

**Poterium Spinosum (Pervinca – spinaporci)**  
**L'insulina vegetale nella cura del diabete mellito**

Fernando Piterà

Medico - Chirurgo Dottore in Scienze Biologiche h.c.

Docente in Omeopatia, Fitoterapia e Bioterapie

**RIASSUNTO:** il presente lavoro è il risultato di una personale esperienza clinica a stratificazione regionale (Liguria) nella cura di 50 pazienti affetti da **diabete mellito di tipo II** conclamato di grado lieve, medio e grave. I pazienti sono stati trattati per il periodo di un anno con *Poterium spinosum* (L.). La somministrazione del rimedio Fitoterapico POTERIUM SPINOSUM in T.M., ha evidenziato nel tempo di sei mesi una significativa riduzione dei valori glicemici, consentendo la graduale ma completa sospensione dei farmaci ipoglicemizzanti orali e la diminuzione giornaliera delle unità d'insulina. Al termine di 12 mesi di cura, 40 pazienti su 50 presentavano valori di glicemia nella norma. La percentuale di successo (80%) è estremamente significativa se si tiene conto del fatto che solo un esiguo numero di pazienti (36 %) si è attenuto ad un corretto regime dietetico ipoglicidico.

**INTRODUZIONE**

Il diabete mellito è una malattia del pancreas dovuta ad insufficienza insulinica che provoca un'alterazione cronica del metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine, caratterizzata da un aumento della concentrazione del glucosio nel sangue oltre un certo valore a digiuno e da un rischio sensibilmente aumentato di aterosclerosi, malattie renali e complicazioni a carico del sistema nervoso centrale e periferico. I suoi principali sintomi sono la perdita di peso, l'aumento dell'emissione di urina, un'eccessiva sensazione di fame e di sete. Le cause che possono favorire l'insorgenza del diabete possono essere molteplici: familiarità e fattori genetici, eccessivo apporto alimentare di zuccheri, lesioni primitive e secondarie del pancreas, intossicazioni o abuso di sostanze diabetogene, danni iatrogeni, esiti di pancreatiti, infezioni virali a carico del pancreas, formazione di anticorpi anti cellule pancreatiche, anomalie dei recettori insulinici ecc. Quando il pancreas diviene insufficiente, esso secreta inadeguate quantità di insulina provocando una disfunzione del metabolismo dei carboidrati. In altri casi invece, è l'organismo che è incapace di utilizzare l'insulina. E' diabetico un soggetto nel quale si evidenziano valori di glicemia superiore a 120 mg % (6,6 mmoli / l) a digiuno e valori di glicemia superiore a 180 mg % (10 mmoli / l) alla seconda ora successiva a somministrazione orale di una dose standard di 75 g di glucosio. Si distinguono principalmente due tipi di diabete mellito:

**DIABETE INSULINODIPENDENTE di tipo I** o dell'età giovanile il quale manifesta evidenti segni clinici di poliuria, sete, dimagrimento, glicosuria e presenza di anticorpi anti-insulina. Compare generalmente in soggetti giovani ed è associato con la totale o sub-totale distruzione delle cellule beta del pancreas che diventano incapaci di produrre insulina, forse a causa di un'affezione virale, oppure perché il sistema immunitario del paziente aggredisce le cellule produttrici di insulina. E' la forma di diabete più grave, che compare più precocemente colpendo di solito i bambini.

**DIABETE GRASSO di tipo II** o diabete florido dell'età matura è conosciuto anche come diabete senile o diabete insulino-indipendente. Insorge abitualmente nell'età matura ed è spesso evidenziato casualmente nel corso di esami sistematici del metabolismo dei carboidrati. E' caratterizzato da intolleranza agli idrati di carbonio e compare in soggetti in sovrappeso. In questi pazienti è quasi sempre presente una insufficienza di insulina, la cui secrezione è sempre ritardata rispetto a quella di un soggetto normale. Il pancreas in altri casi può produrre una normale quantità di insulina, ma per particolari motivi l'organismo non riesce ad utilizzarla regolarmente per metabolizzare i carboidrati.

In entrambi i tipi di diabete gran parte dello zucchero che si trova nell'organismo si accumula nel sangue e oltre una certa soglia viene eliminato con le urine. E' facile mettere in evidenza la condizione prediabetica o diabetica dosando l'insulina plasmatica. Questo tipo di diabete non evolve rapidamente verso la chetoacidosi, ma è comunque esposto alle complicazioni microangiopatiche esattamente come il diabete insulino-dipendente. Se l'aumento della glicemia è modesto, i sintomi della malattia non si manifestano chiaramente e possono evidenziarsi anche dopo anni, provocando nei vari distretti dell'organismo, danni a carico dei piccoli e grossi vasi arteriosi. Queste lesioni microcircolatorie provocano uno stato di malattia caratterizzato da sofferenza ischemica dei più importanti organi quali il cuore, il cervello, i reni, i nervi, gli occhi, che vengono interessati con conseguenti difetti della funzione renale, cardiaca, visiva, circolatoria e nervosa.

### **PIANTE ANTIDIABETICHE**

Numerose sono le piante officinali che possono essere utilizzate nel trattamento delle forme lievi e medio-gravi del diabete mellito di tipo II. Alcune di esse (loro) possiedono una specifica azione ipoglicemizzante, altre stimolano la produzione di insulina, alcune inibiscono reversibilmente il recettore per il glucosio a livello intestinale, alcune provocano una desaccarificazione del glucosio per la presenza di elevate concentrazioni di tannini; altre ancora inibiscono l'aldoso-reduttasi, enzima che catalizza la riduzione del glucosio a sorbitolo, principale responsabile delle complicazioni oculari e neurologiche del diabete. L'aldoso-reduttasi è, infatti, l'enzima implicato nella formazione di alcoli alcuni dei quali (sorbitolo e galattitolo) sono implicati nell'insorgenza delle complicanze diabetiche. L'uso di sostanze che inibiscono l'aldoso-reduttasi, ha dato incoraggianti risultati nei pazienti diabetici. I flavonoidi, ampiamente diffusi nel regno vegetale (come ad esempio la quercetina), sono potenti inibitori dell'accumulo di sorbitolo e possono contribuire a spiegare gli effetti positivi di numerose piante medicinali tradizionalmente utilizzate nella cura del diabete.

Oggetto del presente studio è il **Poterium spinosum**, pianta medicinale ricca di principi attivi utili nel trattamento del diabete mellito con un'**azione ipoglicemizzante** nota da tempo ma raramente utilizzata a questo scopo.

### **PROFILO BOTANICO, FITOCHIMICO e FARMACOLOGICO**

**POTERIUM SPINOSUM L.** (1753) 1790

**Divisione:** Spermatophyta

**Sottodivisione:** Angiospermae

**Classe:** Magnoliopsida (Dicotyledones)

**Sottoclasse:** Rosidae (Choripetalae)

**Gruppo di Ordini:** Dialypetalae

**Ordine:** Rosales

**Famiglia:** Rosaceae

**Sottofamiglia:** Rosoideae

**Genere:** Poterium

**Specie:** Poterium spinosum (L.)

**Sinonimi:** Sarcopoterium spinosum (L.) Spach (1846)

**Nome volgare:** Spinaporci (Toscana)

**Francese:** Pimprenelle èpineuse

**DESCRIZIONE BOTANICA:** (Figura 1) arbusto perenne, compatto a forma di cespuglietto globoso, molto ramificato e spinoso, intrecciato con aspetto frutescente, alto da 30 a 60 cm. Giovani rami densamente tomentosi, grigio-feltrati e con getti laterali senza foglie, angolosi, ramificati e biforcuto-spinosi, con spine doppie e chiare di 5-10 mm. che gradualmente s'induriscono e diventano scure. Foglie piccole, pelose, imparipennate a 9-15 segmenti ovali (4-6 mm.) a foglioline

piccole, sottili, quasi lisce e finemente seghettate, ovate od angoloso-seghettate, fittamente pelose sulla pagina inferiore, che cadono in estate. Fiori senza petali, disposti in capolini rotondi od oblungi, brevi (1-3 cm), compatti e verdastri, poveri, con fiori unisessuati: quelli superiori di sesso esclusivamente femminile con stili piumosi e vistosi, di colore purpureo, mentre quelli inseriti più in basso totalmente staminiferi (maschili), provvisti di 10-30 lunghi stami gialli. Calice verdastro, tubuloso-urceolato, a quattro lacinie quasi tonde, patenti a stella, caduche. Calice fruttifero a tubo liscio all'esterno, polposo, in forma di bacca globosa e di colore aranciato. Fioritura tra marzo e maggio. Il frutto, quando è sviluppato, è ingrossato e spugnoso, di colore rosso smagliante, simile ad una bacca.

**HABITAT:** Europa australe, Grecia, Cipro, Creta, Dalmazia, Siria, Libia, Tunisia. In Grecia e nell'isola di Creta (Candia) vive associato col *Thymus capitatus*. Rappresenta una delle più caratteristiche piante che domina vaste aree di gariga del Mediterraneo orientale, distribuendosi sino ad un'altezza di 700 metri sul livello del mare. In Italia (Figura 2) cresce sui colli aridi della zona centromeridionale, garighe e luoghi incolti da 0 - 300 metri sul livello marino: Lazio, Sicilia orientale e Sardegna; Calabria; stazioni isolate presso Tivoli, Bari e Crotone. A Tivoli fu raccolto per l'ultima volta nel 1930 dal Cacciato, in seguito non fu possibile ritrovarlo perché verosimilmente distrutto a causa dell'espansione edilizia. Vegeta in zone a clima Mediterraneo ad est della macchia Mediterranea ed in Oriente. Il suo areale si estende al bacino orientale del Mediterraneo all'Italia, Sicilia, Sardegna e fino alla Palestina. Predilige colline asciutte con terreni magri, secchi, sabbiosi o calcarei.; particolarmente dove le foreste e le macchie sono state distrutte. Diffuso anche nelle coltivazioni abbandonate, è una tra le prime piante che invadono i terreni aridi e incolti, formando spesso grandi popolamenti.

**STORIA NATURALE:** pianta poco conosciuta e raramente citata in letteratura botanica.

**Ippocrate** la menziona nel suo libro "La natura della donna" (capitolo 34), come "pianta da imbottitura". **Dioscoride** descrive il *Poterium* come "*spinoso, con rami che assomigliano all'astragalus*" (Libro III, cap. 15). **Galeno** ricorda che le foglie di questa pianta erano utilizzate per chiudere le aperture delle anfore per l'olio e per imbottire guanciali e cuscini. Sotto una nitida xilografia che illustra l'"Herbario novo" di **Castore Durante**, troviamo scritto: "*Poterium siccatum vulnera glutinat, adque affectus nervorum omnes valet; illita nervis praecisis planta haec solida compagine iungit.*" Per il **Durante** la decozione delle radici di *Poterium* è da prescrivere a coloro che soffrono di nervi. Per uso esterno, le sue radici, pestate ed applicate mediante impiastro, consolidano i nervi tagliati; lo stesso effetto avrebbe la resina che sgorga dalla radice tagliata. Il **Durante** conclude scrivendo: "*l'Acqua stillata alla fin di Giugno consolida le ferite astergendole benissimo, e incarnandole applicatavi con pezzette di lino sottili, giova nei difetti dei nervi ancora grandemente*" (Venezia 1567). In un antico Lexicon il *Poterium* è descritto come arbusto spinoso indigeno della Dalmazia e della Grecia, presente nel Mediterraneo orientale e nel Levante. Presso l'antica Grecia, i medici usavano la pianta come astringente. Nell'opera "Hortus Kewensis", (Vol. III, Londra, 1789) si legge. "*Poterium spinosum = Poterium spinis ramosis = Prickly Shrubby Burnet, originario del Levante che fiorisce per la maggior parte dell'estate*".

**USI POPOLARI :** In alcune regioni la pianta viene tagliata in estate e utilizzata come combustibile per i forni e le fornaci da calce; in altre regioni l'arbusto è utilizzato come pianta foraggifera. Nei villaggi arabi, i rami secchi vengono spesso usati per rivestire la parte superiore dei muri di cinta. Viene anche utilizzata dagli agricoltori per farne siepi a protezione dei campi e giardini, come barriera naturale contro l'invasione di capre e ovini; con i suoi cespugli essiccati si riempiono le brecce dei muri di cinta. In Israele l'arbusto è coltivato e protetto perché viene utilizzato per consolidare terreni franosi e per prevenire l'erosione del suolo. Al contrario di quanto comunemente si crede, probabilmente non si tratta della pianta usata per fare la "corona di spine" di Gesù Cristo.

**ETNOMEDICINA:** il decotto della radice è molto noto tra i beduini come antidiabetico. Le popolazioni beduine della Siria sono raramente affette da diabete mellito pur avendo una dieta particolarmente ricca di carboidrati. Il motivo di questa refrattarietà a contrarre il diabete è dovuta all'usanza di bere un decotto di radici di un arbusto che cresce nelle località desertiche. I beduini

cuociono la radice al mattino e continuano a farla cuocere a fuoco lento nel corso della giornata in modo che sia pronta per essere bevuta la sera prima di cena. Gli arabi chiamano questa pianta "Schic" o "Netesh"; i turchi: "Abdest bozan otu"; mentre in ebraico la pianta si chiama "Sira kotzanith". In Spagna, ad Alicante è tradizione usare le parti aeree di *Poterium ancistroides* Desf. come cura popolare contro il diabete. Le prime indicazioni dell'attività antidiabetica del *Poterium spinosum* compaiono in una comunicazione apparsa sul periodico "Selecta" N° 1, 1962 (Selecta-Verlag, Planegg bei Munchen) dove è riportato che un gruppo di ricercatori che cercava piante medicinali nel deserto a nord-est della Siria, aveva individuato una pianta ricca di principi attivi che poteva essere vantaggiosamente utilizzata nella cura del diabete mellito. Il gruppo, formato da chimici e farmacologi sotto la direzione del dott. **Aiman Kuzbari** di Damasco, aveva infatti constatato che presso le popolazioni beduine, gli individui di ogni età, ai quali era stato clinicamente diagnosticato con certezza il diabete, utilizzavano un decotto preparato con le radici di un arbusto che cresceva nelle località desertiche. La somministrazione del decotto, protratta per più mesi, eliminava tutti i sintomi della malattia, nonostante che i malati, durante la cura, non osservassero un rigoroso regime dietetico, essendo la loro alimentazione ricca di carboidrati. I controlli clinici, effettuati dopo il trattamento, per un periodo di regolare osservazione della durata di un anno, non mostrarono alcuna riacutizzazione della malattia. Il chimico tedesco del gruppo che era riuscito a individuare alcuni principi attivi della pianta, morì a seguito di un incidente vicino alla frontiera turco-siriana e poiché aveva scritto gran parte dei suoi appunti in codice cifrato, questi furono di conseguenza inutilizzabili. Il dott. **Kuzbari** riteneva che l'effetto ipoglicemizzante del *Poterium spinosum* fosse probabilmente dovuto a una o più sostanze capaci di stimolare le isole pancreatiche del Langerhans a riprendere la loro normale funzione; contrariamente alla somministrazione di insulina, la quale essendo un trattamento sostitutivo non può guarire la malattia.

I particolari relativi la ricerca di detta missione furono presentati alla Seconda Assemblea Farmacologica Internazionale tenutasi a Praga e riepilogati un anno dopo. E' stato dimostrato che solamente la corteccia della radice principale, e non la radice intera, contiene i principi attivi responsabili dell'azione ipoglicemizzante ed è priva di effetti collaterali. Al fine di poter raccogliere la scorza della radice principale (la sola parte che possiede le proprietà medicinali) l'arbusto deve essere completamente sradicato e utilizzato subito. Ciò comporta purtroppo un enorme spreco di piante.

In Italia, la tintura di radici di *Poterium spinosum* venne utilizzata con successo per la prima volta nella cura del diabete mellito, dalla Scuola di Medicina Integrata del dott. **Luigi Oreste Speciani**. Poiché la tintura era preparata da piante provenienti dal Libano, con l'inizio dei conflitti bellici non fu più possibile la sua importazione e utilizzazione. Attualmente nel nostro paese è possibile reperire la T.M.

**COMPOSIZIONE e PRINCIPI ATTIVI:** sono stati isolati *Tannini catechici* ed *ellagici*, *eptaidrossiflavani polimerizzati* (Figura 3), una sostanza insulinosimile e *glicosidi triterpenici* quali *tormentoside* e *tormentillina*. Dalla scorza della radice è stato isolato l'*Acido tormentico* (Figura 3) e i suoi derivati (glicosidi esteri) quali: 1 (*23-acido idrossitormentico-28-0-beta-D-glucopiranoside*), 2 (*23-acido idrossitormentico*) e 3 (*acido tormentico-28-0-beta-D-glucopiranoside* = *rosamultina*). Negli estratti della corteccia essiccata sono stati isolati glucoside, *estere dell'acido 23-idrossitormentico* e *estere di acido tormentico glucoside*. La radice contiene inoltre tracce di *crotono*. Nelle radici e nella corteccia dei rami i *tannini* raggiungono la concentrazione del 6%.

Il triterpene *acido tormentico* è stato anche isolato dalle parti aeree della specie **Poterium ancistroides** Desf., analoga pianta medicinale usata in Spagna per ridurre i livelli glicemici e pure in **Potentilla tormentilla** Neck. Esperimenti su animali hanno dimostrato l'attività ipoglicemizzante di questa sostanza, stabilendone contemporaneamente l'attività ipoglicemizzante in confronto a quella del glibenclamide (effetti del tutto simili). E' stato possibile isolare 1 e 2 anche dalla **Sanguisorba minor** (**Poterium sanguisorba**) ma non da *Sanguisorba officinalis*.

I decotti preparati con la radice o il fusto della pianta e somministrati ai conigli per via orale hanno ridotto il livello di glucosio nel sangue a dosi di 5 g/Kg. Impiegando dei ratti affetti da diabete indotto con allossana, è stato possibile, solo durante i mesi estivi, scoprire l'attività ipoglicemizzante della corteccia della radice di *Poterium spinosum*. Gli estratti attivi ipoglicemizzanti della corteccia della radice non hanno influito sulla secrezione del glucosio attraverso i reni, dimostrando così che il meccanismo dell'azione di questa corteccia è diverso da quello del phlorhizin.

**PARTI UTILIZZATE** : Si utilizza la **corteccia della radice principale**.

Il **decocto** viene preparato facendo bollire dieci grammi di radici di *Poterium spinosum* in 300 ml. d'acqua per dieci minuti, da bere alla mattina, oppure cinque grammi tre volte al giorno di corteccia essiccata, precedentemente bollita.

**Brantner** fornisce invece la seguente ricetta:

Rp./ **Decoctum Cortic. rad.**

**Poterium spinosi 5,0 / 250,0**

S./ Due cucchiaini da tavola tre volte al giorno dopo i pasti.

Il decocto di corteccia ha sapore amaro, astringente che può essere eliminato con 30 minuti di cottura seguiti da un riscaldamento a 80°C per 8 ore, trattamento questo che non influisce sull'attività ipoglicemizzante.

**REPERIBILITA'**: attualmente si conoscono solo tre fonti commerciali di questo rimedio:

Germania, Olanda e Turchia che raccomandano la pianta come "un farmaco sensazionale contro il diabete." In Italia il *Poterium spinosum* pur essendo presente nel territorio, è quasi sconosciuto come rimedio antidiabetico e non compare come pianta medicinale in nessun trattato di fitoterapia. E' reperibile sul mercato italiano in forma di Tintura Madre (T.M.) e distribuito dalla HOMEOPHARM che lo importa dalla Germania. E' inoltre presente in un complesso fito-omeoterapico denominato HOMEOS 9 che la stessa Officina Farmaceutica ha elaborato in sinergia con altri rimedi ad azione ipoglicemizzante.

**PROPRIETA'. Azione principale** : ipoglicemizzante di tipo ILA : Insulin-like-activity. **Steinmetz** afferma che i Beduini di ogni fascia di età e sicuramente affetti da diabete clinicamente diagnosticato, bevendo l'estratto della pianta, sono "*guariti*" della loro malattia e che "*tutti i sintomi della malattia sono scomparsi*". L'autore afferma che il principio attivo della pianta stimola nelle isole di Langerhans la funzione ormonale. Si suppone infatti che la pianta, analogamente agli antidiabetici orali (sulfonilurati), regoli la produzione endogena di insulina da parte delle isole di Langerhans del pancreas. Un importante lavoro di **J. Shani, B. Joseph e F.G. Sulman** ha messo in evidenza le seguenti caratteristiche del *Poterium spinosum*:

**1) - Stabilità del principio attivo**: Il principio attivo ipoglicemizzante è instabile in mezzi molto acidi, mentre è stabile al calore e alla cottura. L'attività terapeutica della radice della pianta permane anche dopo cottura prolungata: sono state testate l'intera radice con corteccia e fusto, i frutti e le spine. Solo la corteccia della radice ha dimostrato di possedere una significativa azione ipoglicemizzante. Per eliminare il sapore amaro ed astringente dell'estratto acquoso, gli Autori hanno scoperto che dopo 30 minuti di cottura, seguiti da otto ore di riscaldamento a 80°C aboliscono il sapore amaro senza ridurre significativamente l'attività ipoglicemizzante. Il sapore finale del decocto assomiglia a quello del caramello.

**2) - Struttura chimica**: la sostanza attiva presenta una struttura chimica molto semplice, probabilmente una piccola molecola o un peptide.

**3) - Efficacia solo nel diabetico e non nel sano**: Il principio attivo non riduce in maniera significativa il livello ematico del glucosio in ratti sani, mentre si è dimostrato attivo nei ratti diabetici. Solo i ratti diabetici rispondono infatti a *Poterium spinosum*, mentre quelli normali non presentano alcuna reazione ipoglicemica.

**4) - Instabilità degli estratti acquosi:** prove fatte su alcuni lotti di *Poterium spinosum* disponibile in commercio per determinarne l'attività ipoglicemizzante hanno portato a risultati incoerenti, essendo gli estratti acquosi inattivi per la maggior parte.

**5) - Periodicità e variazioni del principio attivo:** l'attività della pianta presenta una periodicità nel corso dell'anno. Si è infatti scoperto che l'attività ipoglicemizzante di *Poterium spinosum* ha un ritmo annuale, presentando effetti terapeutici maggiori tra i mesi di maggio ed agosto.

**6) - Netta influenza dell'habitat :** la pianta negli habitat umidi tende a formare il principio attivo più tardi, tra luglio ed agosto. L'azione ipoglicemizzante di *Poterium spinosum* dipende dal tempo atmosferico e differisce significativamente da una regione all'altra. Nei campioni esaminati, raccolti in epoche differenti e in località con diverse situazioni climatiche la concentrazione di principi attivi può variare da significativamente attivi a inattivi. Più umido è l'habitat, più tardi compare nella radice il principio ipoglicemizzante.

**7) - Determinazione della parte attiva:** ogni anno, il mese esatto in cui la pianta possiede maggior concentrazione di principio attivo varia e pertanto si deve controllare l'attività ipoglicemizzante a seconda della situazione climatica annuale, effettuando controlli seriatissimi sulla campionatura.

**8) - Effetti degli estratti attivi sulla secrezione del glucosio a livello renale:** risultati preliminari indicano che in ratti resi diabetici con alloxana il trattamento con *Poterium spinosum* non ha provocato variazioni della secrezione del glucosio a livello renale, né si sono notati variazioni nel livello di glucosio nelle urine nel corso delle 24 ore successive alla somministrazione dell'estratto, ma il glucosio del sangue si è ridotto in maniera significativa.

#### **Azioni secondarie**

- a) - vasodilatatrice periferica (da eptaidrossiflavani)
- b) - vasodilatatore coronarico (da flavonoidi polimerizzati):
- c) - antiipertensiva; (da eptaidrossiflavani)
- d) - antiaritmica; (da eptaidrossiflavani polimerizzati)
- e) - antidròtica , antisudorale; (adialforètico)
- f) - astringente (da tannini)
- g) - antineuritica ?

#### **MATERIALE e METODO**

Scopo di questo lavoro è di rendere noti i risultati ottenuti nel trattamento del diabete mellito trattato con un farmaco fitoterapico. Il presente studio rappresenta il risultato di una personale e modesta casistica clinica a stratificazione regionale (Liguria) condotta su 50 casi di diabete mellito di tipo II, seguiti e trattati dal 1992 al 1995. Tutti i pazienti si erano recati in cura per avere un supporto "naturale" alla loro condizione diabetica. Il presente lavoro non rappresenta quindi uno studio preordinato né tantomeno promosso sulla base di una ricerca finalizzata a standardizzare il grado di influenza del rimedio fitoterapico sul metabolismo dei pazienti in cura. Si tratta di pazienti già scarsamente motivati al mantenimento di un serio e controllato regime dietetico, indispensabile in ogni caso di diabete. Per tale motivo, visti i precedenti insuccessi, non è stato loro imposto alcun rigido regime dietetico, ma a tutti i pazienti è stata prescritta o confermata dieta ipoglicidica oltre ai doverosi consigli di buon senso su un corretto stile di vita riguardante l'alimentazione equilibrata, la riduzione di carboidrati semplici e l'introduzione di carboidrati complessi e di fibre, la pratica dell'attività fisica e del movimento all'aperto, l'abolizione degli zuccheri, del fumo, di bevande alcoliche ecc. Sebbene solo un terzo dei pazienti in cura abbia seguito un corretto e rigoroso regime alimentare, ciò ha consentito di meglio valutare la reale efficacia del rimedio somministrato. I pazienti in cura erano inizialmente 53, tre di essi hanno abbandonato la terapia dopo solo due mesi. Si tratta di 50 pazienti in età compresa tra i 43 e i 81 anni, di cui 28 maschi e 22 femmine che presentavano valori di iperglicemia da un minimo di tre anni ad un massimo di trenta, con valori così distribuiti :

- IPERGLICEMIA LIEVE : 120 - 140 mg x 100 ml = 10 maschi e 9 femmine
- IPERGLICEMIA MEDIA : 141 - 180 mg x 100 ml = 13 maschi e 10 femmine

– IPERGLICEMIA GRAVE : 181 e oltre mg x 100 ml = 5 maschi e 3 femmine

Tra gli **8 pazienti** affetti da **iperglicemia grave** 3 maschi e 2 femmine assumevano Insulina pronta e/o ritardo da anni, mentre altri 2 maschi e 1 femmina erano in cura anche con antidiabetici orali. Due soggetti maschi in terapia insulinica presentavano anticorpi anti-insulina (Diabete tipo I). Tra i **23 pazienti** affetti da **iperglicemia media** 12 maschi e 8 femmine erano già in cura con antidiabetici orali: 1 maschio e 2 femmine non assumevano antidiabetici. Gli antidiabetici utilizzati sono risultati essere: BIGUANIDI; SULFANILUREE; BIGUANIDI+SULFANILUREE in associazione.

Tra i **19 pazienti** affetti da **iperglicemia lieve**, nessuno era stato ancora trattato farmacologicamente. Il regime dietetico già in precedenza consigliato dai diabetologi , dai medici curanti e dal sottoscritto, è stato rispettato soltanto da 3 pazienti con iperglicemia lieve (1 maschio e 2 femmine) , da 9 pazienti appartenenti alla fascia di iperglicemia media (5 maschi e 4 femmine), e da 6 pazienti con iperglicemia grave (3 maschi e 3 femmine) per un totale di 18 pazienti su 50 (36%).

Pertanto **5** pazienti erano in terapia insulinica (10%); **3** erano in trattamento associato insulina + ipoglicemizzanti orali (6%); **20** di loro assumevano antidiabetici orali (40%); **22** pazienti non assumevano terapia (44%). Quasi tutti i pazienti erano in eccesso ponderale (41 su 50) di oltre il 20% del peso ideale ; inoltre, più della metà dei soggetti presentavano patologie concomitanti al diabete o **complicazioni diabetiche**.

#### TAVOLE SINOTTICHE DELLE PATOLOGIE CONCOMITANTI

Complicazioni diabetiche	Microangiopatia Iperidrosi Polineuropatia Emorragie retiniche	6 casi (4 maschi e 2 femmine) 3 casi (maschi) 4 casi (2 maschi e 2 femmine) 1 caso (maschio)
Patologia cardio-vascolare	Iperensione Cardiopatía ischemica Aterosclerosi Dislipidemia	12 casi (5 maschi e 7 femmine) 3 casi (2 maschi e 1 femmina) 8 casi (5 maschi e 3 femmine) 15 casi (9 maschi e 6 femmine)
Patologia osteo-articolare	Artrosi Osteoporosi	11 casi (4 maschi e 7 femmine) 7 casi (femmine)
Patologia gastro-enterica	Epatomegalia steatosica Diverticolosi del colon Gastroduodenite erosiva	5 casi (5 maschi e 2 femmine) 2 casi (1 maschio - 1 femmina) 3 casi (2 maschi e 1 femmina)
Patologia uro-genitale	Calcolosi renale Impotenza Ipertrafia prostatica Cistiti ricorrenti Fibromatosi dell'utero Carcinoma mammario	3 casi (1 maschio - 2 femmine) 3 casi (maschi) 5 casi (maschi) 3 casi (femmine) 4 casi (femmine) 1 caso (femmina)
Patologia polmonare	Enfisema Esiti di tubercolosi	3 casi (2 maschi e 1 femmina) 1 caso (femmina)
Patologia infettiva	Esiti di Lue Herpes zoster	1 caso (femmina) 1 caso (femmina)
Patologia endocrina	Esiti di pancreatite Ipotiroidismo	2 casi (1 maschio - 1 femmina) 2 casi (femmine)
Patologia neurologica	Depressione	3 casi (1 maschio - 2 femmine)

In diversi soggetti le patologie erano ovviamente concomitanti : artrosi + osteoporosi; Iperensione + cardiopatia ischemica; ipertensione + emorragia retinica; ipertensione + aterosclerosi; impotenza + microangiopatia; neuropatia + microangiopatia; epatomegalia + obesità; ipercolesterolemia + obesità; epatomegalia + dislipidemia + gastroduodenite, ecc. In una paziente coesistevano le seguenti patologie: esiti di mastectomia sinistra per carcinoma mammario, enfisema, esiti di tubercolosi polmonare, positività al test sierologico per la lue da pregressa infezione, depressione, ipotiroidismo osteoporosi, artrosi e herpes zoster. Nel complesso 31 pazienti presentavano una o più patologie concomitanti al diabete (62%).

Ad ogni paziente è stato prescritto **POTERIUM SPINOSUM T.M.** in dose di :

- **Iperglicemia lieve** : 20 gocce in poca acqua prima dei tre pasti principali.
- **Iperglicemia media** : 30 gocce in poca acqua prima dei tre pasti principali.
- **Iperglicemia grave**: 40 gocce in poca acqua prima dei tre pasti principali.

## RISULTATI

I risultati del trattamento antidiabetico con *Poterium spinosum* (L.) sono stati valutati ogni due mesi per la durata di 12 mesi per ogni singolo caso. Ad ogni controllo al paziente era richiesto un test standard per i seguenti esami ematochimici: Glicemia, emoglobina glicosilata, creatininemia, colesterolo, colesterolo HDL, trigliceridi, transaminasi, esame urine completo con chetonuria, glicosuria e proteinuria. A seconda dei casi e delle patologie associate venivano inoltre richiesti esami più specifici come esame del fondo dell'occhio, l'elettrocardiogramma, esame doppler dei tronchi sovra-aortici a destinazione encefalica, fibrinogeno, test di aggregazione piastrinica.

**II Mese:** dopo due mesi di trattamento non si sono osservati risultati apprezzabili : solo 12 pazienti su 50 (24%) hanno presentato un decremento del tasso glicemico valutabile intorno al 15% rispetto ai valori iniziali. Tra questi, due pazienti del gruppo "iperglicemia media" presentano valori glicemici quasi normali (da 160 e 150 a 110 e 100). I pazienti che non hanno presentato nessuna variante dei livelli ematici di glucosio risultano essere 31 (62%); mentre 7 pazienti (14%) hanno riportato un aumento della glicemia superiore all'8%.

Per quanto riguarda l'emoglobina glicosilata solo 10 pazienti (20%) hanno presentato lievi diminuzioni di valore, mentre 34 (68%) hanno mantenuto invariati i valori (+ - 5%); mentre si è verificato un aumento del 10% in 6 pazienti (12%).

**IV Mese:** sale a 23 il numero dei pazienti che diminuiscono i valori di glicemia (46%) con un decremento medio del 20% rispetto al valore glucidico iniziale. Ai pazienti di questo gruppo che assumevano ipoglicemizzanti orali viene suggerito di cominciare a dimezzare il dosaggio di ipoglicemizzanti orali. Parallelamente diminuisce a 19 il numero di pazienti con glicemia invariata (38%). Gli altri 8 pazienti (16%) aumentano i loro valori glicemici del 10%. I valori di emoglobina glicosilata sono diminuiti in 22 pazienti (44%). 20 pazienti (40%) presentano valori di Hb glicosilata stabile e 8 pazienti (16%) hanno il valore aumentato.

**VI Mese:** si verifica un ulteriore incremento del numero di pazienti che presentano una riduzione dei valori glicemici : 29 soggetti (58%) denotano una diminuzione della glicemia, compresi quelli che avevano dimezzato gli antidiabetici orali; agli stessi viene ora consigliato di ridurre ulteriormente e gradualmente il dosaggio farmacologico sino a sospensione. La diminuzione dei valori glicemici riscontrata si aggira intorno al 20% nel gruppo con iperglicemia media e del 30% per quelli con iperglicemia grave. I pazienti con iperglicemia lieve presentano tutti valori normali (tra 85 - 110 mg x 100 ml). Un paziente che faceva uso di insulina ha ridotto di 4 unità giornaliere la dose, un altro paziente che associava insulina e ipoglicemizzanti orali ora fa solo uso di insulina agli stessi dosaggi.

Diminuiscono a 14 i pazienti con iperglicemia invariata (28%) e sono soltanto 7 quelli con iperglicemia aumentata rispetto ai valori di partenza (14%). Per quanto riguarda l'emoglobina glicosilata 28 pazienti (56%) hanno presentato diminuzioni del valore; mentre 16 (32%) hanno mantenuto invariati i valori e solo in 6 (12%) si è verificato un aumento.

**VIII Mese:** i pazienti con riduzione dei valori glicemici sono 35 (70%) e nessuno fa più uso di antidiabetici orali. Diminuiscono a 11 (22%) i casi con glicemia più o meno invariata, mentre 4 pazienti (8%) presentano oscillazioni glicemiche lievemente superiori del 5% rispetto i valori di partenza. Per quanto riguarda l'emoglobina glicosilata 32 pazienti (64%) presentano riduzione del suo valore; mentre 14 pazienti (28%) hanno mantenuto valori invariati e in 4 soggetti (8%) si è verificato un aumento.

**X Mese:** aumenta a 38 il numero di pazienti con valori glicemici ridotti (76%) e ormai quasi normali: infatti i valori glicemici oscillano tra 120 - 150 mg x 100 ml con una media di 135 mg x 100 ml. I pazienti con valori glicemici stabili sono 8 (16%) e sempre in numero di 4 restano i casi con valori lievemente aumentati rispetto ai valori di partenza (8%). I pazienti che facevano uso di insuline hanno ridotto dalle 6 alle 10 unità giornaliere i loro dosaggi. I valori di emoglobina glicosilata si sono ridotti in 35 soggetti (70%); 10 pazienti (20%) presentano valori stabili e 5 (10%) hanno i valori lievemente aumentati.

**XII Mese:** 40 pazienti su 50 (80%) presentano valori glicemici nella norma. I casi che non hanno variato i loro valori di glicemia sono sempre 8 (16%) e tra questi compaiono i soggetti che facevano uso di insulina, i quali sono però riusciti a ridurre il numero di 10 - 20 unità giornaliere . Permangono solo 2 casi (4%) con valori di glicemia superiori rispetto ai valori iniziali. I valori di emoglobina glicosilata sono diminuiti in 37 pazienti (74%); 10 pazienti presentano valori stabili e 3 casi hanno valori lievemente aumentati.

**Effetti collaterali:** durante tutto il periodo del trattamento l'unico effetto collaterale riscontrato è stato lieve stitichezza; effetto riscontrato in 4 pazienti (3 donne e 1 uomo) su un totale di 50 soggetti in trattamento (8%).

## DISCUSSIONE

Dai risultati ottenuti emerge che il *Poterium spinosum* (L.) è un valido ed efficace presidio terapeutico nella cura del **diabete di tipo II** in quanto capace di ridurre significativamente i livelli glicemici. Tale azione era già stata segnalata in letteratura e in Etnomedicina. L'azione del *Poterium spinosum* ha consentito inoltre la sospensione degli ipoglicemizzanti orali. Nei pazienti affetti da diabete insulinodipendente il rimedio fitoterapico non sembra risultare efficace, sebbene abbia consentito una significativa riduzione delle unità di insulina nei pazienti che ne facevano uso da anni. Nessun paziente ha potuto sospendere la somministrazione di insulina, ma tutti e 8 i soggetti che ne facevano uso hanno potuto ridurre da un minimo di 6 ad un massimo di 20 le unità giornaliere di insulina. Tali risultati sono oltremodo significativi se si tiene conto che solo 18 pazienti trattati su 50 hanno seguito un corretto e rigoroso regime dietetico (36%). La somministrazione del *Poterium spinosum* ha evidenziato nel tempo di 6 mesi una significativa riduzione dei valori glicemici consentendo la graduale ma totale sospensione dei farmaci ipoglicemizzanti orali in quei soggetti che ne facevano uso. Dopo 12 mesi di trattamento, 40 pazienti su 50 presentavano valori di glucosio nella norma. La percentuale di successo (80%) è estremamente significativa se si tiene conto del fattore dietetico e del fatto che 8 pazienti erano insulino-dipendenti (di cui due affetti da diabete di tipo I). Tale risultato fa di *Poterium spinosum* un grande rimedio da prescrivere in tutte le forme di diabete non insulinodipendente.

Dai dati emersi risulta che il *Poterium spinosum* può essere prescritto da solo o integrato con quelle terapie che sono i trattamenti classici, prima fra tutte l'insulina che resta il caposaldo fondamentale e spesso insostituibile nelle forme di diabete grave. Va però detto che nei casi ove è presente una **microangiopatia** (alterazione del fondo oculare, dei reni o del sistema nervoso) il trattamento con *Poterium spinosum* rappresenta un valido ed insostituibile presidio terapeutico. La prescrizione di sulfaniluree è infatti controindicata nel diabetico con complicazioni vascolari perché sembra aumentare il rischio cardiovascolare e nessun studio sinora condotto ha consentito di dimostrare un miglioramento della prognosi per effetto delle sulfaniluree. E' inoltre raro ottenere un controllo

sicuro della glicemia con sulfaniluree in soggetti obesi e anche in questi casi il rischio cardiovascolare sembra essere maggiore che con la sola dieta.

All'inizio del trattamento 23 pazienti assumevano ipoglicemizzanti orali, alla fine dei sei mesi tale numero si riduceva a zero (100%). Hanno sospeso l'assunzione degli ipoglicemizzanti orali - 20 pazienti con iperglicemia media e 3 pazienti con iperglicemia grave. Nessun paziente ha dovuto incrementare il dosaggio dei farmaci ipoglicemizzanti orali durante la cura con *Poterium spinosum*. I tre pazienti sofferenti di **iperidrosi**, durante la somministrazione del rimedio sono completamente guariti del fastidioso disturbo. Tutti i pazienti in trattamento hanno riferito un maggior benessere generale con miglioramento dell'**astenia** generale e postprandiale, diminuzione e scomparsa della **poliuria** e della **polidipsia**. Pazienti che lamentavano **parestesie** agli arti superiori e inferiori non hanno più lamentato tali sintomi. Si è ottenuta la completa scomparsa della **glicosuria**. E' inoltre presumibile pensare che la glicemia dei pazienti responder si sia mantenuta corretta nei tempi lunghi, come evidenziato dai dosaggi dell'emoglobina glicosilata. In 3 casi su 6 affetti da **microangiopatia** si sono ottenuti apprezzabili risultati. Se consideriamo i dati di partenza, dobbiamo osservare che i pazienti affetti da iperglicemia lieve (120 - 140) erano 19, mentre quelli con iperglicemia media (141-180) erano di 23; i pazienti con iperglicemia normale alla fine del trattamento risultano essere 40 su 42, se escludiamo gli otto casi di diabete grave in trattamento con insulina. Se a ciò aggiungiamo il dato non trascurabile che solo 18 pazienti su 50 (36%) hanno seguito un corretto regime dietetico e che molti erano in sovrappeso, l'attività del rimedio diventa oltremodo interessante. Va inoltre aggiunto che non si sono verificati miglioramenti nei 3 casi di **impotenza**, salvo un caso che ha presentato un lieve miglioramento dell'erezione. In 3 casi su 5 di **ipertrofia prostatica** con nicturia, diminuzione del gettito e stranguria, si sono verificati netti miglioramenti della sintomatologia prostatica. Su 4 casi di **polineuropatia** 1 solo paziente è nettamente migliorato come sintomatologia soggettiva e obiettiva. Tra i 12 soggetti affetti da **ipertensione** e che assumevano farmaci antiipertensivi 6 si sono autoridotti la posologia giornaliera (50%) avendo notato una lieve ma significativa riduzione dei valori pressori. La tollerabilità del rimedio è stata ottima e più dell'80 % dei pazienti ha riferito sull'efficacia del *Poterium* che ha contribuito a migliorare la loro qualità di vita. Ne deriva un'elevata compliance del prodotto stesso, nonostante le modalità di prescrizione che prevedono l'assunzione di 30 gocce, tris in die. La radice di *Poterium spinosum* sembra invece non essere attiva nelle **dislipidemie**; infatti durante la cura, i valori elevati di **colesterolo** e **trigliceridi** riscontrati in 15 pazienti e più volte controllati durante il trattamento, non hanno subito variazioni e si sono resi necessari altri interventi farmacologici. Anche i valori alterati delle **transaminasi** in pazienti epatopatici, non hanno subito variazioni.

## CONCLUSIONI

*Poterium spinosum* (L.) è certamente una pianta officinale molto promettente per un suo utilizzo nella pratica clinica. Il suo ruolo nella terapia del diabete mellito di tipo II è sicuramente valido e privo di effetti collaterali. La mancanza di tossicità rende la pianta particolarmente adatta ad una prescrizione per lunghi periodi di tempo in pazienti in cui sia necessaria e possibile una prolungata stimolazione della componente endocrina del pancreas. Affinché possa entrare a pieno titolo nell'ambito delle risorse terapeutiche, il suo ruolo andrebbe definito con maggior precisione sulla base di dati analitici e farmacologici ancora oggi non completamente disponibili. Possiamo però affermare che la pianta possiede sicuramente un'**azione antidiabetica** riconosciuta e già nota da tempo, confermata da diversi autori e dal presente lavoro. La sua prescrizione è senza dubbio necessaria in tutti i casi di diabete florido insulino-indipendente, e diventa di prima scelta soprattutto quando la somministrazione di antidiabetici orali è controindicata per la presenza di complicazioni vascolari, microangiopatiche o neuropatiche. La sua efficacia e soprattutto le potenzialità di azione nel coadiuvare una patologia così complessa, fanno del *Poterium spinosum* un importante ed interessante antidiabetico orale che meriterebbe di essere studiato più a fondo. Al contrario degli antidiabetici orali, il *Poterium spinosum*, grazie al contenuto in eptaidrossiflavani e flavonoidi polimerizzati, potrebbe contrastare e prevenire alcune delle complicazioni

microangiopatiche in virtù dell'azione antiipertensiva, vasodilatatoria coronarica e antiaritmica che queste sostanze possiedono. Prioritaria diventa a questo punto la verifica e la conferma dei reali benefici attraverso un trial clinico multicentrico. Importante dovrebbe essere la ricerca finalizzata a identificare i principi attivi non ancora noti e spiegarne le modalità di azione.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1) - AA. VV.: (1963) *Nel mondo della Natura* - Enciclopedia Motta di Scienze Naturali Botanica : Vol . VIII p. 427, Ed. Federico Motta - Milano.
- 2) - ANONIMO (1962) "Selecta" n° I, 15. Selecta-Verlag, Planegg bei Munchen.
- 3) - ARMATO, G.: (1986) *Piante Mediterranee per Giardini*, Ed., Edagricole - Bologna.
- 4) - BAISET, A. et al.: (1976) (*per l'azione antiipertensiva e antiaritmica*) *Thérapie* 31, 659.
- 5) - BLAZEK, Z.: (1968) *D.A.Z.* N° 38, p. 108.
- 6) - BUDZIKIEWICZ, H., WILSON, J.M., DJERASSI, C.: (1963) *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 3688-3699.
- 7) - CARRAZ, G.- BOUCHERLE, A.- DARDAS, A.: (1968) *C.R. Acad. Sci., Paris, Ser. D* 266, 293.
- 8) - CAZZUOLA, F.: (1876) *Dizionario di Botanica applicata alla Medicina, alla Farmacia, alla Veterinaria, all'Orticoltura, all'Agricoltura, all'Industria e al Commercio*. Ed. Tipografia T., Nistri e CC. - Pisa
- 9) - CHEUNG, H. T., YAN, T. C.: (1970) *Chem. Commun.*, 369-370.
- 10) - DUNN, J.S. and Mc. LETCHIC, N.G.B.: (1943) *Lancet* 245, 384.
- 11) - DURANTE, C.: (1567) *Herbario Novo*, Ed. G.G. Hertz - Venezia.
- 12) - FIORI, A.: (1984) *Nuova Flora Analitica d'Italia*, Vol. I, Ed. Edagricole - Bologna.
- 13) - FIORI, A. - PAOLETTI, G.: (1981) *Iconographia Florae Italicae - Flora Italiana Illustrata Ed.*, Edagricole - Bologna.
- 14) - GAO, F., CHEN, F.-H., TANAKA, T., KASSAI, R., SETO, T., TANAKA, O.: (1985) *Chem. Pharm., Bull.* 33, 37.
- 15) - GOPALSAMY, N., VARGAS, D., GUEHO, J., RICAUD, C., HOSTETTMANN, K.: (1988) *Phyto-chemistry* 27, 3593.
- 16) - HESTRIN-LERNER, S. and BEN-YONAH, S.: (1963) *Bull. Res. Counc. Israel.* 10, 188.
- 17) - HOUGHTON, P.J. - LIAN, L.M.: (1986) *Phytochemistry* 25, 1939.
- 18) - IVORRA, M.D. et al.: (1989) *Effect of tormentic acid on insulin secretion in isolated rat of Langerhans*. *Phytother. Res.* 3, 145.
- 19) - IVORRA, M.D. et al.: (1988) *Hypoglycemic and insulin release effects of tormentic acid, a new hypoglycemic natural product*. *Planta Med.* 54, 282.
- 20) - JAGGY, H. - KLOSS, P.: (1971) *D.A.Z.*, N° 24 p 111.
- 21) - KNIGHT, S.A.: (1974) *Org. Magn. Reson.*, 6, 603-611.
- 22) - LAZAROW, A. - PALAY, S.L.: (1946) *J. Lab. Clin. Med.* 31, 1004.
- 23) - MENCZEL, E. - MISHKINSKY, J. and SULMAN, F. G. (1965) *Proc. Israel Physiol. Pharmacol., Soc.* 1, 47.
- 24) - MISHKINSKY, J.: (1966) *Folia Medica (Israel)* 25, 503.
- 25) - MISHKINSKY, J. - MENCZEL, E. and SULMAN, F. G.: (1966) *Azione ipoglicemizzante su coniglio a 0,2 g/Kg di estratto acquoso*. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 161, 306.
- 26) - OGUNKOYA, L.: (1981) *Phytochemistry* 20, 121-126.
- 27) - OGURA, M., CORDELL, G.A., FARNSWORTH, N.R. : (1977) *Lloydia* 40, 157-168.
- 28) - PENZIG, O.: (1974) *Flora Popolare Italiana*, Vol. II, Ed. Edagricole - Bologna..
- 29) - PIGNATTI, S.: (1982) *Flora d'Italia*; Vol. primo, Ed. Edagricole - Bologna.
- 30) - PITERA', F.: (1994) *Compendio di Gemmoterapia Clinica (Meristemoterapia)* - p. 80. De Ferrari Editore - Genova.
- 31) - PITERA', F.: (1996) *The role of Poterium Spinosum as an oral hypoglycemic agent in the therapy of diabetes mellitus*. *Atti Ia Conferenza Internazionale di Antropologia e storia della Salute e delle Malattie. 3° Colloquio Europeo di Etnofarmacologia - Dipartimento di Scienze Antropologiche - Università degli Studi di Genova; 29 maggio - 2 giugno 1996*. Erga Edizioni, Genova.
- 32) - PITERA', F.: (1996) *Il ruolo del Poterium Spinosum come ipoglicemizzante orale nella cura del diabete mellito*. *Andros, Rivista Italiana di studi e ricerche sulle Medicine Umanistiche. Anno I, n° 2, pp. 8-17*. Erga edizioni, Genova.
- 33) - POLUNIN, O., HUXLEY, A.: (1978) *Guida alla Flora Mediterranea*, Ed. Rizzoli - Milano.
- 34) - POLUNIN, O., WALTERS, M.: (1985) *A guide to the vegetation of Britain and Europe* Oxford University Press, by Oleg Polunin and Martin Walters.
- 35) - POLUNIN, O., WALTERS, M.: (1987) *Guida alle Vegetazioni d'Europa*. Ed. Zanichelli, Bologna.
  
- 36) - POTIER, P., DAS, B. C., BUI, A. M., JANOT, M. M., POURRAT, A., POURRAT, H.: (1966) *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3458 - 3465.
- 37) - PRADHAN, B. P., DE, S., NATH, A., SCHOOLERY, J.N.: (1984) *Phytochemistry* 23, 2593-2595.
- 38) - QUISENBERRY, T.M., GJERSTAD, G.: (1967) *Attività in diabetici ma non in normoglicemici*, *Quart. J. Crude Drug Res.* 7, 957.
- 39) REHER, G.: (1988) *Assegnazione di attività ipoglicemizzante a tormentoside*, *Dtsche Apoth. Ztg.* 128 1354.
- 40) - REHER, G., REZNICEK, G., BAUMANN, A.: (1991) *Triterpenoids from Sarcopoterium spinosum and Sanguisorba minor*. *Planta Med., Phytochemical Notes*, 57, 506.
- 41) - REHER, G., REZNICEK, G. und ROBIEN, W.: *Drei Triterpene aus Sarcopoterium und Sanguisorba minor*. PB 48 - 758.
- 42) - REUTTER, L.: (1923) *Traité de Matière Médicale et de Chimie Végétale*, Ed. Librairie J.-B. Baillièrè et Fils - Paris.
- 43) - RUCKER, G., MAYER, R., SHIN-KIM, J. S.: (1991) *Planta Med.*, 57, 468.
- 44) - SCHLUETZ, G.O. - VENULET, J.: (1963) *Bioch. Pharmacol.* 12 (Supp.), 274.
- 45) - SCHLUETZ, G.O. - VENULET, J.: (1964) *Experientia* 20, 78.
- 46) - SCHHONFELDER, P. e I.: (1984) *Die Kosmos Mittelmeerflora*, Ed. Franckh'sche Verlagshandlung, W. Keller Co., Stuttgart.
- 47) - SCHHONFELDER, P. e I.: (1996) *La Flora Mediterranea*, Ed. Istituto Geografico De Agostini, Novara.
- 48) - SETO, T., TANAKA, T., TANAKA, O., NARUHASHI, N.: (1984) *Phytochemistry* 23, 2829.

- 49) - SHANI, J. (MISHKINSKY), JOSEPH, B. - SULMAN, F.G.: *Fluctuations in the Hypoglycaemic effect of Poterium spinosum L. (Rosaceae)*. Department of Applied Pharmacology, School of Pharmacy, Hebrew University, Jerusalem, Israel.
- 50) - SHIGENAGA, S.- KUONO, I. - KAWANO, N.: (1985) *Phytochemistry*, 24, 115.
- 51) - SHIN-KIM, J. - S. : (1990) Dissertation, Universitat Bonn.
- 52) - SHIN- KIM, et al.: (1993) *A survey for aldose reductase inhibition of herbal medicines*, *Fitoterapia*, LXIV, 2, 130.
- 53) - STEINMETZ, E. F.: (1964) *Poterii Spinosi Cortex Radicis*, *Quarterly Journal of crude drug research*; Vol. IV, No. 3; pp. 582-588.ublisher: Dr E. F. Steinmetz, 347 Keizersgracht, Amsterdam (Netherlands).
- 54) - VAGA, E. G.: (1976) *Curate il Diabete con le Erbe Medicinali*, Ed. De Vecchi - Milano.
- 55) - VIGNEAU, C.: (1985) *Plantes médicinales - Thérapeutique - Toxicité*, Collection de Médecine Légale et de Toxicologie Médicale N° 129. Ed., Masson - Paris.
- 56) - VILAIN, P. et al.: (1972) *per l'azione vasodilatatrice sulle coronarie*, *Chem. Abstr.* 76 - 117505d 1972.
- 57) - VILLAR, A., PAYA, M., HORTIGUELA, M.D., ANSELMI, E.: (1984) *Farm. Tijdschr. Belg.*, 3, 296.
- 58) - VILLAR, A., PAYA, M., HORTIGUELA, M.D., CORTES, D.: (1986) *Tormentic acid, a New Hypoglycemic Agent from Poterium ancistroides*. *Planta Medica* 52 43.
- 59) - WEISS, R.F.: (1991) *Lehrbuch der Phytotherapie*, Hippokrates - Verlag, Stuttgart.
- 60) - WEISS, R.F.: (1996) *Trattato di Fitoterapia*, Ed., Aporie, Roma