

# Flavonoidi

## Profilo farmacologico e terapeutico

Sergio Ricciuti<sup>1</sup> – Cristiana Cardini<sup>2</sup>

1. Accademia Romana di Storia della Farmacia e Scienze Farmaceutiche  
Scuola di perfezionamento in Fitoterapia – Università di Viterbo
2. Accademia Romana di Storia della Farmacia e Scienze Farmaceutiche

Per la corrispondenza:

dr. Sergio Ricciuti – via Secondino Pagano, 7 – 03043 Cassino (FR)

## **Abstract**

Flavonoids are a fascinating group of substances nearly ubiquitous in plant kingdom and particularly rich in citrus fruits, olive oil, tea, and red wine.

They act in plants especially as antioxidants, antimicrobials, visual attractors, feeding repellants and for light screening. From a chemical point of view, flavonoids are a large and complex group of polyphenolic compounds all derived from phenyl- $\gamma$ -benzopyrone, a three-ring structure with two aromatic centres and a central oxygenated heterocycle.

Research in the field of flavonoids began in 1935 with the discovery by Szent-Gyorgyi of the vasoprotective effects of citrus flavonoids hesperidine and eriodictiol. Several other potential beneficial properties of flavonoids have since been ascertained, including antiplatelet, anti-inflammatory, antiallergic, antiviral, antitumor, antihepatotoxic, stimulating cognitive functions. They are generally well tolerated.

In conclusion, flavonoids represent a novel class of natural drugs potentially useful for the treatment of several diseases, as demonstrated by a rich international literature.

\*\*\*

I flavonoidi rappresentano un interessante gruppo di sostanze pressochè ubiquitarie nel mondo vegetale e particolarmente abbondanti nel pompelmo, nell'olio di oliva, nel tè e nel vino rosso.

In natura agiscono soprattutto come cromofori, antiossidanti, antimicrobici e come attrattivi o repulsivi nei confronti degli animali che contribuiscono alla disseminazione del polline oppure che utilizzano le piante come fonte di nutrimento o per la deposizione delle uova.

Da un punto di vista chimico, i flavonoidi rappresentano un ampio e complesso gruppo di composti polifenolici derivati del fenil- $\gamma$ -benzopirone, una struttura a tre anelli con due centri aromatici ed un eterociclo ossigenato centrale.

La ricerca nel campo dei flavonoidi ha avuto inizio nel 1935 con la scoperta, da parte di Szent-Gyorgyi, degli effetti vasoprotettivi dei flavonoidi di pompelmo hesperidina ed eriodictiolo. Da allora sono state messe in evidenza altre potenziali proprietà terapeutiche dei flavonoidi, in senso antiaggregante piastrinico, antiinfiammatorio, antiallergico, antivirale, antitumorale, antiepatotossico, e stimolante delle funzioni cognitive. Generalmente questi composti sono ben tollerati.

In conclusione, i flavonoidi rappresentano una nuova classe di farmaci naturali potenzialmente utili per il trattamento di numerose malattie, come dimostra una ricca letteratura internazionale.

## **Keywords**

**FLAVONOIDS**  
**PHARMACOLOGY**  
**MECHANISM OF ACTION**  
**THERAPEUTIC USE**  
**ADVERSE EFFECTS**

## Presenza in natura

I flavonoidi sono composti naturali pressoché ubiquitari nel regno vegetale e diffusi soprattutto nelle felci e nelle piante superiori. Allo stato attuale ne sono noti circa 4000.

Le parti della pianta più ricche di tali sostanze sono i fiori, i frutti, la corteccia, i semi e le radici.

I flavonoidi abbondano in molte piante destinate all'uso alimentare, nella frutta (agrumi e mele in particolare), nei vegetali (spinaci, lattuga e cavoli), nei legumi ed in alcune bevande (es. the verde) e nel vino.

Tabella 1- I FLAVONOIDI PIÙ DIFFUSI
APIGENINA
IPERICOSIDE ED IPERINA
ISOQUERCITRINA
KAEMPFEROLO
LUTEOLINA
QUERCETINA
QUERCETRINA
RUTINA
VITEXINA

Con la dieta se ne assume una quantità compresa tra 26 milligrammi ed 1 grammo al giorno. Questa variabilità dipende dallo stato di maturazione della frutta, dalle abitudini alimentari (la buccia ne contiene una quantità significativa) e dalle modalità di preparazione e di conservazione degli alimenti (calore, radiazioni luminose, etc.).

## Struttura e proprietà chimico-fisiche

Dal punto di vista chimico, i flavonoidi sono derivati del flavone (2-fenil- $\gamma$ -benzopirone) o del suo isomero isoflavone (3-fenil- $\gamma$ -benzopirone).

Per idrogenazione del doppio legame in 2-3 del nucleo pironico del flavone si ottiene il flavanone (2,3-diidroflavone), mentre per idrossilazione in posizione 3 dell'anello pironico si ottiene il flavonolo (3-idrossiflavone).

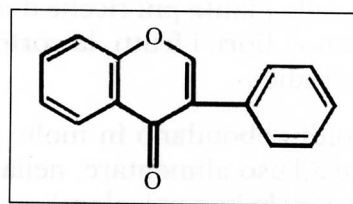


Fig. 1. - Isoflavone.

Dal flavanone derivano le catechine per riduzione del carbonile dell'anello pironico a gruppo metilenico.

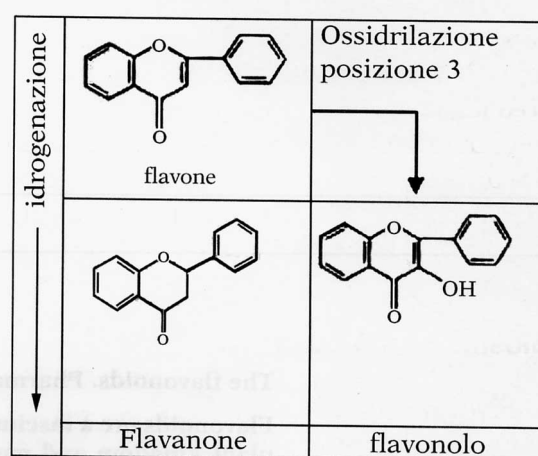


Fig. 2. - Biosintesi del flavanone e flavonolo.

Molti flavonoidi assorbono luce visibile; in natura questi composti conferiscono a fiori e frutti una colorazione giallo-arancione, rossa, violetta ed azzurra.

La colorazione azzurro-violacea è propria degli antociani, pigmenti presenti in fiori e frutti comuni quali mirtillo, lampone, uva, malva ed ibisco. Gli antociani sono derivati dei flavonoidi nei quali il nucleo  $\gamma$ -pironico è sostituito dallo ione pirossonio, carico positivamente.

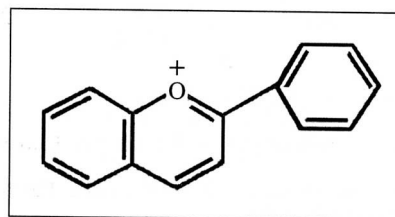


Fig. 3. - Nucleo antocianico.

La tonalità gialla dipende dal numero di ossidrili legati ai nuclei benzenici del nucleo flavonico (nelle posizioni 5, 7, 2', 3' e 4'); l'intensità del colore è tanto maggiore quanto più elevato è il numero di gruppi -OH presenti.

Molti flavonoidi costituiscono l'aglicone (genina) di glucosidi naturali (lo zucchero è legato in posizione 7 del flavone o 3 del flavonolo). I glucosidi sono solubili in acqua ed insolubili in solventi organici; al contrario le genine sono poco solubili in acqua e solubili in etere.

In particolare, l'anello A si forma a partire dall'acetato e l'anello B dall'acido scikimico. I tre atomi di carbonio che li uniscono originano dal fosfoenolpiruvato.

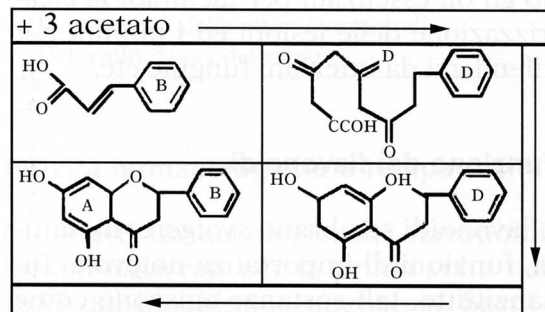


Fig. 5. - Biosintesi dei flavonoidi.

## Biosintesi dei flavonoidi

I flavonoidi sono metaboliti secondari sintetizzati attraverso una combinazione di due vie, quella dell'acilpolimalonato e quella dell'acido scikimico.

Come gli altri metaboliti secondari (alcaloidi, saponine, tannini, antrachinoni, fenoli etc.), anche i flavonoidi sono praticamente ubiquitari.

Per meglio comprendere il ruolo rivestito da questi composti in natura, è opportuno ricordare brevemente la distinzione tra metabolismo primario e metabolismo secondario.

Il metabolismo primario è rappresentato da biosintesi e trasformazione di sostanze indispensabili per lo sviluppo ed il funzionamento di strutture biologiche (carboidrati, lipidi, proteine, acidi nucleici, vitamine, coenzimi). Un esempio di metabolismo primario sono la degradazione anaerobica ed aerobica del glucosio, la sintesi degli acidi nucleici e delle proteine.

I vegetali sono capaci di sintetizzare (metabolismo secondario) sostanze semplici e complesse a partire dai prodotti intermedi e finali del metabolismo primario. Questi prodotti sono presenti in quantità spesso significativa nelle diverse piante e sono sintetizzati in organi specifici (spesso nelle radici) per essere poi immagazzinati anche in altri organi. Oltre ad una via metabolica fisiologica ne esiste una indotta, che viene attivata da stimoli esterni. Ad esempio le piante sintetizzano gli oli essenziali per facilitare la cicatrizzazione delle lesioni ed i tannini per difendersi da infezioni fungine etc.

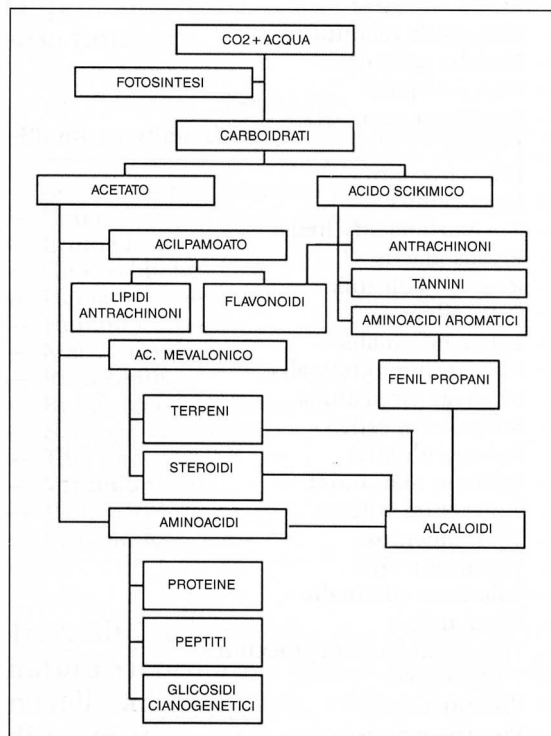


Fig. 4. - Origine dei flavonoidi: metabolismo secondario.

## Funzione dei flavonoidi

I flavonoidi sembrano svolgere, in natura, funzioni di importanza notevole. Innanzitutto, tali sostanze agiscono come segnali chimici per alcune forme viventi, come insetti e microrganismi. Ad esempio, è stato dimostrato che alcuni flavonoidi delle foglie hanno un'azione attrattiva o repulsiva sugli insetti, quindi sono in grado di condizionare questi ultimi nella scelta delle piante adatte alla deposizione delle uova, oppure come fonte di nutrimento.

Certi flavonoidi sono coinvolti nelle interazioni pianta-funghi: alcuni sono costitutivi, ed hanno lo scopo di inibire la germinazione di spore fungine che si sono depositate sulla superficie della foglia; altri flavonoidi sono indotti in seguito ad una infezione fungina, e funzionano come tossine in grado di ostacolare l'ulteriore estensione dell'invasione micotica.

TABELLA 2 – PIANTE MEDICINALI RICCHE DI FLAVONOIDI
<i>AESCULUS HIPPOCASTANUM</i>
<i>AGROPYRUM REPENS - GRAMIGNA</i>
<i>AMMI VISNAGA - KELLA</i>
<i>ARBUTUS UNEDO - CORBEZZOLO</i>
<i>ARCTOSTAPHYLOS UVA URSI</i>
<i>ARNICA MONTANA</i>
<i>ARTEMISIA ABSINTHIUM</i>
<i>AVENA SATIVA</i>
<i>BALLOTA FOETIDA - NIGRA</i>
<i>BETULA ALBA</i>
<i>CALENDULA OFFICINALIS</i>
<i>CARUM CARVI - CUMINO</i>
<i>CASTANEA VESCA - CASTAGNO</i>
<i>CRATAEGUS OX. - BIANCOSPINO</i>
<i>CROTON LECHIERI – SANGUE DI DRAGO</i>
<i>CYNARA SCOLYMUS - CARCIOFO</i>
<i>DROSEROTA ROTUNDIFOLIA</i>
<i>ECHINACEA ANGUSTIFOLIA</i>
<i>EQUISETUM ARVENSE</i>
<i>ESCHOLTZIA CALIFORNICA</i>
<i>EUCALIPTUS GLUBULUS</i>
<i>FOENICULUM VULGARE</i>
<i>FRAXINUS EXCELSIOR</i>
<i>FUMARIA OFFICINALIS</i>
<i>GALEGA OFFICINALIS</i>
<i>GINKGO BILOBA</i>

<i>GLYCYRRHIZA GLABRA</i>
<i>HAMAMELIS VIRGINIANA</i>
<i>HARPAGOPHYTUM PROCUBENS</i>
<i>HIERACIUM PILOSELLA</i>
<i>HUMULUS LUPULUS</i>
<i>HYDROCOTYLE ASIATICA</i>
<i>HYPERICUM PERFORATUM</i>
<i>JUGLANS REGIA</i>
<i>LAVANDA OFFICINALIS</i>
<i>MALVA SILVESTRIS</i>
<i>MATRICARIA RECUTITA</i>
<i>MENTHA PIPERITA</i>
<i>OLEA EUROPAEA</i>
<i>PASSIFLORA INCARNATA</i>
<i>PROPOLI</i>
<i>RIBES NIGRUM</i>
<i>ROSA CANINA</i>
<i>ROSMARINUS OFFICINALIS</i>
<i>RUBUS IDAEUS</i>
<i>RUSCUS ACULEATUS</i>
<i>SALIX ALBA</i>
<i>SALVIA OFFICINALIS</i>
<i>SISYMBRIUM OFFICINALIS</i>
<i>SOLIDAGO VIRGA AUREA</i>
<i>SORBUS DOMESTICA</i>
<i>SPIRAEA ULMARIA</i>
<i>SYLIBUM MARIANUM</i>
<i>TANACETUM VULGARE</i>
<i>TILIA TOMENTOSA</i>
<i>VACCINIUM VITIS</i>
<i>VALERIANA OFFICINALIS</i>
<i>VINCA MINOR</i>
<i>TRIGONELLA FOENUM GRAECUM</i>
<i>VIOLA TRICOLOR</i>
<i>VISCUM ALBUM</i>
<i>VITEX AGNUS CASTUS</i>
<i>VITIS VINIFERA</i>

Queste sostanze sono importanti, in natura, anche come pigmenti dei fiori e dei frutti. Solo una piccola frazione dei flavonoidi noti assorbe luce visibile. Alcuni di questi composti contribuiscono, insieme ai carotenoidi, alla pigmentazione gialla o arancione dei frutti maturi. I pigmenti più importanti della classe dei flavonoidi sono però le antocianine: esse possono conferire alla pianta un'ampia gamma di tonalità, dal rosso fragola al blu. Le proprietà coloranti delle antocianine vengono sfruttate anche dall'industria alimentare. I composti più usati allo scopo sono i pigmenti della Vite Rossa (*Vitis vinifera* var. *rubra*, fam. *Vitaceae*) – il

cui costituente principale è la malvina-3-glicoside – ottenuti per estrazione delle vinacce esaurite, che rappresentano un sottoprodotto della produzione del vino.

Prima dell'avvento dei coloranti sintetici, data la facile reperibilità, venivano largamente utilizzati anche nell'industria tintoria.

TABELLA 3 – PIANTE MEDICINALI CONTENENTI ANTOCIANIDINE
<i>AESCLUSUS HIPPOCASTANUM</i>
<i>CRATAEGUS OX. – BIANCOSPINO</i>
<i>CROTON LECHIERI</i>
<i>GINKGO BILOBA</i>
<i>HAMAMELIS VIRGINIANA</i>
<i>HUMULUS LUPULUS</i>
<i>MALVA SILVESTRIS</i>
<i>ROSA CANINA</i>
<i>RUBUS IDAEUS – LAMPONE</i>
<i>SOLIDAGO VIRGA AUREA</i>
<i>TILIA TOMENTOSA</i>
<i>VACCINIUM VITIS</i>
<i>VIOLA TRICOLOR</i>
<i>VITIS VINIFERA</i>

Tra le altre azioni svolte dai flavonoidi in natura ricordiamo quella chelante di metalli, antiossidante, antienzimatica e di protezione dai raggi UV; questi composti sembrano, inoltre, coinvolti in numerose attività biologiche (tab.4):

TAB. 4 – AZIONE BIOLOGICA DEI FLAVONOIDI
TRASPORTO DI ENERGIA
REGOLAZIONE DELLA CRESCITA
PROCESSI RESPIRATORI
FOTOSINTESI
REGOLAZIONE DELLE ATTIVITÀ
ORMONALI
DETERMINAZIONE DEL SESSO

### **Attività farmacologiche e terapeutiche**

Gli effetti farmacologici dei flavonoidi furono osservati per la prima volta nel 1935 dal biochimico ungherese Szent-Gyorgyi che isolò dalla buccia di Limone (*Citrus limonum*, fam. *Rutaceae*) una sostanza capace di diminuire la permeabilità capillare e di aumentare la resistenza vascolare. Questa sostanza, chiamata citrina dal genere *Citrus* e

successivamente isolata anche dalla Paprika (*Capsicum annuum*, fam. *Solanaceae*), risultò essere costituita da due flavonoidi, l'esperidina e l'eriodictiolo. Per i suoi effetti sulla permeabilità dei vasi sanguigni la citrina fu denominata anche vitamina P; in seguito, tuttavia, tale denominazione è stata abbandonata non essendo mai stati dimostrati evidenti sintomi da carenza.

TAB. 5 – ATTIVITÀ DEI FLAVONOIDI
AUMENTO RESISTENZA CAPILLARE
DIMINUZIONE PERMEABILITÀ VASALE
ATTIVITÀ:
ANTINFIAMMATORIA
ANTIALLERGICA
ANTIVIRALE
ANTIATEROGENA
ANTIARITMICA
ANTITUMORALE
ANTIEPATOTOSSICA
IMMUNOSTIMOLANTE
IPOLIPEMIZZANTE
STIMOLANTE LE FUNZIONI COGNITIVE
MODULAZIONE DELL'ATTIVITÀ
ESTROGENICA

Il lavoro di Szent-Gyorgyi ha rappresentato la pietra miliare dello studio delle proprietà farmacologiche e terapeutiche dei flavonoidi, sia *in vitro* che *in vivo*, nell'animale e nell'uomo.

Peraltro, non tutte queste attività sono state ancora completamente dimostrate per l'uomo, anche perché la maggior parte dei flavonoidi non viene completamente assorbita a livello del tratto gastrointestinale.

Recentemente sono state messe a punto nuove tecniche di micronizzazione, che consentono di migliorare (di 4-5 volte) l'assorbimento delle forme farmaceutiche a base di flavonoidi.

### **Azione vasoprotettiva**

I flavonoidi esercitano un effetto protettivo sui vasi sanguigni, in quanto riducono la permeabilità capillare ed aumentano la resistenza delle pareti vasali.

Questa azione, nota anche come "attività vitaminica P", è legata al gruppo

fenilico, a patto che la molecola possieda due ossidrili liberi in posizione 3' e 4'.

Per spiegare l'azione vasoprotettiva di questo gruppo di composti possono essere invocati vari meccanismi d'azione; tra questi ricordiamo l'azione stabilizzante di membrana e quella di risparmio sull'adrenalina e sull'acido ascorbico.

L'aumento della resistenza vasale e la riduzione della permeabilità capillare possono essere in parte dovuti ad un effetto stabilizzante di membrana: è stato, infatti, dimostrato che estratti contenenti flavonoidi aumentano la resistenza degli eritrociti alla lisi ipotonica.

I flavonoidi possono agire anche attraverso un'azione di risparmio dell'acido ascorbico. L'acido ascorbico svolge un ruolo fondamentale nella biosintesi del collagene, mantenendo in forma attiva, grazie alla sue proprietà riducenti, l'enzima prolina-idrossilasi. In qualità di antiossidanti, i flavonoidi possono proteggere la vitamina C dall'ossidazione esercitando quindi, nei suoi confronti, un'azione di risparmio e di potenziamento. Questa azione fu dimostrata dallo stesso Szent-Gyorgyi, il quale osservò che alcuni flavonoidi erano in grado di preservare dallo scorbutto cavie mantenute a dieta povera di vitamina C.

Anche l'effetto di risparmio dell'adrenalina e della noradrenalina può contribuire all'azione vasoprotettiva di queste sostanze. Alcuni flavonoidi inibiscono le C.O.M.T., enzimi deputati al catabolismo dell'adrenalina e della noradrenalina; in tal modo essi possono prolungare e potenziare l'effetto di questi mediatori chimici, provocando vasocostrizione e quindi anche una diminuzione della permeabilità vasale.

All'azione flebotropa sembrano concorrere anche altre attività tipiche di molti flavonoidi, come quella antiinfiammatoria ed antiaggregante piastrinica.

Come vedremo più dettagliatamente in seguito, l'azione antiinfiammatoria sembra dovuta, almeno in parte, all'inattivazione dei radicali liberi, nonché al blocco del sistema cicloossigenasico, quindi all'inibizione della produzione di alcuni mediatori chimici

coinvolti nella flogosi, come le prostaglandine ed i leucotrieni.

Il blocco dell'enzima cicloossigenasi sarebbe, inoltre, responsabile dell'attività antiaggregante piastrinica evidenziata per questa famiglia di composti.

L'azione vasoprotettiva è alla base del diffuso impiego terapeutico dei flavonoidi nelle malattie venose e del microcircolo: questi composti vengono, infatti, impiegati nell'insufficienza venosa (varici, emorroidi, ecc.) ed in molte affezioni nelle quali è in causa un aumento della "fragilità capillare" (retinopatie, sindromi purpuriche ed episodi emorragici di origine ipertensiva e diabetica).

### **Azione nell'Insufficienza venosa**

L'azione dei flavonoidi nella insufficienza venosa è riconducibile ad una combinazione degli effetti sulla resistenza e sulla permeabilità vasale: l'aumento del tono dei vasi provoca una contrazione delle vene, quindi una diminuzione della congestione sanguigna; d'altro canto, la diminuzione della permeabilità e l'aumento della resistenza dei capillari ha come conseguenza un ridotto passaggio di liquidi dai vasi sanguigni ai tessuti extravascolari, donde l'azione antiedemigena.

TABELLA 6 - PIANTE MEDICINALI CONTENENTI RUTINA E DERIVATI
<i>BETULA ALBA</i>
<i>CRATAEGUS OX. – BIANCOSPINO</i>
<i>ESCHOLTZIA CALIFORNICA</i>
<i>EUCALIPTUS GLUBULUS</i>
<i>FAGOPYRUM ESCULENTUM</i>
<i>FRAXINUS EXCELSIOR</i>
<i>FUMARIA OFFICINALIS</i>
<i>HYPERICUM PERFORATUM</i>
<i>PASSIFLORA INCARNATA</i>
<i>RUTA GRAVEOLENS</i>
<i>SAMBUCUS NIGRA</i>
<i>SOLIDAGO VIRGA AUREA</i>
<i>SOPHORA JAPONICA</i>
<i>SORBUS DOMESTICA</i>
<i>VIOLA TRICOLOR</i>

Le sostanze più largamente utilizzate a questo scopo sono quelle provenienti da piante del genere *Citrus* (es. Limone, Arancio, Pompelmo), quali la naringina e la stessa

citrina. Analoghe a quelle della citrina sono le indicazioni della rutina (tab.6).

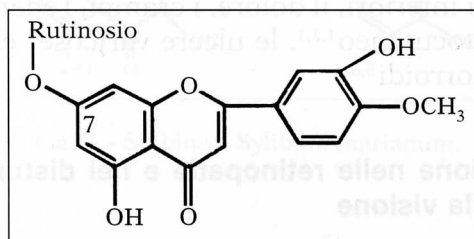


Fig. 6. - Diosmina.

Tab.7 PIANTE MEDICINALI CONTENENTI DIOSMINA
<i>Citrus limonum</i> (fam. <i>Rutaceae</i> )
<i>Hyssopus officinalis</i>
<i>Sophora microphylla</i> (fam. <i>Leguminose</i> )
<i>Zanthoxylum avicennae</i> (fam. <i>Rutaceae</i> )

L'idrossietilrutoside (oxerutina), presente nella specialità medicinale *Venoruton*<sup>®</sup>, è un derivato semisintetico della rutina.

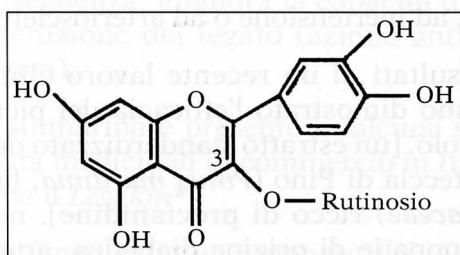


Fig. 7. - Rutina (*Ruta graveolens*).

La diosmina (fig.6) è associata con l'esperidina (fig.8) in numerose specialità medicinali (*Alven*<sup>®</sup>, *Arvenum*<sup>®</sup>, *Daflon*<sup>®</sup>, *Diosven*<sup>®</sup>, *Doven*<sup>®</sup>, *Venosmine*<sup>®</sup>). Gli antocianosidi (tab.3) del Mirtillo Nero (*Vaccinium myrtillus*, fam. *Ericaceae*) sono presenti in note specialità medicinali (*Alcodin*<sup>®</sup>, *Angiorex*<sup>®</sup>, *Antocin*<sup>®</sup>, *Mirtilene forte*<sup>®</sup>, *Retinol*<sup>®</sup>, *Tegens*<sup>®</sup>).

La letteratura è ricca di lavori che documentano l'efficacia clinica dei flavonoidi nelle malattie venose.

In particolare, questi composti si sono rivelati molto attivi nelle manifestazioni legate all'insufficienza venosa cronica, come la sensazione di pesantezza degli arti inferiori, il dolore, i crampi, l'edema sottocutaneo<sup>1,2,3</sup>, le ulcere varicose<sup>4</sup> e le emorroidi<sup>5,6</sup>.

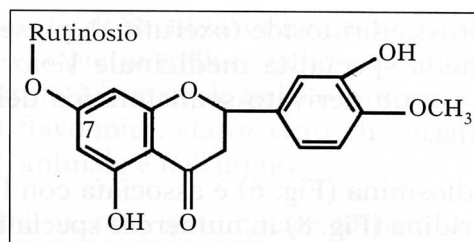


Fig. 8. - Esperidina (*Citrus aurantium*).

## Azione nelle retinopatie e nei disturbi della visione

L'efficacia dei flavonoidi nelle retinopatie e nei disturbi della visione è ascrivibile, in primo luogo, ad un aumento della resistenza delle pareti dei capillari e dei piccoli vasi, quindi ad un miglioramento della vascolarizzazione delle cellule coinvolte nei meccanismi della visione. Questo effetto costituisce il razionale del loro diffuso impiego nei casi di miopia grave, di retinopatia diabetica e di degenerazione della retina dovuta, ad esempio, ad ipertensione o ad arteriosclerosi.

I risultati di un recente lavoro clinico hanno dimostrato l'efficacia del picnogenolo, [un estratto standardizzato della corteccia di Pino (*Pinus maritima*, fam. *Pinaceae*) ricco di procianidine], nelle retinopatie di origine diabetica, arteriosclerotica.<sup>7</sup>

I flavonoidi più usati nei disturbi della visione sono, però, gli antocianosidi del Mirtillo Nero (*Alcodin*<sup>®</sup>, *Angiorex*<sup>®</sup>, *Antocin*<sup>®</sup>, *Mirtilene forte*<sup>®</sup>, *Retinol*<sup>®</sup>, *Tegens*<sup>®</sup>). La preferenza per questi composti è motivata dal fatto che essi, oltre ad esibire una spiccata azione protettiva sul microcircolo, stimolano la trasformazione del *trans*-retinale in *11 cis*-retinale, ovvero favoriscono la rigenerazione della porpora retinica (rodopsina). La conseguenza di questa peculiare attività è l'aumento dell'estensione del campo visivo ed il miglioramento della visione crepuscolare e notturna.<sup>8</sup>

## Azione antinfiammatoria

Fra le varie azioni farmacologiche dei flavonoidi, quella antinfiammatoria riveste un

ruolo importante e sembra essere dovuta principalmente all'inibizione dei radicali liberi dell'ossigeno ed al blocco degli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'acido arachidonico.

Tabella 8 - PIANTE MEDICINALI CONTENENTI QUERCETINA
AESCLUSUS HIPPOCASTANUM
ARBUTUS UNEDO – CORBEZZOLO
ARCTOSTAPHYLOS UVA URSI
BALLOTA FOETIDA – NIGRA
BETULA ALBA
CALENDULA OFFICINALIS
CASTANEA VESCA – CASTAGNO
CRATAEGUS OX. – BIANCOSPINO
ECHINACEA ANGUSTIFOLIA
ESCHOLTZIA CALIFORNICA
EUCALIPTUS GLUBULUS
FUMARIA OFFICINALIS
HYDROCOTYLE ASIATICA
HYPERICUM PERFORATUM
JUGLANS REGIA
MATRICARIA RECUTITA
PASSIFLORA INCARNATA
RIBES NIGRUM
SISYMBRIUM OFFICINALIS
SPIRAEA ULMARIA
VACCINIUM VITIS
VINCA MINOR
VISCUM ALBUM
VITIS VINIFERA

I radicali dell'ossigeno sono specie altamente reattive, che favoriscono la perossidazione dei lipidi di membrana portando ad una destabilizzazione e disintegrazione delle membrane mitocondriali e lisosomiali; come conseguenza, si può avere la liberazione di enzimi e sostanze pro-infiammatorie. I flavonoidi, in virtù della loro struttura polifenolica, sono potenti *scavengers* dei radicali liberi: inibendo la perossidazione dei lipidi di membrana essi possono contribuire in misura significativa all'effetto antinfiammatorio.

I flavonoidi interferiscono col metabolismo dell'acido arachidonico inibendo sia gli enzimi responsabili della sua liberazione dalle membrane (fosfolipasi), sia quelli coinvolti nel suo metabolismo (cicloossigenasi, lipoossigenasi). In tal modo

essi bloccano la sintesi di importanti mediatori chimici dell'infiammazione, quali prostaglandine, tromboxani, e leucotrieni. La capacità dei flavonoidi di inibire gli enzimi coinvolti nella cascata dell'acido arachidonico può essere in parte legata alle loro proprietà di *scavengers* dei radicali liberi: infatti, bloccando i radicali dell'ossigeno, queste sostanze possono inibire i fenomeni di perossidazione lipidica, che sembrano svolgere un ruolo importante nella regolazione dell'attività enzimatica della cicloossigenasi. Alcune tecniche per lo studio dell'attività enzimatica *in vitro* hanno dimostrato che la quercetina inibisce diverse fosfolipasi, che numerosi flavonoidi (canferolo, fisetina, morina, miricetina, quercetina, rutina, cirsioliolo e pedalitina) sono potenti inibitori della lipoossigenasi, e che quercetina e rutina, insieme a svariati altri derivati flavonici, inibiscono la cicloossigenasi in particolari condizioni sperimentali (tab.8).

### Azione epatoprotettrice

I più noti flavonoidi dotati di attività epatoprotettrice sono, senza dubbio, la silibina, la silicristina e la silidianina, tre isomeri contenuti nei frutti del Cardo mariano (*Silybum marianum*, fam. *Compositae*) e noti, nel loro complesso, con il nome di silimarina (fig.9).<sup>8</sup>

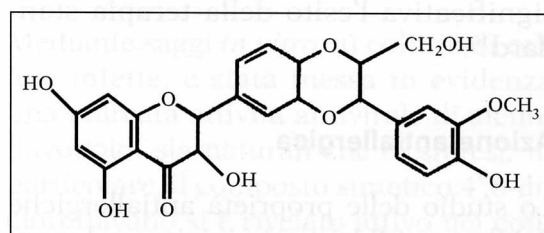


Fig. 9. - Silibina – *Silybum marianum*.

La silimarina inibisce in modo competitivo la penetrazione di sostanze tossiche all'interno dell'epatocita legandosi, con alta affinità, a specifici siti recettoriali di membrana (azione antiepatotossica). Inoltre, questa sostanza, grazie alle sue proprietà antiossidanti, protegge la membrana plasmatica e le membrane interne dalla

perossidazione lipidica (azione lipotropa). Infine, la silimarina stimola la sintesi di RNA e, di conseguenza, migliora la capacità di rigenerazione del fegato (azione antinecrotica).

La silimarina è presente in alcune specialità medicinali in commercio in Italia come il *Legalon*<sup>®</sup>.

Attualmente, tuttavia, non tutti gli Autori concordano sull'efficacia terapeutica di questa sostanza nell'uomo.

Più recentemente, in uno studio clinico multicentrico su pazienti con cirrosi alcolica, la silimarina, somministrata per 2 anni alla dose di 150 mg t.i.d. non ha modificato significativamente la sopravvivenza ed il decorso clinico della malattia rispetto al placebo.<sup>9</sup>

Analogamente, in uno studio clinico condotto su pazienti affetti da cirrosi biliare primaria con una risposta subottimale all'acido ursodesossicolico, la silimarina, alla dose di 140 mg t.i.d. per un anno, non ha migliorato in misura significativa l'esito della terapia standard.<sup>10</sup>

### Azione antiallergica

Lo studio delle proprietà antiallergiche dei flavonoidi ha avuto inizio con la scoperta del cromoglicato di sodio, un farmaco attivo nell'asma bronchiale. Questo farmaco, strutturalmente correlato ai flavonoidi, stabilizza le membrane dei mastociti, inibendo l'ingresso di ioni calcio necessario per la liberazione di istamina e di altri mediatori dell'asma allergico (fig.10).

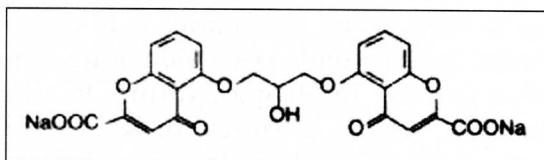


Fig. 10. - Sodio cromoglicato.

Oltre al cromoglicato, un composto di sintesi, anche molti flavonoidi naturali hanno proprietà antiallergiche. Questi effetti sarebbero riconducibili ad un'inibizione degli enzimi coinvolti nella cascata dell'acido

arachidonico, con conseguente blocco della sintesi di leucotrieni e di altri mediatori chimici coinvolti nella risposta allergica.

### Altre attività terapeutiche

In aggiunta alle azioni sopra ricordate i flavonoidi svolgono altre attività farmacologiche la cui efficacia, sul piano terapeutico, spesso non è sostenuta da studi clinici controllati e si fonda, non di rado, su evidenze di ordine epidemiologico.

### Azione antiaritmica

L'attività antiaritmica di numerosi flavonoidi è stata saggiata in diversi modelli sperimentali sia *in vivo* che *in vitro*. I composti rivelatisi più attivi sono roifolina, vitexina, apiina, orientina e luteolina (tab. 9 e 10).

Questi effetti potrebbero essere dovuti ad una alterazione della conduttanza a cationi mono- e bivalenti come il sodio e soprattutto il calcio.<sup>11</sup>

Tabella 9 - PIANTE MEDICINALI CONTENENTI VITEXINA E DERIVATI
AVENA SATIVA
CRATAEGUS OX. - BIANCOSPINO
LAVANDA OFFICINALIS
PASSIFLORA INCARNATA
VIOLA TRICOLOR

## Azione antiaterogena

I flavonoidi, in virtù delle loro proprietà antiossidanti, proteggono gli acidi grassi polinsaturi delle lipoproteine a bassa densità (Low Density Lipoproteins, LDL) dalla perossidazione lipidica. In tal modo, si ritiene possano prevenire la formazione delle placche ateromatose a livello dell'endotelio vasale: è noto, infatti, che i macrofagi fagocitano le LDL ossidate trasformandosi in "foam cells", cellule schiumose infarcite di grasso, che si depositano nello spessore dell'endotelio, funzionando da elementi di nucleazione delle placche aterosclerotiche.

Tabella 10 - PIANTE MEDICINALI CONTENENTI LUTEOLINA
<i>ECHINACEA ANGUSTIFOLIA</i>
<i>EQUISETUM ARVENSE</i>
<i>HARPAGOPHYTUM PROCUBENS</i>
<i>LAVANDA OFFICINALIS</i>
<i>OLEA EUROPAEA</i>
<i>PASSIFLORA INCARNATA</i>

Inoltre, i flavonoidi sembrano rallentare l'aterogenesi anche grazie all'attività antiaggregante piastrinica.

Molto importanti, per quanto riguarda l'attività antiaterogena, sono i flavonoidi contenuti nel vino rosso (*Vitis vinifera* var. *rubra*, fam. *Vitaceae*) come quercetina, epicatechina e resveratrolo.

L'efficacia di questi composti è documentata soprattutto da studi epidemiologici. Uno di questi studi avrebbe dimostrato come i Francesi, pur consumando un'alimentazione simile a quella dei Nordamericani, presentino una mortalità per malattie coronariche nettamente inferiore. Questo fenomeno, noto come "paradosso francese", sarebbe dovuto al maggior consumo di vino rosso da parte dei Francesi, quindi all'assunzione di quantitativi più elevati di flavonoidi.<sup>11</sup>

Un altro studio ha messo in evidenza come i popoli del bacino mediterraneo presentino anch'essi una minore incidenza di coronaropatie rispetto ai Nordamericani ed ai Nordeuropei. Il dato verrebbe in questo caso attribuito al maggior consumo di olio di oliva,

ma un altro fattore causale è da ricercarsi anche nella presenza di antiossidanti fenolici (flavonoidi, vitamina E, ecc.) contenuti nell'olio extravergine, nella frutta e nella verdura.<sup>11</sup>

## Azione antivirale

Esistono numerosi dati sperimentali sull'azione antivirale dei flavonoidi.

Mediante saggi *in vitro* su colture di cellule infette, è stata messa in evidenza una marcata attività antivirale di alcuni flavonoidi sia naturali che di sintesi: in particolare, il composto sintetico 4',6-dicloroflavano si è rivelato attivo nei confronti dei rhinovirus, i virus responsabili di più della metà delle comuni malattie da raffreddamento; inoltre, molti derivati sia naturali che sintetici del 3-metossiflavone hanno mostrato un ampio spettro d'azione. I risultati degli studi *in vivo*, sull'animale e sull'uomo, sono stati tuttavia deludenti, forse per problemi di biodisponibilità.<sup>11</sup>

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione, è stato ipotizzato che i 3-metossiflavoni inibiscono la sintesi del materiale genetico virale, mentre i due flavonoidi attivi solo verso il rhinovirus, il 2'-idrossi-4'-etossi-4,6'-dimetossicalcone e il 4',6-dicloroflavano, sembrano legarsi alle proteine del capsido inibendo la liberazione del materiale genetico virale all'interno della cellula ospite.

La maggior parte di questi dati relativi all'attività antivirale dei flavonoidi riguarda, comunque, i flavoni quercetina e morina, che hanno mostrato una discreta efficacia nei confronti di molti virus, tra cui l'herpes simplex tipo 1 (HSV tipo 1), il parainfluenzale tipo 3, ed il virus respiratorio sinciziale (RSV)<sup>13</sup>.

Infine, un recente studio clinico multicentrico ha dimostrato la superiorità della propoli, contenente flavonoidi naturali, rispetto all'acyclovir ed al placebo nel trattamento dell'herpes genitale (HSV tipo 2). Un unguento a base di propoli, applicato 4 volte al giorno sulle aree interessate per 10 giorni, ha prodotto la guarigione delle lesioni herpetiche in un numero significativo di

pazienti, riducendo parallelamente la intensità dei sintomi locali.<sup>12</sup>

### **Azione antitumorale**

Secondo recenti acquisizioni, l'azione antitumorale dimostrata per molti flavonoidi sarebbe riconducibile, a numerosi meccanismi (proprietà antiossidanti, azione antiproliferativa sulle cellule tumorali, capacità di induzione degli enzimi detossificanti di fase II, stimolazione dell'apoptosi, regolazione del sistema immunitario, modificazione dei segnali cellulari e, nel caso dei tumori ormono-dipendenti, blocco dei recettori per gli estrogeni).<sup>13</sup>

In particolare, per quanto riguarda l'attività antiproliferativa, si è visto che, per il flavopiridolo, questa è dovuta ad inibizione delle kinasi ciclina-dipendenti, i principali regolatori del ciclo cellulare.

Il flavopiridolo (HMR 1275, L86-8275) è un flavone semisintetico analogo della rohitukina, una sostanza estratta da un albero originario dell'India. Questo composto ha mostrato *in vitro* una potente e specifica inibizione di tutte le kinasi ciclina-dipendenti valutate (cdks 1, 2, 4 and 7), con un chiaro blocco della progressione del ciclo cellulare in corrispondenza delle fasi G1/S and G2/M.<sup>14</sup>

Inoltre, da studi recenti è emerso che l'attività antineoplastica del flavopiridolo è legata non solo al blocco del ciclo cellulare, ma anche all'induzione dell'apoptosi, alla promozione della differenziazione cellulare, all'inibizione dell'angiogenesi ed alla modulazione dei meccanismi trascrizionali.<sup>15</sup>

In alcuni studi preclinici *in vitro*, il flavopiridolo si è rivelato un potente inibitore della crescita delle cellule tumorali, mentre *in vivo*, somministrato per via intravenosa, intraperitoneale ed orale, ha mostrato un'attività antitumorale nei confronti di numerosi tumori umani trapiantati, in particolare il carcinoma prostatico, il cancro della testa e del collo, i linfomi non-Hodgkin e alcune forme di leucemia.<sup>16</sup>

Fino ad oggi, tuttavia, i risultati degli studi clinici sono stati alquanto deludenti: il flavopiridolo, infatti, si è rivelato inefficace

nel trattamento del cancro renale metastatico<sup>17</sup>, del carcinoma gastrico avanzato<sup>18</sup> e del cancro polmonare (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)<sup>19</sup>. In tutti e tre gli studi, il flavopiridolo era stato somministrato alla dose di 50 mg/m<sup>2</sup> per infusione continua per 72 ore ogni 2 settimane.

Infine, per quanto riguarda l'azione protettiva degli isoflavoni nei confronti di tumori ormono-dipendenti, sembra che questa sia dovuta alla modulazione del metabolismo degli estrogeni, che verrebbe "spostato" verso la produzione di metaboliti inattivi anziché potenzialmente carcinogeni (16- $\alpha$ -idrossiestrone, 4-idrossiestrone e 4-idrossiestradiolo)<sup>20</sup>.

### **Azione sulle funzioni cognitive**

I principali effetti del *Ginkgo biloba* sul sistema nervoso centrale sono correlati alle proprietà antiossidanti della frazione flavonoidica. Questi composti agiscono in qualità di *scavengers* di radicali liberi, specie chimiche altamente reattive considerate responsabili dell'eccessiva perossidazione lipidica e del danno cellulare osservato nella malattia di Alzheimer.<sup>21</sup>

Un consistente numero di indagini cliniche ha dimostrato l'efficacia del *Ginkgo biloba* nel trattamento di un'ampia varietà di disturbi cognitivi legati all'età, come la demenza di Alzheimer di grado lieve e moderato, la demenza vascolare (es. demenza multiinfartuale) e le turbe della memoria.<sup>22</sup>

In un recente studio clinico randomizzato in doppio cieco, un estratto di *Ginkgo biloba* (Egb 761), alla dose giornaliera di 120 mg per 26 settimane, ha dato risultati superiori al placebo nel trattamento di pazienti con demenza di Alzheimer o multiinfartuale di grado da lieve a marcato, soprattutto in rapporto alla performance cognitiva, al comportamento sociale ed a quello nella vita quotidiana.<sup>23</sup>

Secondo una recente metanalisi l'estratto di Ginkgo Biloba EGB 761 potrebbe essere considerato efficace nella demenza di Alzheimer di grado lieve o moderato al pari degli inibitori dell'acetilcolinesterasi di

seconda generazione come donezepil, rivastigmina e metrifonato.<sup>24</sup>

### Azione estrogenica

Gli isoflavoni (derivati del 3 fenil- $\gamma$ -benzopirone, isomero del flavone) presentano una struttura stilbenica che ricorda quella degli ormoni steroidei. Questa somiglianza strutturale sarebbe alla base di un'importante attività di modulazione dell'attività estrogenica, che ha fatto meritare a questi composti l'appellativo di "estrogeni naturali" o "fitoestrogeni".

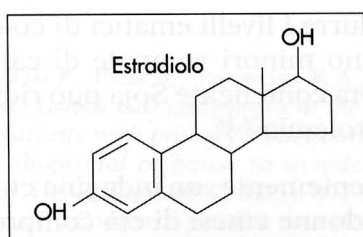


Fig. 11. - Estradiolo.

I fitoestrogeni svolgono, sulla sfera sessuale, un'attività agonista/antagonista sui recettori degli estrogeni. In particolare gli isoflavoni agirebbero da agonisti a livello dei recettori per gli estrogeni delle ossa e della cute, nonché dei recettori coinvolti nella regolazione dei livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi; d'altro canto, sarebbero dotati di attività antagonista sui recettori della vagina, dell'utero e della mammella.

Grazie a questa complessa gamma di effetti, tali composti sarebbero in grado di contrastare quelle modificazioni fisiopatologiche che si accompagnano alla menopausa, senza comportare un aumentato rischio di tumori estrogeno-dipendenti. In particolare essi avrebbero un effetto benefico sulle vampate di calore, sulla secchezza vaginale, sulla riduzione della densità ossea e sulle modificazioni dell'assetto lipidico.

Le principali sorgenti di fitoestrogeni in natura sono la Soja (*Soja hispida*, fam. *Papilionatae*), la Cimicifuga (*Cimicifuga racemosa*, fam. *Ranunculaceae*) ed il Trifoglio Rosso (*Trifolium pratense*, fam. *Papilionatae*).

La dimostrazione che i fitoestrogeni svolgano effetti favorevoli nelle donne in menopausa è principalmente epidemiologica: le donne asiatiche, che assumono una dieta ricca di soia, soffrono in menopausa di vampate di calore di minore intensità. Inoltre la dieta ricca di soia può ridurre i livelli ematici di colesterolo. hanno minori vampate di calore ed una dieta contenente Soja può ridurre la colesterolemia.<sup>25,26</sup>

Più recentemente, un'indagine condotta su 650 donne cinesi di età compresa tra i 19 e gli 86 anni ha dimostrato che nelle donne in postmenopausa, ma non in quelle in premenopausa, una dieta ricca di fitoestrogeni è associata con una densità ossea più elevata a livello sia dell'anca che della colonna dorsale.<sup>27</sup>

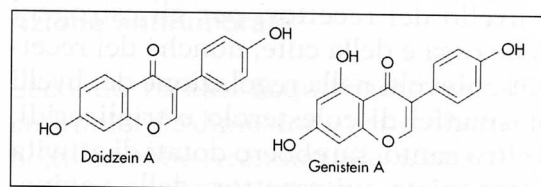


Fig. 12. - Daidzeina – Genisteina.

In uno studio clinico controllato in donne in postmenopausa, la somministrazione per 6 mesi di 57 ed 85.5 mg/die di isoflavoni di Trifoglio Rosso (genisteina, daidzeina, formononetina e biochanina) ha prodotto una marcata riduzione della apolipoproteina B (Apo-B), nonché un aumento statisticamente significativo delle HDL e della massa ossea della corticale dell'ulna e del radio prossimali.<sup>28</sup>

Ancora, i dati emersi da uno studio clinico controllato in doppio cieco, condotto su 208 donne in postmenopausa di età compresa tra 45 e 74 anni, hanno dimostrato il ruolo protettivo di una dieta ricca di isoflavoni di Soja nei confronti delle malattie cardiovascolari.<sup>29</sup>

### Effetti avversi

I flavonoidi, alle dosi di comune impiego, risultano generalmente molto ben tollerati.

A dosi molto elevate, tuttavia, questi composti potrebbero agire come mutageni, pro-ossidanti ed inibitori di enzimi chiave implicati nel metabolismo degli ormoni, con danni per la salute di entità tale da superare i potenziali benefici per i quali vengono integrati.<sup>30</sup>

A questo proposito è consigliata una particolare cautela in gravidanza, poiché i flavonoidi attraversano prontamente la barriera placentare raggiungendo il prodotto del concepimento, con conseguenti rischi di tossicità per l'embrione ed il feto.<sup>30</sup>

Pazienti neoplastici trattati con flavopiridolo, un derivato semisintetico ad azione antiproliferativa, hanno manifestato un'alta incidenza di diarrea grave. Questo effetto sembra dovuto, almeno in parte, ad interazioni con secretogoghi endogeni come acetilcolina ed acidi biliari.<sup>31</sup>

TABELLE	
1	I FLAVONOIDI PIÙ DIFFUSI
2	PIANTE MEDICINALI RICCHE DI FLAVONOIDI
3	PIANTE MEDICINALI CONTENENTI ANTOCIANIDINE
4	AZIONE BIOLOGICA DEI FLAVONOIDI
5	ATTIVITÀ DEI FLAVONOIDI
6	PIANTE MEDICINALI CONTENENTI RUTINA E DERIVATI
7	PIANTE MEDICINALI CONTENENTI DIOSMINA
8	PIANTE MEDICINALI CONTENENTI QUERCETINA
9	PIANTE MEDICINALI CONTENENTI VITEXINA E DERIVATI
10	PIANTE MEDICINALI CONTENENTI LUTEOLINA

FIGURE	
1	ISOFLAVONI
2	BIOSINTESI FLAVANONE E FLAVANOLO
3	NUCLEO ANTOCIANICO
4	ORIGINE FLAVONOIDI: METABOLISMO SECONDARIO
5	BIOSINTESI FLAVONOIDI
6	DIOSMINA
7	RUTINA (RUTA GRAVEOLENS)
8	ESPERIDINA (CITRUS AURANTIUM)
9	SILIBINA - SYLIBUM MARIANUM
10	SODIO CROMOGLICATO
11	ESTRADIOLO
12	DIAZDEINA - GENISTEINA

## Bibliografia

1. Arcangeli P. "Pycnogenol in chronic venous insufficiency". *Fitoterapia* 2000 Jun;71(3):236-44.
2. Jantet G. "RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids". *Angiology* 2000 Jan;51(1):31-7.
3. Petrassi C, Mastromarino A, Spartera C. "PYCNOGENOL in chronic venous insufficiency". *Phytomedicine* 2000 Oct;7(5):383-8.
4. Glinski W, Chodyncka B, Roszkiewicz J, Bogdanowski T, Lecewicz-Torun B, Kaszuba A, Bowszyc J, Nowak A, Wnorowski J, Wasik F, Glinska-Ferenz M, Blaszczyk M, Strzyga P, Pachocki R. "Effectiveness of a micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in the healing process of lower limb ulcers. An open multicentre study, controlled and randomized" [Article in Italian] *Minerva Cardioangiol* 2001 Apr;49(2):107-14.
5. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. "Micronized purified flavonoid fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids: randomized controlled trial". *Dis Colon Rectum* 2000 Jan;43(1):66-9.
6. Misra MC, Parshad R. "Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids". *Br J Surg* 2000 Jul;87(7):868-72.
7. Spadea L, Balestrazzi E. "Treatment of vascular retinopathies with Pycnogenol". *Phytother Res* 2001 May;15(3):219-23.
8. Rombi M. *100 piante medicinali. Composizione, meccanismo d'azione ed interesse terapeutico*. Ed. Romart, 1993: 181-3.
9. Pares A, Planas R, Torres M, Caballeria J, Viver JM, Acero D, Panes J, Rigau J, Santos J, Rodes J. "Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial". *J Hepatol* 1998 Apr;28(4):615-21.
10. Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. "Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid". *Hepatology* 2000 Nov;32(5):897-900.
11. Viola P. "Composti fenolici: una classe di nutrienti semi-essenziali". *Farmacia Anno* 2000 2000: 78-82.
12. Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z. "A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV)". *Phytomedicine* 2000 Mar;7(1):1-6.
13. Birt DF, Hendrich S, Wang W. "Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids". *Pharmacol Ther* 2001 May-Jun;90(2-3):157-77.
14. Senderowicz AM. "Flavopiridol: the first cyclin-dependent kinase inhibitor in human clinical trials". *Invest New Drugs* 1999;17(3):313-20.
15. Senderowicz AM. "Small molecule modulators of cyclin-dependent kinases for cancer therapy". *Oncogene* 2000 Dec 27;19(56):6600-6.
16. Kelland LR. "Flavopiridol, the first cyclin-dependent kinase inhibitor to enter the clinic: current status". *Expert Opin Investig Drugs* 2000 Dec;9(12):2903-11.
17. Stadler WM, Vogelzang NJ, Amato R, Sosman J, Taber D, Liebowitz D, Vokes EE. "Flavopiridol, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, in metastatic renal cancer: a University of Chicago Phase II Consortium study". *J Clin Oncol* 2000 Jan;18(2):371-5.

18. Schwartz GK, Ilson D, Saltz L, O'Reilly E, Tong W, Maslak P, Werner J, Perkins P, Stoltz M, Kelsen D. "Phase II study of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol administered to patients with advanced gastric carcinoma". *J Clin Oncol* 2001 Apr 1;19(7):1985-92.
19. Shapiro GI, Supko JG, Patterson A, Lynch C, Lucca J, Zaccarola PF, Muzikansky A, Wright JJ, Lynch TJ Jr, Rollins BJ. "A phase II trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol in patients with previously untreated stage IV non-small cell lung cancer". *Clin Cancer Res* 2001 Jun;7(6):1590-9.
20. Xu X, Duncan AM, Wangen KE, Kurzer MS. "Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Aug;9(8):781-6.
21. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. "A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia". *JAMA*, 1997 Oct; 278(16):1327-32.
22. *The Medical Letter* XXVII, 16, 1998.
23. Le Bars PL, Kieser M, Itil KZ. "A 26-week analysis of a double-blind, placebo-controlled trial of the *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in dementia". *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000 Jul-Aug;11(4):230-7.
24. Wettstein A. "Cholinesterase inhibitors and Ginkgo extracts--are they comparable in the treatment of dementia? Comparison of published placebo-controlled efficacy studies of at least six months' duration". *Phytomedicine* 2000 Jan;6(6):393-401.
25. Baird DD et al., *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 1685, 1995.
26. Ingram D et al., *Lancet*, 350: 990, 1997.
27. Mei J, Yeung SS, Kung AW. "High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women". *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Nov;86(11):5217-21.
28. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. "The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism". *Menopause* 2001 Jul-Aug;8(4):259-65.
29. Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D. "Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women". *J Nutr* 2001 Apr;131(4):1202-6.
30. Skibola CF, Smith MT. "Potential health impacts of excessive flavonoid intake". *Free Radic Biol Med* 2000 Aug;29(3-4):375-83.
31. Kahn ME, Senderowicz A, Sausville EA, Barrett KE. "Possible mechanisms of diarrheal side effects associated with the use of a novel chemotherapeutic agent, flavopiridol". *Clin Cancer Res* 2001 Feb;7(2):343-9.