

Dal carciofo, Cynamed®

Un ingrediente multi-standardizzato per la salute gastrointestinale ad ampio spettro

L'apparato gastrointestinale è un sistema complesso di importanza cruciale, il cui equilibrio e buon funzionamento è vitale per la salute dell'organismo. Si tratta innanzitutto del distretto presso il quale vengono scomposte e digerite le macromolecole contenute negli alimenti e dove vengono successivamente assorbiti i nutrienti fondamentali per la vita dell'organismo. Per via della sua conformazione, per quanto situato "all'interno del corpo", fa parte delle superfici che si trovano a contatto con il mondo esterno ed è quindi esposto ad agenti chimici e microbiologici, anche patogeni e dannosi. Anche per questa ragione, l'intestino ospita quello che è definibile come un vero e proprio distretto del sistema immunitario (*Gut Associated Lymphoid Tissue*, GALT) deputato al controllo *in loco* del contatto con i potenziali pericoli per l'organismo come batteri patogeni, virus e tossine. Il GALT opera all'interfaccia con il lume intestinale interagendo con le cellule della mucosa che costituiscono la barriera intestinale e che separano fisicamente il circolo sanguigno dal lume attraverso un sistema di giunzioni strette atte a impedire il passaggio di agenti esterni attraverso gli spazi intercellulari. Un'altra componente indispensabile dell'ambiente intestinale che opera interazioni rilevanti sia con il GALT sia con la mucosa è il microbiota intestinale. Come noto, il microbiota è un sistema complesso costituito da decine di migliaia di ceppi microbici (appartenenti a diversi *phyla*) residenti e simbiotici con l'organismo umano, principalmente benefici, indispensabili per il corretto funzionamento del sistema-intestino. L'equilibrio, la composizione e anche la variazione nel tempo del corredo microbico enterico sono necessari per assicurare all'intestino (e all'organismo) fondamentali funzioni metaboliche, immunologiche e di protezione della mucosa; i microrganismi residenti stimolano le cellule intestinali (in particolare grazie a specifici metaboliti come gli acidi grassi a corta catena o *Short Chain Fatty Acids*, SCFA), inducono la produzione di muco, metabolizzano sostanze di varia natura, anche predisponendole all'assorbimento, e mantengono il sistema immunitario del GALT sotto costante stimolo, necessario perché possa svolgere la sua funzione protettiva. Il microbiota intestinale sfavorisce, inoltre, la proliferazione dei patogeni, impedendo loro

sia l'accesso a nutrienti sia fisicamente il contatto con la mucosa e anche inducendo condizioni ambientali sfavorevoli come il pH acido provocato dagli stessi acidi grassi a catena corta. Stati di disbiosi dovuti generalmente a stress o malnutrizione, ma anche a eventi esterni come le terapie antibiotiche, mettono quindi a rischio la funzionalità dell'ecosistema intestinale e in ultima istanza dell'intero organismo, provocando anche malattie in ambito metabolico ma anche sintomi di natura psicologica; è infatti riconosciuto un collegamento strutturale e funzionale tra sistema e nervoso e intestino (*Gut-Brain axis* o asse intestino-cervello) che prevede un *cross-talk* bidirezionale tra i due distretti.

I prebiotici sono "ingredienti alimentari (fibre od oligo/polisaccaridi) non digeribili, in grado di impartire benefici all'ospite attraverso una stimolazione selettiva della crescita e/o dell'attività di una certa coorte di batteri residenti nel colon, per i quali è riconosciuto un ruolo di supporto della salute dell'ospite". La flora residente fermenta le fibre prebiotiche che superano indigerite l'intestino tenue e viene selettivamente arricchita in batteri benefici che svolgono la propria funzione nell'ecosistema enterico.

La salute del sistema gastrointestinale e dell'intero organismo è connessa anche con l'integrità della funzione digestiva. Si stima che un terzo della popolazione soffra di disturbi dispeptici, che principalmente consistono in disordini funzionali, a elevata frequenza e di natura cronica o sub-cronica, del tratto superiore dell'intestino (e che includono l'asse con la bile, il fegato e il pancreas), ma senza rilevabili cause organiche. I sintomi sono connessi con disordini digestivi, possono essere particolarmente dolorosi e debilitanti, sono solitamente legati a pasti ricchi di grassi e comprendono dolore di stomaco e al petto, malessere e vomito, flatulenza, mancanza di appetito e intolleranza ai grassi. Attualmente, è in generale accettato che si possano almeno parzialmente risolvere i disturbi legati ai disordini dispeptici attraverso una stimolazione della secrezione della bile (funzione coleretica); gli estratti di carciofo sono tra i rimedi erborali più efficaci e con l'attività meglio riconoscibile in questo ambito, e sono stati utilizzati con questa indicazione per decenni da migliaia di soggetti e anche in medicina tradizionale.

L'azienda spagnola Euromed, produttrice di estratti botanici di elevata qualità per il settore farmaceutico e nutrizionale, ha sviluppato un estratto di carciofo particolarmente indicato per la salute gastrointestinale, secondo un approccio ad ampio spettro. **Cynamed®** è un estratto a standardizzazione multipla appositamente sviluppato tenendo in considerazione la ricca dotazione di molecole bioattive benefiche contenute in questa pianta ed è prodotto massimizzando in contemporanea il contenuto in fibre prebiotiche (inulina) che agiscono positivamente sul microbiota del colon e il fitocomplesso dotato di attività coleretica, tradizionalmente riconosciuto come benefico nei confronti dell'attività digestiva e dei disturbi dispeptici.

Cynamed® e gli altri estratti a marchio di Euromed sono distribuiti in Italia da C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese.

Composizione e Specifiche tecniche

Cynamed® è un estratto secco ottenuto per estrazione continua a partire dalle infiorescenze immature edibili della pianta del carciofo (*Cynara scolymus* L.). L'estrazione è condotta con sola acqua ultra pura mediante un processo proprietario denominato Pure-Hydro™ che permette di aumentare le rese, migliorare la standardizzazione di processo ed evitare l'estrazione di sostanze indesiderate o dannose. L'estratto dispone di una doppia titolazione contemporanea in inulina (>18%), un polimero del fruttosio a elevato grado di polimerizzazione (>50), e acidi caffeilchinici (>4%); tale standardizzazione permette di esercitare effetti salutistici ad ampio spettro nell'apparato gastrointestinale. La *Tabella 1* illustra le principali caratteristiche tecniche dell'estratto.

Meccanismo d'azione

Gli acidi caffeilchinici sono esteri dell'acido caffeico con acido chinico che, insieme alle altre sostanze di natura fenolica, polifenolica (come la cinarina) e terpenica del fitocomplesso svolgono un'attività a supporto della digestione e a contrasto di stati di *discomfort* gastro-intestinale. Tale funzione è svolta mediante la stimolazione della secrezione della bile (funzione coleretica) che migliora la digestione e favorisce l'emulsione dei lipidi e l'eliminazione del colesterolo. La natura antiossidante dei composti svolge anche attività epatoprotettiva. L'inulina, e in particolare quella a elevato grado di polimerizzazione caratteristica del carciofo, è un polisaccaride, polimero del fruttosio, non assimilabile da parte del sistema digerente dell'uomo ma che, impiegato per fermentazione come fonte di energia da parte dei microrganismi residenti, svolge un ruolo trofico nei confronti del microbiota intestinale.

ganismi residenti, svolge un ruolo trofico nei confronti del microbiota intestinale.

Efficacia

Studio in vitro

Al di là degli ampiamente consolidati benefici per il sistema digerente dovuti ai polifenoli caratteristici del carciofo, la capacità di Cynamed® di intervenire (grazie al suo contenuto in inulina) sul microbiota intestinale stimolandone la proliferazione è stata specificamente valutata in uno studio di recente pubblicazione (1). Lo studio è stato condotto *in vitro* in un sistema SHIME® (*Simulator of Human Intestinal Microbial Ecosystem*), ovvero un apparato sofisticato in grado di simulare i diversi comparti che costituiscono l'apparato gastrointestinale dell'uomo e di valutare, in un sistema chiuso e controllato, la condizione del microbiota e gli effetti causati su di esso dalla somministrazione di sostanze esogene. Nello studio è stata condotta una fermentazione colonica di un microbiota fecale ottenuto da un donatore sano e che non era stato sottoposto a trattamento con antibiotici nei 6 mesi precedenti. La fermentazione a breve termine (48 ore) è stata effettuata con Cynamed® (a una concentrazione di 5 g/L) e in parallelo con un controllo negativo e con frutto-oligosaccaridi (FOS) (sempre a una concentrazione di 5 g/L) come controllo positivo. Tra gli *endpoint* misurati figuravano la conta dei batteri residenti (effettuata mediante qPCR, Reazione a Catena della Polimerasi quantitativa), le concentrazioni di acidi

Nome scientifico della pianta	<i>Cynara scolymus</i> L.
Parte della pianta	Infiorescenze edibili immature
Solvente d'estrazione	Acqua
Caratteristiche Organolettiche	
Aspetto	Polvere fine igroscopica
Colore	Marrone chiaro
Caratteristiche Chimico-Fisiche	
Perdita all'essiccamento (%)	<6
Caratteristiche Microbiologiche	
Conta aerobica totale (UFC/g)	<10.000
Lieviti e muffe (UFC/g)	<100
Batteri Gram neg. bile-tolleranti (UFC/g)	<100
<i>Escherichia coli</i>	Assente/1 g
<i>Salmonella</i>	Assente/25 g
Stabilità e Conservazione	
Conservare in luogo fresco e asciutto Shelf life: 3 anni	

Tabella 1 - Caratteristiche tecniche di Cynamed®

grassi a catena corta (SCFA) e il pH e la pressione dei gas nel sistema chiuso. La *Tabella 2* mostra la conta assoluta relativa a diversi generi batterici caratteristici del microbiota intestinale al tempo 0 e dopo 24 e 48 ore dall'inizio dell'incubazione: rispetto al controllo, i livelli dei bifidobatteri sono incrementati in modo particolarmente significativo rispetto al T0, sia per trattamento con Cynamed® sia con FOS (l'incremento ottenuto con i FOS si è rivelato più sostenuto). Anche i lattobacilli sono risultati incrementati in seguito a trattamento con Cynamed®, in modo distinguibile dal controllo negativo al *time point* delle 48 ore. Si sono osservati effetti anche sui batteri del genere Firmicutes e *Bacteroidetes*.

Altri due indicatori della proliferazione del microbiota, il pH e la pressione gassosa del sistema, hanno evidenziato variazioni rilevabili nel tempo sino alle 48 ore, come mostrato in *Figura 1*: entrambi sono variati significativamente (il pH diminuito, la pressione aumentata) per fermentazione sia con Cynamed® sia con il controllo posi-

vo FOS, per quest'ultimo in modo più rilevante rispetto al controllo negativo.

Infine, lo studio prevedeva la misurazione degli acidi grassi a catena corta (SCFA) rilasciati nel sistema dal microbiota in proliferazione. Gli SCFA come acetato, propionato e butirato, metaboliti prodotti dai batteri in crescita, acidificano l'ambiente circostante, promuovono la proliferazione di batteri benefici, inibiscono i patogeni e stimolano le cellule mucosali nell'intestino.

Nel sistema SHIME® il trattamento con Cynamed® ha incrementato significativamente le concentrazioni nel *medium* di SCFA nel loro complesso rispetto al controllo negativo, osservazione ottenuta anche per il trattamento con FOS (**Fig.2**).

Nello specifico, l'acetato e il propionato sono aumentati seguendo un andamento simile a quello degli SCFA in generale, mentre il butirato ha subito variazioni significative rispetto al controllo negativo solo per trattamento con FOS.

Tempo di incubazione	Livelli dei gruppi microbici (log (copie/mL rRNA 16S))						
	0 h	24 h			48 h		
		Contr. Neg.	Cynamed®	FOS	Contr. Neg.	Cynamed®	FOS
Firmicutes	9,96 ± 0,36	10,36 ± 0,13 ^a	10,83 ± 0,06 ^b	11,00 ± 0,03 ^b	10,44 ± 0,14 ^a	10,70 ± 0,25 ^a	11,08 ± 0,10 ^b
<i>Bacteroidetes</i>	9,73 ± 0,46	10,64 ± 0,47	11,09 ± 0,05	10,72 ± 0,04	10,44 ± 0,10 ^a	10,99 ± 0,23 ^b	10,87 ± 0,06 ^{a,b}
Bifidobacteria	8,26 ± 0,25	8,94 ± 0,13 ^a	9,71 ± 0,06 ^b	10,24 ± 0,06 ^c	9,12 ± 0,14 ^a	9,60 ± 0,22 ^b	10,32 ± 0,04 ^c
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,58 ± 0,19	6,84 ± 0,10 ^a	7,06 ± 0,03 ^a	7,54 ± 0,03 ^b	6,87 ± 0,06 ^a	7,01 ± 0,15 ^b	7,63 ± 0,06 ^c
<i>Akkermansia muciniphila</i>	7,02 ± 0,51	8,23 ± 0,39	8,30 ± 0,03	7,72 ± 0,08	8,08 ± 0,17 ^{a,b}	8,19 ± 0,25 ^b	7,85 ± 0,08 ^a

Tabella 2 - Livelli medi di diversi gruppi di batteri misurati nel sistema SHIME® mediante tecnica qPCR a 24 ore e 48 ore. Per ogni gruppo microbico e a ciascun *time point* livelli marcati con lettere diverse indicano differenze statisticamente significative tra Cynamed®, FOS e/o controllo negativo attraverso test ANOVA a due vie con test Tukey post-hoc (p<0,05). Una stessa lettera per due trattamenti diversi indica invece una differenza non statisticamente significativa

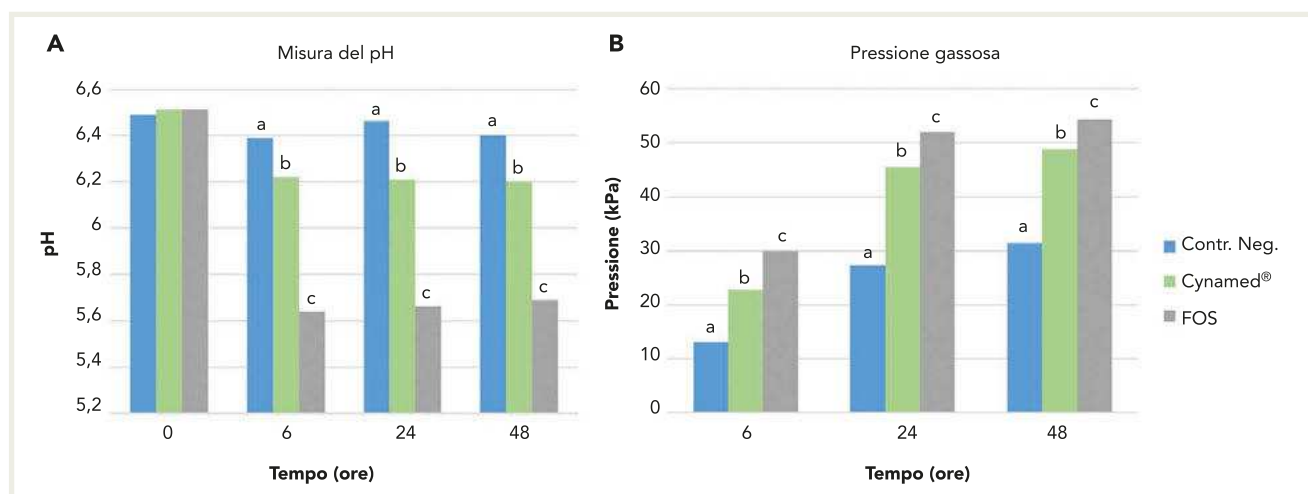


Figura 1 - Valori di pH e pressione gassosa dopo 0, 6, 24 e 48 ore di trattamento di microbiota colonico simulato con Cynamed® (5 g/L), FOS (5 g/L) e un controllo negativo. Per ciascun *time point* livelli marcati con lettere diverse indicano differenze statisticamente significative tra Cynamed®, FOS e/o controllo negativo attraverso test ANOVA a due vie con test Tukey post-hoc (p<0,05)

In conclusione, questo studio preliminare *in vitro* ha permesso di dimostrare che Cynamed® esercita una significativa attività prebiotica sul microbiota (in particolare sui bifidobatteri) simulato in un modello SHIME® di sistema gastro-intestinale, con un ordine di grandezza simile al trattamento di riferimento con FOS, per quanto con effetti leggermente meno pronunciati; *in vivo*, tuttavia, Cynamed® potrebbe vantare in aggiunta anche i vantaggi dei composti fenolici del carciofo a beneficio della funzione digestiva. L'effetto prebiotico è osservabile sia monitorando direttamente la crescita dei microrganismi, sia misurando parametri chimico-fisici (pH e pressione) e metabolici (concentrazione degli acidi grassi a catena corta) connessi con la proliferazione microbica.

Sicurezza

Il carciofo da cui è ottenuto Cynamed® è una specie botanica dall'uso consolidato sia in campo alimentare sia in medicina tradizionale.

Specie botanica e parte della pianta sono autorizzate per l'impiego in integratori alimentari dalle Linee guida del Ministero della Salute.

La produzione dell'estratto è effettuata mediante l'impiego di sola acqua come solvente estrattivo.

Applicazioni e Modalità d'uso

Cynamed® può essere impiegato in integratori alimentari in qualunque tipo di formulazione, indicati per la salute del sistema gastro-intestinale. Grazie alla standardizzazione multipla, Cynamed® è in grado di beneficiare sia l'equilibrio e il benessere del microbiota residente sia la funzione digestiva. Il dosaggio suggerito è di 2 g/giorno.

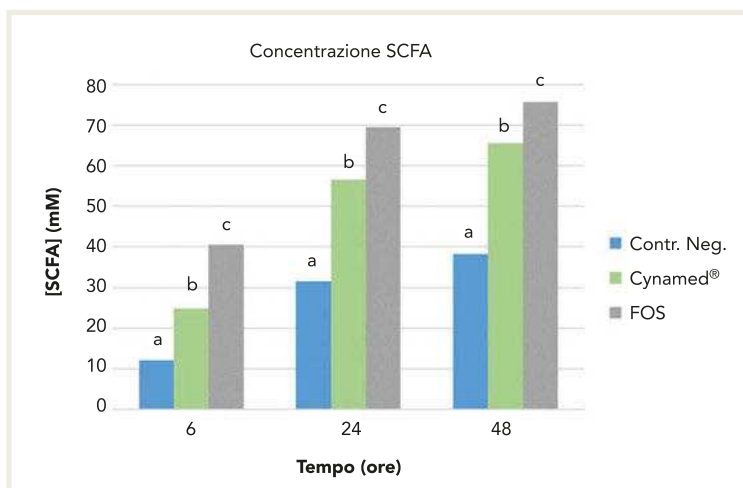


Figura 2 - Valori dei metaboliti dei carboidrati (SCFA) dopo 6, 24 e 48 ore di trattamento di microbiota colonico simulato con Cynamed® (5 g/L), FOS (5 g/L) e un controllo negativo. Per ciascun *time point* livelli marcati con lettere diverse indicano differenze statisticamente significative tra Cynamed®, FOS e/o controllo negativo attraverso test ANOVA a due vie con test Tukey post-hoc ($p < 0,05$). Una stessa lettera per due trattamenti diversi indica, invece, una differenza non statisticamente significativa

Bibliografia

1. Van den Abbeele P, Ghyselinck J, Marzorati M *et al* (2020) *In Vitro* Evaluation of Prebiotic Properties of a Commercial Artichoke Inflorescence Extract Revealed Bifidogenic Effects. *Nutrients* 12(6):E1552 doi:10.3390/nu12061552

Per informazioni

tel 02 3925 326

francesco.zerilli@cofamispa.it

C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese *in a nutshell*

C.F.M. Co. Farmaceutica Milanese distribuisce materie prime per l'industria farmaceutica, nutrizionale e cosmetica, proponendo ai propri clienti prodotti sicuri e ricercando per loro fonti e opportunità in qualsiasi parte del mondo. Il *know-how* tecnico, il sistema di assicurazione qualità certificato ISO 9001:2015 e la capillare rete di fornitori selezionati da anni in tutto il mondo fanno di C.F.M. un punto di riferimento per le aziende che cercano materie prime di qualità e un servizio veloce.