

Citrus aurantium

Nome comune: arancia amara

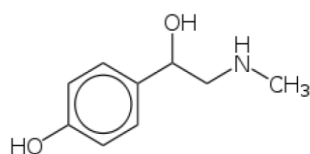
Nome scientifico: *Citrus aurantium* L.

Famiglia: Rutaceae

Habitat: sud est asiatico, ma è una pianta ormai regolarmente introdotta nei paesi a clima temperato. In Europa viene coltivato soprattutto in Spagna e in Italia, nella regione Sicilia.



Parte usata: I frutti immaturi vengono utilizzati per produrre gli estratti che contengono sinefrina e octopamina.



sinefrina

COMPOSIZIONE CHIMICA

Il *Citrus aurantium* contiene un'ampia gamma di costituenti tra cui glucosidi flavononici (tra cui l'esperidina), cumarina, polimetossiflavoni, aldeidi, amine e monoterpeni. I principi attivi sono due: l'octopamina e la sinefrina, contenute soprattutto nella buccia (dalla quale si estrae anche un olio essenziale) e nella polpa del frutto.

La principale sostanza farmacologicamente attiva contenuta nei frutti (arance) di *Citrus aurantium* è la sinefrina (chiamata anche p-sinefrina o ossedrina). Chimicamente si riconoscono sei possibili isomeri della sinefrina (orto-, meta- e para-, e, per ciascuna di esse, la forma *d* (+) o *l* (-)). L'isomero contenuto nel *Citrus aurantium* sembrerebbe essere appunto la parasinefrina, sebbene alcuni autori abbiano rilevato anche la presenza della meta-sinefrina (conosciuta anche con il nome di fenilefrina o neosinefrina). Strutturalmente la sinefrina è strettamente correlata ai neurotrasmettitori endogeni (adrenalina) e all'efedrina, l'alcaloide principale di *Ephedra sinica*. Dal punto di vista chimico, ci sono due differenze tra la sinefrina e l'efedrina: nella prima, infatti, uno degli atomi

di carbonio che compongono l'anello benzenico è idrossilato, mentre un gruppo metilico della catena laterale è sostituito con un idrogeno.

La sinefrina sembrerebbe essere presente in quantità lievemente maggiori nel frutto essiccato immaturo di *Citrus aurantium* rispetto al frutto essiccato portato a completa maturazione (0,26% vs 0,22%). In ogni caso, il frutto fresco contiene quantità inferiori di principio attivo (*d,l*-sinefrina) rispetto al frutto essiccato (0,02% vs 0,3%) mentre l'estratto secco *Citrus aurantium* contiene percentuali di *d,l*-sinefrina piuttosto elevate (3%).

USO STORICO

Storicamente il *Citrus aurantium* è stato poco utilizzato in ambito alimentare a causa del forte sapore acre dei suoi frutti. Tuttavia, i frutti maturi vengono consumati in Iran mentre in Messico i frutti freschi vengono talvolta mangiati conditi con sale e chili. La buccia fresca del frutto è spesso utilizzata nella preparazione di marmellate, la buccia essiccata invece è utilizzata per aromatizzare alcune birre (come la belga Orange Muscat) e liquori (Curaçao, Cointreau etc.). I fiori vengono utilizzati per la preparazione di tè mentre l'olio essenziale estratto dagli stessi fiori viene utilizzato nella preparazione di profumi.

L'utilizzo più frequente e storicamente più importante della pianta è tuttavia quello che la vede coinvolta nell'ambito della medicina tradizionale. La medicina erboristica asiatica riconosce le proprietà adiuvanti del frutto immaturo essiccato (Zhi-schi in cinese, Kijitsu in giapponese) nel trattamento dei problemi del tratto digerente. Anche la medicina tradizionale occidentale utilizza il *Citrus aurantium* per stimolare l'appetito e la secrezione gastrica.

USO ATTUALE

All'utilizzo storico del *Citrus aurantium* in ambito culinario o medico si è aggiunto l'uso della pianta negli integratori alimentari al fine di promuovere la riduzione del peso corporeo.

Gli integratori alimentari utilizzati per perdere peso contengono mediamente 100-200 mg di estratto di arancia amara (*Citrus aurantium*), che forniscono 10-40 mg di sinefrina per dose. Un estratto puro può contenere sino al 95% di sinefrina. Gli estratti utilizzati nella maggior parte degli integratori alimentari oggi utilizzati per perdere peso contengono una quantità di sinefrina maggiore rispetto a quella degli estratti del frutto secco o della buccia utilizzati nell'ambito della medicina tradizionale.

Citrus aurantium

LEGISLAZIONE

In Italia la Circolare n. 3 del 18 luglio 2002, pubblicata in Gazzetta Ufficiale n. 188 del 12/08/2002, riporta avvertenze specifiche "l'apporto giornaliero di sinefrina con le quantità d'uso indicate non deve superare i 30 mg", corrispondenti a circa 800 mg di *Citrus aurantium* con un titolo del 4% di tale sostanza (ci sono estratti che hanno un titolo del 10% e quindi se ne utilizza una quantità inferiore, come nel prodotto OBLESS).

AVVERTENZE

L'utilizzo di estratti che contengono sinefrina richiede di seguire alcune avvertenze quali: "non superare la dose giornaliera consigliata, in presenza di cardiovasculopatie e/o ipertensione, prima di assumere il prodotto, consultare il medico, si sconsiglia l'uso in gravidanza, durante l'allattamento e al di sotto dei 12 anni".

PROPRIETÀ FARMACO-TOSSICOLOGICHE

I principali componenti presenti negli estratti di *Citrus aurantium* sono la p-sinefrina e la p-octopamina, due sostanze prodotte anche nei vertebrati. La sinefrina è un simpaticomimetico, agonista dei recettori α -1 adrenergici. È in grado di stimolare il sistema nervoso simpatico dando luogo alla caratteristica risposta del "combatti o fuggi" (fight or flight).

Sia la sinefrina che l'octopamina endogene, sembrano essere coinvolte nella fisiopatologia dell'emigrania.

A livello periferico la sinefrina, attraverso la stimolazione dei recettori α -1 adrenergici, produce vasocostrizione ed incremento della pressione sanguigna.

Negli Stati Uniti il composto viene utilizzato come decongestionante nasale e come vasocostrittore mentre in Europa si usa per il trattamento dell'asma e dell'ipotensione. Test clinici hanno dimostrato che la somministrazione endovenosa di sinefrina alla velocità di 4 mg/min in volontari sani, incrementa la pressione sistolica e la pressione arteriosa media, diminuisce la resistenza vascolare periferica ma non influenza la pressione diastolica e la frequenza cardiaca.

Gli estratti di arancio amaro e la sinefrina rientrano nella composizione di numerose preparazioni dimagranti. Tale uso viene giustificato dall'effetto agonista che la sinefrina esercita sui recettori β -3 adrenergici, la

stimolazione dei quali potrebbe essere correlata ad un'attività lipolitica.

Gli effetti farmacologici della sinefrina sono strettamente correlati alla dose, alla forma isomerica ed alla via di somministrazione.

Una volta assorbita a livello sistemico l'emivita della molecola è di circa 2 ore e la sua eliminazione avviene soprattutto attraverso le urine; una parte della sostanza viene eliminata in forma imm modificata, la restante parte viene trasformata in acido p-idrossimandelico, il principale metabolita eliminato con le urine.

L'octopamina è il secondo componente più importante del *Citrus aurantium*. È considerata, tra gli analoghi delle catecolamine, la sostanza con maggiore affinità per i recettori β -3 adrenergici. L'octopamina in vitro stimola la lipolisi ed il consumo di ossigeno negli adipociti di ratto e di cane mentre è molto meno attiva sulle cellule umane.

Si pensa che l'octopamina, naturalmente presente in modeste concentrazioni nel sistema nervoso centrale dei vertebrati, possa essere un sottoprodotto metabolico delle catecolamine. Nel ratto, m- e p-octopamina sono presenti in eguale concentrazione nel cuore, nel fegato e nella milza. Nei reni, nell'intestino, nella vescica e nei polmoni la m-octopamina è invece più abbondante rispetto alla p-octopamina.

I principali metaboliti urinari dell'octopamina sono l'acido o-idrossimandelico, l'acido p-idrossimandelico e l'acido midrossimandelico.

EFFETTI AVVERSI

Negli Stati Uniti, a causa dell'effetto vasocostrittore esercitato dalla sinefrina, l'FDA (l'Agenzia regolatoria americana per gli Alimenti e i Medicinali) ha stabilito che negli spray usati come decongestionanti nasali venga apposta l'avvertenza: "Utilizzare il prodotto alle dosi previste e per non più di tre giorni". Gli effetti avversi che sono stati associati all'uso di tali preparazioni sono tachicardia, aumento della pressione sanguigna, insonnia, nervosismo, tremori, cefalea e difficoltà nella minzione. L'autorità regolatoria FDA consiglia nel caso si sia affetti da disturbi cardiaci, ipertensione e/o problemi urinari di consultare un medico prima di assumere decongestionanti nasali contenenti *sinefrina*. Viene anche sconsigliata l'associazione di decongestionanti nasali con altri farmaci dotati degli stessi effetti secondari al fine di evitare l'insorgenza di complicanze pericolose.

Citrus aurantium

I prodotti dimagranti a base di *Citrus aurantium* o di sinefrina possono provocare effetti avversi cardiovascolari gravi, caratterizzati da tachicardia, arresto cardiaco, fibrillazione e collasso.

Gli effetti avversi sono però da correlare al quantitativo di sostanza assunta e ad associazioni con altre sostanze. Il Ministero della Salute Italiano pone infatti per la sinefrina come limite massimo di dosaggio giornaliero di 30 mg/die, dosaggio ritenuto sicuro.

L'associazione tra sinefrina e inibitori delle MAO (mono ammino ossidasi) può causare l'insorgenza di una grave ipertensione, pertanto è sconsigliata.

Infine, associando la sinefrina a fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina o pseudoefedrina si può verificare un incremento degli effetti simpaticomimetici indotti da tali farmaci.

BIBLIOGRAFIA

La maggior parte dei testi sono stati presi dal compendio "SmartDrugs" Dipartimento del Farmaco - Osservatorio Fumo Alcol e Droga - Istituto Superiore di Sanità - Roma
http://www.dronet.org/sostanze/sos_pdf/Smart_Drugs_ISS.pdf

1. Bent S, Padula A, Neuhaus J. Safety and efficacy of citrus aurantium for weight loss. Am J cardiol. 2004;94:1359-1361
2. Bruneton J. *Pharmacognosie et phytochimie plantes medicinales*. Ed. Lavoisier, Paris, 1993.
3. Bruneton J. *Pharmacognosie, technique et documentation*. Ed. Lavuasier, Paris 1993 3a ed. 1999.
4. Campanini E. *Dizionario di fitoterapia e piante medicinali*. Ed. Tecniche Nuove.
5. Firenzuoli F. *interazioni tra erbe alimenti e farmaci*. Ed. Tecniche Nuove.
6. FOUGH-BERMAN A, MYERS A. *Citrus aurantium*, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. Exp Biol Med. 2004; 229: 698-704.
7. Hou YC, Hsiu SL, Tsao CW et al: Acute intoxication of cyclosporin caused by coadministration of decoctions of the fruits of *Citrus aurantium* and the Pericarps of *Citrus grandis*. Planta Med