Inoltre i fitoestrogeni della soia possono interferire sullo sviluppo dell'apparato endocrino interagendo con i meccanismi regolatori tra l'ipofisi e le gonadi. Sulla base soprattutto di dati sperimentali, si è posto altresì il problema che l'assunzione durante la prima l'infanzia o ad alte dosi potrebbe aumentare il rischio di gozzo. Tali dati non sono stati confermati da rilievi epidemiologici che, invece, fanno pensare ad una protezione contro il cancro della tiroide; piuttosto, gli estratti di soia possono interferire con l'assorbimento della levotiroxina<sup>44,45</sup>.

I flavonoidi possono anche interferire con diversi farmaci a causa dell'interazione con i citocromi; quelli dell'iperico – che induce l'espressione della p-glicoproteina e del citocromo CYP3A4 nel fegato e nell'intestino – possono depotenziare l'attività di alcuni farmaci tra cui la ciclosporina; il succo di pompelmo che inibisce il citocromo intestinale CYP3A4 può aumentare la biodisponibilità di alcuni farmaci tra cui la nifedipina, oppure alterare la biodisponibilità di atorvastatina, lovastatina o simvastatina<sup>46,47</sup>.

Numerose sono anche le interferenze sul metabolismo citocromico del warfarin da parte di diversi flavonoidi. In un caso, il succo di mirtillo ha prolungato l'azione farmacologica del warfarin fino ad aumentarne l'attività anticoagulante decine di volte e provocare la morte del paziente<sup>48</sup>.

### Considerazioni conclusive

Dal punto di vista farmaco-tossicologico, stante l'ampia variabilità fitochimica, ma anche la diversa farmacocinetica e le differenti attività farmacodinamiche, non è possibile raggruppare i flavonoidi in un'unica classe. Le loro proprietà terapeutiche ed eventuali effetti collaterali o interazioni dovranno essere valutati in modo specifico, molecola per molecola. Per alcune piante medicinali ricche di flavonoidi farmacologicamente attivi come l'iperico, il biancospino, la soia, il cardo mariano, il *citrus*, il mirtillo, la ginkgo biloba, è stata già dimostrata l'efficacia nel trattamento di diverse patologie in numerosi studi clinici.

Da prendere in considerazione sono gli effetti indesiderati relativi alle interferenze farmacologiche dei flavonoidi, e soprattutto quelli provocati dall'attività estrogenica degli isoflavoni sul cancro della mammella estrogeno-dipendente.

Con la normale alimentazione si possono assumere quantitativi anche relativamente alti di flavonoidi; anche molto più alti di quelli contenuti nelle specialità medicinali o in alcuni integratori (per esempio, la cioccolata amara). Negli USA si assiste ad un uso indiscriminato di integratori con alte dosi di flavonoidi (1000-2000 mg/die), contro i dosaggi italiani medi inferiori di circa 10 volte.

Come si è detto, sono insufficienti i dati scientifici sul ruolo che i flavonoidi potrebbero svolgere nella leucemia infantile; sono invece di gran lunga più copiosi quelli relativi agli effetti protettivi nei confronti di sostanze tossiche, di radiazioni ed agli effetti antiossidanti, antimutageni ed anti-leucemici di numerosi flavonoidi.

## Bibliografia

1. Kumpulainen JT, Salonen JT. Natural antioxidants and anticarcinogenesis in nutrition, health and disease. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 1999.
2. Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radical Biology Medicine* 2000; 29: 375-83.
3. Krauss RM, Eckel RH, Howard BN, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-99.
4. Hollman PC, Katan MB. Health effects and bioavailability of dietary flavonols. *Free Radic Res* 1999; 31 Suppl: S75-80.
5. Young JF, Dragstedt LO, Haraldsdottir J, et al. Green tea extract only affects markers of oxidative status postprandially: lasting antioxidant effect of flavonoid-free diet. *Br J Nutr* 2002; 87: 343-55.
6. Benzie IF, Szeto YT, Strain JJ, et al. Consumption of green tea causes rapid increase in plasma antioxidant power in humans. *Nutr Cancer* 1999; 34: 83-7.
7. Ishikawa T, Suzukawa M, Ito T, et al. Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 261-6.
8. Duffy SJ, Keaney JF, Holbrook M, et al. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 151-6.
9. Boyle SP, Dobson VL, Duthie SJ, et al. Absorption and DNA protective effects of flavonoid glycosides from an onion meal. *Eur J Nutr* 2000; 39: 213-23.
10. Folts JD. Potential health benefits from the flavonoids in grape products on vascular disease. *Adv Exp Med Biol* 2002; 505: 95-111.
11. Anderson D, Dobrzynska MM, Basaran N, Basaran A, Yu TW. Flavonoids modulate comet assay responses to food mutagens in human lymphocytes and sperm. *Mutation Research* 1998; 402: 269-77.
12. Wan Y, Vinson JA, Etherton TD, et al. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 596-602.
13. Murphy KJ, Chronopoulos AK, Singh I, et al. Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1466-73.
14. Murray MJ, Meyer WR, Lessey BA, et al. Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial. *Menopause* 2003; 10: 456-64.
15. Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 165-9.
16. Firenzuoli F, Gori L. Phytoestrogens: up-date. *Minerva Medica* 2001, 92(suppl 1/3): 82-4.
17. Manuel Y, Keenoy B, Vertommen J, De Leeuw I. The effect of flavonoid treatment on the glycation and antioxidant status in type 1 diabetic patients. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12: 256-63.
18. Valensi PE, Behar A, de Champvallins MM, et al. Effects of a purified micronized flavonoid fraction on capillary filtration in diabetic patients. *Diabet Med* 1996; 13: 882-8.
19. Hou DX. Potential mechanisms of cancer chemoprevention by anthocyanins. *Curr Mol Med* 2003; 3: 149-59.
20. Natella F, Belevi F, Gentili V, et al. Grape seed proanthocyanidins prevent plasma postprandial oxidative stress in humans. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 7720-5.
21. Quettier-Deleu C, Voiselle G, et al. Hawthorn extracts inhibit LDL oxidation. *Pharmazie* 2003; 58: 577-81.
22. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2003; 114: 665-74.
23. Ahlemeyer B, Krieglstein J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1779-92.
24. Hoyer S. Memory function and brain glucose metabolism. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (suppl 1): S62-7.
25. Le Bars PL. Response patterns of EGb 761 in Alzheimer's disease: influence of neuropsychological profiles. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (suppl 1): S50-5.
26. Hoerr R. Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): effects of EGb 761. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (suppl 1): S56-61.
27. Dvorak Z, Kosina P, Walterova D, et al. Primary cultures of human hepatocytes as a tool in cytotoxicity studies: cell protection against model toxins by flavonolignans obtained from *Silybum marianum*. *Toxicol Lett* 2003; 137: 201-12.
28. Yang SH, Lin JK, Chen WS, et al. Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line. *J Surg Res* 2003; 113: 133-8.
29. Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L, Lu Y, et al. Methods and findings in experimental and clinical tartary buckwheat flavonoid activates caspase 3 and induces HL-60 cell apoptosis. *Pharmacology* 2001; 23: 427-32.
30. Ferry DR, Smith A, Malkhandi J, et al. Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 659-68.
31. Quideau S, Jourdes M, Saucier C, et al. DNA topoisomerase inhibitor acutissimin A and other flavanone ellagitannins in red wine. *Angewandte Chemie* 2003; 42: 6012-4.
32. Strick R, Strissel PL, Borgers S, et al. Dietary bioflavonoids induce clivage in the MLL gene and may contribute to infant leukaemia. *PNAS* 2000; 97: 4790-5.
33. Ross JA, Potter JD, Reaman GH, et al. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes & Control* 1996; 7: 581-90.
34. Ross JA. Dietary flavonoids and the MLL gene: A pathway to infant leukemia? *PNAS* 2000; 97: 4411-3.
35. Schroder-Van der Elst JP, Van Der Heide D, Rokos H, et al. Synthetic flavonoids cross the placenta in the rat and are found in fetal brain.. *Am J Physiol* 1988; 274: E253- E256.
36. Meyer OC. Safety and security of Daflon 500 mg in venous insufficiency and in hemorrhoidal disease. *Angiology* 1994; 45: 579-84.
37. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1997; 57: 145-51.
38. King RA, Bursill DB. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 867-72.
39. Lu LJ, Anderson KE, Grady J, et al. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implication for breast cancer prevention. *Cancer Res* 2000; 60: 4112-21.

40. Alexander FE, Patheal SL, Biondi A, et al. Transplacental Chemical Exposure and Risk of Infant Leukemia with MLL Gene Fusion. *Cancer Res* 2001; 61: 2542-6.
41. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, et al. Infant cancer in the US: histology-specific incidence and trends. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 19: 428-32.
42. Firenzuoli F, Gori L, Corti G, Manetti M. Interferenza dei fitoestrogeni con il tamoxifene citrato nel trattamento del cancro mammario. *Gazz Med Ital* 2003; 162: 97-100.
43. Russo M, Palumbo R, Mupo A, et al.: Flavonoid quercetin sensitizes a CD95-resistant cell line to apoptosis by activating protein kinase Calpha. *Oncogene* 2003; 22: 3330-42.
44. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract* 2001; 7: 193-4.
45. Haselkorn T, Stewart SL, Horn-Ross PL. Why are thyroid cancer rates so high in southeast asian women living in the United States? The bay area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 144-50.
46. Fattinger K, Meier-Abt A. Interaktionen von Phytopharmaka, Nahrungs- und Genussmitteln mit Medikamenten. *Ther Umsch* 2002; 59: 292-300.
47. Klotz U. Pharmacological comparison of the statins. *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 605-11.
48. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *BMJ* 2003; 327: 20-7.