



Aglione

Allium sativum L.

Nome botanico

Allium sativum L. (Liliaceae)

Parti usate

Bulbilli.

Componenti principali

Composti solforati quali allicina, ajoeni, vinilditiine, tiosulfinati, diallilsolfuri.

Attività farmacologica

Attività ipolipidemizzante e antiaterogena
Attività antiaggregante piastrinica e antitrombotica.
Attività antiipertensiva. Attività antiossidante. Azione antibatterica e antimicotica.

Impiego clinico

Ipercolesterolemia ed ipertrigliceridemia. Ipertensione. Prevenzione della malattia aterosclerotica e delle sue complicanze tromboemboliche.

Controindicazioni

Nessuna controindicazione nota.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Si raccomanda prudenza nello stato pre-operatorio. Usare con cautela nei soggetti affetti da ulcera peptica o gastrite. Non vi sono particolari obiezioni all'uso nelle donne in gravidanza e allattamento, poiché né la lunga consuetudine dell'uso alimentare né alcuna altra circostanza di rilievo motivano qualsivoglia sospetto. La droga può tuttavia modificare il sapore del latte.

Interazioni

L'Aglione può potenziare l'azione dei farmaci anticoagulanti orali e antiaggreganti piastrinici. È altresì da evitare la somministrazione concomitante con alcuni farmaci antiretrovirali, che può portare ad una riduzione d'effetto terapeutico.

Effetti indesiderati

In soggetti sensibili, i preparati a base di Aglione possono provocare irritazione gastrointestinale. Più raramente sono state osservate reazioni allergiche. Anche se non può essere classificato come effetto avverso, l'odorizzazione dell'alito è stato l'effetto più comunemente riscontrato.

Interazioni

L'Aglione può potenziare l'azione dei farmaci anticoagulanti orali e antiaggreganti piastrinici. È altresì da evitare la somministrazione concomitante con alcuni farmaci antiretrovirali, che può portare ad una riduzione d'effetto terapeutico.

Note bibliografiche

Composizione

I composti caratteristici del bulbo d'Aglio sono rappresentati da una complessa serie di sostanze solforate. Nel bulbo integro i composti solforati sono rappresentati principalmente dall'alliina (85%) e, in misura minore, dalla isoalliina (5%) e dalla metiina (10%), completamente inodori. Quando il tessuto vegetale del bulbo viene spezzettato, contuso o altrimenti processato, dai succhi vacuolari viene rilasciato l'enzima alliinasi (alliina liasi) che rapidamente trasforma i tre composti nei rispettivi acidi sulfenici, responsabili del caratteristico odore dell'Aglio¹. Il contatto tra alliina e alliinasi porta alla formazione per idrolisi di intermedi reattivi (acidi sulfenici, come l'acido allilsulfenico), che si autocondensano velocemente a formare decine di tiosulfinati (THS) diversi, quali l'alicina (70%), l'allilmetano (THS) (12%), il trans-1-propenil-2-propene THS (6%), il metil-2-propene THS (6%), il metilmetano THS (2%), l'allil trans-1-propene THS (2%), ed altri composti presenti in percentuali minori. Si formano poi dall'alicina una serie di vinilditiine e di diallil di- e trisolfuri, quali il diallilsolfuro (DAS), il diallildisolfuro (DADS), il dialliltrisolfuro, l'alliltrimetilsolfuro e ajoeni (6Z-ajoeni e 6E-ajoeni)², composti dotati di peculiari attività biologiche. Sono infine presenti nell'Aglio una serie di composti solforati solubili in acqua, inodori e stabili, derivati dell'amminoacido cisteina: S-allilcisteina (0.2%), S-allilmercaptocisteina, Smetilcisteina, γ -glutamilsulfocisteina. La droga medicinale deve contenere non meno dello 0,45 per cento di alicina, calcolata con riferimento alla droga secca³.

¹ "S-Alk(en)yl cysteine sulfoxides are odourless, non-protein sulfur amino acids typically found in members of the family Alliaceae and are the precursors to the lachrymatory and flavour compounds found in the agronomically important genus *Allium*. (...). **During tissue damage, S-alk(en)yl cysteine sulfoxides are converted to their respective thiosulfonates or propanethial-S-oxide by the action of the enzyme alliinase (EC 4.4.1.4). Depending on the *Allium* species, and under differing conditions, thiosulfonates can decompose to form additional sulfur constituents including diallyl, methyl allyl, and diethyl mono-, di-, tri-, tetra-, penta-, and hexasulfides, the vinyl dithiols and (E)- and (Z)-ajoene.** Recent reports have shown onion and garlic extracts, along with several principal sulfur constituents, can induce phase II detoxification enzymes like glutathione-S-transferases (EC 2.5.1.18) and quinone reductase (QR) NAD(P)H: (quinine acceptor) oxidoreductase (EC 1.6.99.2) in mammalian tissues, as well as also influencing cell cycle arrest and apoptosis in numerous in vitro cancer cell models. Moreover, studies are also beginning to highlight a role of *Allium*-derived sulfur compounds in cardiovascular protection." (*Rose P, Whiteman M, Moore PK, Zhu YZ. Bioactive S-alk(en)yl cysteine sulfoxide metabolites in the genus Allium: the chemistry of potential therapeutic agents. Nat Prod Rep. 2005 Jun;22(3):351-68.*)

² *Lawson LD. The composition and chemistry of garlic cloves and processed garlic. In: Garlic: The Science and Therapeutic Application of Allium sativum L and related species. Koch HP, Lawson LD (eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, pag. 37-107.*

³ *Garlic Powder - Allii sativi bulbi pulvis. European Pharmacopoeia. Council of Europe.*

Farmacocinetica

La farmacocinetica dopo somministrazione orale è stata studiata per alcuni dei principi attivi dell'*Allium sativum*, quali allicina⁴, S-allilcisteina⁵ e vinilditiine⁶. Si tratta generalmente di composti ben assorbiti dalla mucosa intestinale, con una biodisponibilità sistemica elevata ed un volume di distribuzione relativamente ampio, che consente di raggiungere concentrazioni di principio attivo farmacologicamente attive anche nei tessuti periferici. L'allicina ha un rapido assorbimento, raggiungendo valori dosabili già dopo 10 minuti dalla somministrazione per os, con picco dopo circa 60 minuti e con eliminazione dal plasma in circa 6 ore.

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche ed i più noti impieghi clinici descritti per l'*Allium sativum* sono:

Attività ipolipemizzante ed antiaterogena. I benefici dell'*Allium sativum* nella riduzione del rischio cardiovascolare sono stati oggetto di numerosi studi condotti nel corso degli ultimi vent'anni e riassunti in diverse metanalisi e rassegne bibliografiche, le quali hanno esaminato in maniera critica il potenziale della pianta nei diversi settori terapeutici^{7,8}. In particolare, i dati clinici sull'efficacia ipocolesterolemizzante dell'*Allium sativum* sembrano essere di entità relativamente modesta⁹; molto

⁴ Egen-Schwind C, Eckard R, Kemper FH. Stoffwechsel von Allicin in der isoliert perfundierten Rattenleber. Hoher First-pass-Effekt von Allicin nachgewiesen. *Med Welt* 1991; 42(Suppl 7a): 49.

⁵ "The pharmacokinetic behavior of S-allylcysteine (SAC), one of the biologically active transformation products from garlic, was investigated after oral administration... **SAC was rapidly and easily absorbed in the gastrointestinal tract and distributed mainly in plasma, liver, and kidney.** The bioavailability was 98.2, 103.0, and 87.2% in rats, mice, and dogs, respectively. SAC was mainly excreted into urine in the N-acetyl form in rats, however, mice excreted both SAC and the N-acetyl form. The half-life of SAC was longer in dogs than in rats and mice." (Nagae S, Ushijima M, Hatono S, Imai J, Kasuga S, Matsuura H, Itakura Y, Higashi Y. *Pharmacokinetics of the garlic compound S-allylcysteine*. *Planta Med* 1994; 60: 214-7).

⁶ "The pharmacokinetic behaviour of vinylidithiins, the main constituents of oily preparations of garlic (*Allium sativum* L.), was investigated after oral administration... In serum, kidney, and fat tissue, both vinylidithiins could be detected by GC-MS over a period of 24 h." (Egen-Schwind C, Eckard R, Jekat FW, Winterhoff H. *Pharmacokinetics of vinylidithiins, transformation products of allicin*. *Planta Med* 1992; 58: 8-13).

⁷ "Garlic has long been used medicinally, most recently for its cardiovascular, antineoplastic, and antimicrobial properties. Sulfur compounds, including alliin, appear to be the active components in the root bulb of the garlic plant. **Studies show significant but modest lipid-lowering effects and antiplatelet activity. Significant blood pressure reduction is not consistently noted. There is some evidence for antineoplastic activity and insufficient evidence for clinical antimicrobial activity. Side effects generally are mild and uncommon.** Garlic appears to have no effect on drug metabolism, but **patients taking anticoagulants should be cautious.** It seems prudent to stop taking high dosages of garlic seven to 10 days before surgery because garlic can prolong bleeding time." (Tattelman E. *Health effects of garlic*. *Am Fam Physician*. 2005 Jul 1;72(1):103-6).

⁸ Aviello G, Abenavoli L, Borrelli F, Capasso R, Izzo AA, Lembo F, Romano B, Capasso F. Garlic: empiricism or science? *Nat Prod Commun*. 2009 Dec; 4(12): 1785-96.

⁹ "To investigate the effect of garlic on total cholesterol level in persons with elevated levels by conducting a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials, systematic literature searches were conducted on the MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, Cochrane Library, AMED, and CISCOSM databases. (...) **In the 13 trials included in the meta-analysis, garlic reduced total cholesterol level from baseline significantly more than placebo (P < 0.01);** the weighted mean difference was -0.41 mmol/L (95% CI, -0.66 to -0.15 mmol/L) (-15.7 mg/dL [CI, -25.6 to -5.7 mg/dL]). Six diet-controlled trials with the highest scores for

più interessanti appaiono invece le evidenze relative all'impiego della droga nella prevenzione della malattia aterosclerotica e delle sue complicanze¹⁰.

È noto da tempo che un supplemento dietetico di Aglio riduce l'iperlipemia e rallenta lo sviluppo delle placche aterosclerotiche indotte sperimentalmente nell'animale con una dieta aterogena^{11,12}. Sempre nel ratto sono stati osservati un ridotto accumulo di colesterolo nella parete arteriosa ed una ridotta formazione di placche aterosclerotiche in seguito all'assunzione continuativa della droga¹³, e tali effetti sono stati in seguito confermati anche clinicamente¹⁴.

L'Aglio, soprattutto in seguito ad un uso protratto e continuativo, sembra essere un efficace supporto nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, anche alla luce di una presunta correlazione fra l'uso abbondante di Aglio nella dieta mediterranea e la ridotta incidenza di ipercolesterolemia e cardiopatia ischemica osservata nei Paesi del Sud-Europa. Proprio allo scopo di verificare se l'Aglio normalmente impiegato nei cibi mantiene gli effetti medicinali riscontrati per la droga, uno studio ha indagato l'effetto sul metabolismo lipidico di quattro estratti di Aglio (droga in polvere, Aglio bollito per 20 minuti, estratto acquoso ed estratto acquoso di Aglio bollito). Questi estratti erano

methodologic quality revealed a nonsignificant difference between garlic and placebo groups; the weighted mean difference was -0.11 mmol/L (CI, -0.30 to 0.08 mmol/L) (-4.3 mg/dL [CI, -11.7 to 3.1 mg/dL]). Conclusions: **The available data suggest that garlic is superior to placebo in reducing total cholesterol levels. However, the size of the effect is modest, and the robustness of the effect is debatable.**" (Stevinson C, Pittler MH, Ernst E. *Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Intern Med. 2000 Sep 19;133(6):420-9*).

¹⁰ ESCOP Monographs. *Allii sativi bulbus. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd edition, Thieme, 2003.*

¹¹ Heinle H, Betz E. *Effects of dietary garlic supplementation in a rat model of atherosclerosis. Arzneimittelforschung 1994; 44: 614-7.*

¹² "Feeding of cholesterol-rich diet to male rabbits increases collagen biosynthesis and accumulation in aorta, liver, kidney, heart and lungs. However, when **garlic supplemented atherogenic diet was fed to the animals, the above effects were partially suppressed particularly in the aorta.** Cholesterol content of plasma, aorta and liver, which was tremendously increased on atherogenic diet, was suppressed when garlic was included in this diet. It is suggested that **garlic possibly reduced the accumulation of collagen through more mobilisation of lipids and/or decreased biosynthesis and maturation of collagen.** Histopathological studies also supported this view." (Mirhadi SA, Singh S, Gupta PP. *Effect of garlic supplementation to atherogenic diet on collagen biosynthesis in various tissues of rabbits. Indian Heart J 1990; 42: 99-104*).

¹³ "Sand rats fed a hypercholesterolaemic diet... The effects of a nutritional supplement rich in essential fatty acids and garlic extract (Arterodiet) on the appearance and evolution of the lesions were studied. **Treatment with this nutritional supplement significantly decreased circulating triglycerides and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol levels... Intra-arterial cholesterol levels** were also decreased by the treatment which resulted in a **normalisation of the atherosclerotic lesions in these animals.**" (Marquie G, Menouar T, Pieraggi MT, Dousset N, Bennani N. *Prevention of preatheromatous lesions in sand rats by treatment with a nutritional supplement. Arzneimittelforschung 1996; 46: 610-4*).

¹⁴ "In a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, the plaque volumes in both carotid and femoral arteries of 152 probationers were determined by B-mode ultrasound. **Continuous intake of high-dose garlic powder dragees reduced significantly the increase in arteriosclerotic plaque volume by 5-18% or even effected a slight regression within the observational period of 48 months.** Also the age-dependent representation of the plaque volume shows an increase between 50 and 80 years that is diminished under garlic treatment by 6-13% related to 4 years. It seems even more important that **with garlic application the plaque volume in the whole collective remained practically constant within the age-span of 50-80 years. These results substantiated that not only a preventive but possibly also a curative role in arteriosclerosis therapy (plaque regression) may be ascribed to garlic remedies.**" (Koscielny J, Klüssendorf D, Latza R, Schmitt R, Radtke H, Siegel G, Kiesewetter H. *The antiatherosclerotic effect of Allium sativum. Atherosclerosis. 1999 May;144(1):237-49*).

somministrati alla dose di 25 mg/kg/die per 30 giorni a ratti tenuti a dieta iperlipidica, monitorando il loro assetto lipidico pre- e post-trattamento. Si è notato che tutti gli estratti in oggetto riducevano il colesterolo totale e quello LDL in modo significativo ($p < 0,05$), producendo un aumento altrettanto significativo della capacità antiossidante plasmatica totale. Lo studio indica che anche l'Aglio bollito per 20 minuti possiede un'azione analoga a quella dell'Aglio non bollito, per cui anche l'Aglio usato nei cibi cotti sembra conservare le sue proprietà benefiche¹⁵.

L'effetto ipolipemizzante dell'estratto totale di Aglio e quello di allicina, ajoene, metilajoene e vinilditiine presi isolatamente non differiscono in modo significativo, e ciò sta a significare che il miglior effetto sul quadro lipidico si ha somministrando l'estratto totale della droga titolato in allicina o in alliina. La somministrazione di un spicchio d'Aglio al giorno per 26 settimane nel volontario sano sembra ridurre i valori di colesterolo di circa il 20%: negli stessi soggetti è stata osservata anche una riduzione di oltre l'80% delle concentrazioni plasmatiche di trombociti B2 (TxB2), uno dei principali responsabili dell'aggregazione piastrinica e della formazione di occlusioni vascolari trombotiche¹⁶. In una sperimentazione clinica in doppio cieco in 115 soggetti con ipercolesterolemia familiare e valori di colesterolo totale compresi fra 232 e 329 mg/dl, è stata osservata una riduzione media di 25-30 mg/dl a seguito di una breve trattamento con 300 mg x 3 di Aglio¹⁷. Una metanalisi condotta su 13 sperimentazioni cliniche comprendenti 952 pazienti con ipercolesterolemia, ha confermato una riduzione media del colesterolo di 30-35 mg/dl, pari ad un -12% circa rispetto ai

¹⁵ "The bioactivity of raw and boiled garlic (*Allium sativum* L.), comprising contributions from polyphenols, was determined by cupric-reducing antioxidant capacity and trolox equivalent antioxidant capacity assays. **Boiling garlic at 100°C for 20 minutes preserves its bioactivity and makes it comparable with the raw sample.** Wistar male rats were randomly divided into 10 diet groups with garlic supplementation. The control group was fed basal diet that included wheat starch, casein, soybean oil, cellulose, mineral, and vitamin mixtures. To the basal diet of the other groups, 25 mg of lyophilized garlic equivalent to 500 mg raw garlic/kg body weight (raw) was added. The same quantity of boiled garlic for 20, 40, and 60 minutes (Gar20, Gar40, and Gar60 groups), 1% of cholesterol (Chol) and 25 mg of lyophilized raw garlic (Chol/Raw), 1% of Chol, and the same quantity of boiled garlic for Chol/Gar20, Chol/Gar40, and Chol/Gar60 groups were added, respectively. After the trial in rats of Chol/Raw and Chol/Gar20 diet groups, the added garlic significantly hindered the rise in plasma lipids. A significant increase ($P < 0.05$) in plasma antioxidant activity was registered in Raw and Gar20 diet groups. In conclusion, **raw and boiled garlic at 100°C for 20 minutes improved the plasma lipid levels in rats fed cholesterol-containing diets and increased the plasma antioxidant activity in groups of rats fed cholesterol-free diets.**" (Gorinstein S. et al. *Supplementation of garlic lowers lipids and increases antioxidant capacity in plasma of rats Nutrition Research 2006 (26) 362–368*).

¹⁶ "The effect of the consumption of a fresh clove of garlic on platelet thromboxane production was examined. A group of male volunteers in the age range 40-50 years participated in the study. Each volunteer consumed one clove (approximately 3 g) of fresh garlic daily for a period of 16 weeks. Each participant served as his own control... After 26 weeks of garlic consumption, **there was an approximately 20% reduction of serum cholesterol and about 80% reduction in serum thromboxane...** Thus, it appears that small amounts of fresh garlic consumed over a long period of time may be beneficial in the prevention of thrombosis." (Ali M, Thomson M. *Consumption of a garlic clove a day could be beneficial in preventing thrombosis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1995; 53: 211-2*).

¹⁷ "115 individuals with a repeat total cholesterol concentration of 6.0-8.5 mmol/l and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol of 3.5 mmol/l or above after six weeks of dietary advice [were treated with] dried garlic tablets (standardised to 1.3% allicin) at a dosage of 300 mg three times daily... **In a meta-analysis which included the results from this trial, garlic was associated with a mean reduction in total cholesterol of - 0.65 mmol/l** (95% confidence intervals: -0.53 to -0.76)." (Neil HA, Silagy CA, Lancaster T, Hodgeman J, Vos K, Moore JW, Jones L, Cahill J, Fowler GH. *Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia: a controlled trial and meta-analysis. JR Coll Physicians Lond 1996; 30: 329-34*).

valori iniziali; negli stessi studi è stata osservata anche una riduzione dei trigliceridi. È importante notare che l'effetto è risultato evidente dopo poche settimane di trattamento, e si è mantenuto stabile fino a 6 mesi dopo la sospensione del trattamento¹⁸.

Una sperimentazione policentrica condotta in doppio cieco da medici di famiglia in Germania, ha confermato una riduzione media del colesterolo totale e dei trigliceridi, rispettivamente, del 12% e del 17% a seguito di un trattamento con Aglio polvere 300 mg x 3/die per 30 giorni¹⁹, mentre una metanalisi condotta su 28 sperimentazioni cliniche controllate in doppio cieco, su un totale di oltre 1000 pazienti trattati con polvere di Aglio alla posologia di 300 mg x 3/die, ha ridotto la colesterolemia totale solo del 9%²⁰. Un recente RCT, in doppio cieco contro placebo, condotto su pazienti affetti da ipercolesterolemia (LDL 130-190 mg/dl) non ha invece mostrato alcun miglioramento significativo in seguito all'assunzione di 4 g al giorno di Aglio crudo o di estratti equivalenti²¹.

Uno studio clinico controllato ha anche valutato l'azione ipolipemizzante della polvere di Aglio in compresse a rilascio ritardato da 600 mg ciascuna versus placebo, somministrate alla dose di 2 al giorno per 3 mesi, in 42 soggetti di sesso maschile di età compresa tra 35 e 70 anni con ipercolesterolemia moderata. Si è visto che i pazienti del gruppo verum mostravano, al termine della sperimentazione, una riduzione del colesterolo totale del 7,6% (p<0,004) e del colesterolo LDL dell'11,8% (p<0,002), con un aumento del colesterolo HDL dell'11,5% (p<0,013). Lo studio indica che le compresse a rilascio prolungato migliorano significativamente l'assetto lipidico in pazienti con ipercolesterolemia moderata²².

¹⁸ "Garlic supplements may have an important role to play in the treatment of hypercholesterolaemia... Sixteen trials, with data from 952 subjects, were included in the analyses... The pooled mean difference in the absolute change (from baseline to final measurement in mmol/l) of total serum cholesterol, triglycerides, and highdensity lipoprotein (HDL)-cholesterol was compared between subjects treated with garlic therapy against those treated with placebo or other agents. **The mean difference in reduction of total cholesterol between garlic-treated subjects and those receiving placebo** (or avoiding garlic in their diet) was -0.77 mmol/l (95% CI: -0.65, -0.89 mmol/l). **These changes represent a 12% reduction with garlic therapy beyond the final levels achieved with placebo alone.** The reduction was evident after one month of therapy and persisted for at least six months.. Dried garlic powder preparations also significantly lowered serum triglyceride by 0.31 mmol/l compared to placebo (95% CI: -0.14, -0.49)." (*Silagy C, Neil A. Garlic as a lipid lowering agent-a meta-analysis. JR Coll Physicians Lond 1994; 28: 39- 45*).

¹⁹ "In a multicentric placebo-controlled randomised study the effect of standardized garlic-powder tablets (Kwai,Sapex) in the treatment of hyperlipidaemia was investigated.... **Standardized garlic tablets have been shown to be effective in the treatment of hyperlipidaemia by lowering total cholesterol values by an average of 12% and triglyceride values by an average of 17% ."** (*Mader FH. Study Group on Phytotherapy of the German Association of General Practitioners, Nittendorf. Treatment of hyperlipidaemia with garlic-powder tablets. Evidence from the German Association of General Practitioners' multicentric placebo-controlled double-blind study. Arzneimittelforschung 1990; 40: 1111-6*).

²⁰ "**Meta-analysis of the controlled trials of garlic to reduce hypercholesterolemia showed a significant reduction in total cholesterol levels.** The best available evidence suggests that garlic, in an amount approximating one half to one clove per day, decreased total serum cholesterol levels by about 9% in the groups of patients studied." (*Warshafsky S, Kamer RS, Sivak SL. Effect of garlic on total serum cholesterol. A meta-analysis. Ann Intern Med 1993; 119: 599-605*).

²¹ *Gardner CD et al. Effect of Raw Garlic vs Commercial Garlic Supplements on Plasma Lipid Concentrations in Adults With Moderate Hypercholesterolemia. A Randomized Clinical Trial. Arch Intern Med. 2007;167(4):346-353.*

²² *Sobenin IA et al. Lipid-lowering effects of time-released garlic powder tablets in double-blinded placebo-controlled randomized study. J Atheroscler Thromb. 2008; 15(6):334-8.*

Un altro studio ha invece indagato l'azione ipolipemizzante dell'Aglio in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 e dislipidemia. Sono stati arruolati 70 pazienti, che ricevevano 600 mg/die di estratto secco di Aglio titolato in allicina all'1,3% o un placebo per 12 settimane e un'adeguata dieta ipolipidica. Al termine dello studio i pazienti del gruppo Aglio mostravano un calo del colesterolo totale del 12,3% ($p < 0,001$), del colesterolo LDL del 17,9% ($p < 0,001$) e un aumento del colesterolo HDL dell'8,81% ($p < 0,05$) rispetto a quelli del gruppo placebo. Non sono stati osservati effetti apprezzabili sui trigliceridi. Lo studio indica che l'estratto secco di Aglio può rappresentare un utile supporto per ridurre il colesterolo in pazienti diabetici²³.

Il meccanismo di azione dell'Aglio nel ridurre l'ipercolesterolemia sembra risiedere in una inibizione della sintesi del colesterolo per inibizione della HMG-CoA reduttasi e della lanosterolo-14-demetilasi. Studi in vitro in cellule epatiche hanno in effetti dimostrato che l'Aglio riduce la sintesi di colesterolo, inibendo la idrossimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi, con un meccanismo di azione simile a quello delle statine²⁴. L'effetto potrebbe essere legato ad un diallilsolfuro che inibisce in maniera concentrazione-dipendente la HMG-CoA reduttasi²⁵, e fa pensare che l'efficacia dell'Aglio possa essere potenziata dalla contemporanea somministrazione di sostanze in grado di sequestrare i sali biliari nell'intestino (p.e. il Guggul, ovvero la resina di *Commiphora mukul*)²⁶. Un'altra ipotesi è che uno o più componenti dell'Aglio possano inibire l'assorbimento dei lipidi. In effetti, l'Aglio previene l'iperlipemia sperimentale

²³ "...The purpose of present study was to evaluate the effects of garlic on one of the major cardiovascular risk factors i.e. dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Method*: This 12 week randomized, single-blind, placebo controlled study was conducted on Type 2 diabetic patients with newly diagnosed dyslipidemia (n=70). Patients were selected from Diabetic OPD of Jinnah Post Graduate Medical Centre, Karachi and were divided into two groups (...) *Results*: After 12 weeks the garlic treated group (n = 33) had a significant reduction in total cholesterol (-28 mg/dl, -12.03 % $P = < 0.001$), LDL - C (-30 mg/dl, -17.99 % $P = < 0.001$) while the placebo treated group (n=32) had a non significant decrease in total cholesterol (-2 mg/dl, -0.9 % $p = ns$) and LDL-C (-3 mg/dl, -1.6 % $p = ns$). HDL cholesterol was significantly increased in patients treated with garlic (3.35 mg/dl, 8.81% $P = < 0.05$) compared with placebo group (0.62, 1.6 % $P = n.s$) but there was no significant difference in triglyceride was observed between two groups. *Conclusion*: **This study suggests possible small short term benefits of garlic on dyslipidemia in type 2 diabetic patients. Garlic significantly reduced serum total cholesterol and LDL cholesterol and moderately raised HDL cholesterol as compared to placebo.** Controlled Clinical Trials of longer duration are needed to assess the long term benefit of garlic on vascular and circulatory disease processes." (Ashraf R. et al. *Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. J Ayub Med Coll Abbottabad*.2005; 17(3):60-4).

²⁴ "Exposure of primary rat hepatocytes and human HepG2 cells to water-soluble garlic extracts resulted in the **concentration-dependent inhibition of cholesterol biosynthesis at several different enzymatic steps... This inhibition was exerted at the level of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase (HMG-CoA reductase)** as indicated by direct enzymatic measurements and the absence of inhibition if [¹⁴C]mevalonate was used as a precursor. At high concentrations (above 0.5 mg/mL), inhibition of cholesterol biosynthesis was not only seen at an early step where it increased considerably with dose, but also at later steps resulting in the accumulation of the precursors lanosterol and 7-dehydrocholesterol (...)." (Gebhardt R. *Physiologisch-Chemisches Institut, University of Tübingen, Germany. Multiple inhibitory effects of garlic extracts on cholesterol biosynthesis in hepatocytes. Lipids* 1993; 28: 613-9).

²⁵ Kumar RV, Banerji A, Kurup CK, Ramasarma T. The nature of inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by garlic-derived diallyl disulfide. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1078: 219-25.

²⁶ Lata S, Saxena KK, Bhasin V, Saxena RS, Kumar A, Srivastava VK. Beneficial effects of *Allium sativum*, *Allium cepa* and *Commiphora mukul* on experimental hyperlipidemia and atherosclerosis - a comparative evaluation. *J Postgrad Med* 1991; 37: 132-5.

postprandiale indotta con la somministrazione di 100 g di burro²⁷, e l'ajoene ha dimostrato di inibire la lipasi pancreatica e la digestione dei trigliceridi dietetici²⁸; la moderata azione coleretica esercitata dalla droga, infine, porta ad una maggior perdita di colesterolo con le feci. Ancora, l'allicina inibisce l'acetil-CoA-sintetasi, enzima essenziale nella biosintesi delle molecole lipidiche, e questo potrebbe spiegare una parte dell'effetto ipotrigliceridemizzante dell'Aglio²⁹. L'azione sull'acetil-CoA-sintetasi si esercita soprattutto a livello epatico, come dimostrato in esperimenti su volatili, nel cui fegato la droga inibisce la sintesi di colesterolo e di acidi grassi. L'inibizione dell'enzima è reversibile ed è legata alla presenza di un gruppo tiosulfonico. L'allicina è stata anche isolata e utilizzata da sola come farmaco ipolipemizzante nell'animale alla posologia di 3 mg/kg³⁰.

Va detto, tuttavia, che le più recenti metanalisi condotte sulla droga non hanno dimostrato un effetto così evidente sul colesterolo^{31,32}; diverse critiche, in effetti, vengono mosse soprattutto ad alcuni lavori pubblicati prima del 1994, principalmente riguardo alla scarsa qualità metodologica (eterogeneità delle preparazioni utilizzate, selezione dei partecipanti, durata del follow up, ecc.)³³, lasciando di fatto ancora aperto il dibattito scientifico sull'entità dell'azione ipocolesterolemizzante dei preparati di Aglio. Mediamente, tuttavia, l'analisi dei trials clinici controllati che dimostrano una certa efficacia dell'Aglio nel ridurre la colesterolemia indicano una riduzione media del colesterolo totale oscillante intorno al 12-15%.

Una metanalisi condotta nel Luglio 2003 ha valutato l'Aglio come agente ipolipemizzante, includendo nella valutazione esclusivamente gli studi clinici coerenti con il Boyack and Lookinland Methodological Quality Index (MQI). Sono quindi stati selezionati 10 studi clinici, in 6 dei quali l'Aglio si è rivelato superiore al placebo nel ridurre la lipemia. Il calo medio del colesterolo totale era del 9,9%, del colesterolo LDL dell'11,4% e dei trigliceridi del 9,9%. Negli altri 4 lavori l'Aglio non è risultato essere statisticamente superiore al placebo. Gli autori concludono che, sulla base dei

²⁷ Rotzsch W, Richter V, Rassoul F, Walper A. Postprandial lipemia under treatment with *Allium sativum*. Controlled double-blind study of subjects with reduced HDL2-cholesterol. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 1223-7.

²⁸ Gargouri Y, Moreau H, Jain MK, de Haas GH, Verger R. Ajoene prevents fat digestion by human gastric lipase in vitro. *Biochim Biophys Acta* 1989; 1006: 137-9.

²⁹ Focke M, Feld A, Lichtenthaler K. Allicin, a naturally occurring antibiotic from garlic, specifically inhibits acetyl-CoA synthetase. *FEBS Lett* 1990; 261: 106-8.

³⁰ "Our results indicate that allicin has a beneficial effect on the serum lipid profile in hyperlipidemic rabbits, and should be further tested clinically." (Eilat S, Oestraicher Y, Rabinkov A, Ohad D, Mirelman D, Battler A, Eldar M, Vered Z. Alteration of lipid profile in hyperlipidemic rabbits by allicin, an active constituent of garlic. *Coron Artery Dis* 1995; 6: 985-90).

³¹ Gardner CD, Chatterjee LM, Carlson JJ. The effect of a garlic preparation on plasma lipid levels in moderately hypercholesterolemic adults. *Atherosclerosis* 2001; 154: 213-220.

³² Gardner CD, Lawson LD, Block E, Chatterjee LM, Kiazand A, Balise RR, Kraemer HC. Effect of Raw Garlic vs Commercial Garlic Supplements on Plasma Lipid Concentrations in Adults With Moderate Hypercholesterolemia. A Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med*. 2007;167(4):346-353.

³³ Rahman K, Lowe GM. Garlic and cardiovascular disease: a critical review. *J Nutr* 2006; 136 (3 Suppl): 736S-740S.

dati esaminati, va usata prudenza nell'indicare l'Aglio per il trattamento dell'ipercolesterolemia moderata³⁴. Un'altra metanalisi più recente (Giugno 2009) ha valutato l'effetto dell'Aglio sull'assetto lipidico, includendo solo gli studi clinici controllati che valutavano l'effetto dell'Aglio paragonato a quello del placebo, in totale 29 studi. Si è visto che l'Aglio riduceva significativamente il colesterolo totale (-0.19; 95 % CI -0.33, -0.06 mmol/l) e i trigliceridi (-0.11; 95 % CI -0.19, -0.06 mmol/l), ma non aveva effetti apprezzabili sul colesterolo LDL e sul colesterolo HDL. Tali risultati indicano che l'Aglio riduce moderatamente il colesterolo totale e i trigliceridi, mentre sembra non avere effetti apprezzabili sul colesterolo LDL e sul colesterolo HDL³⁵.

Ma l'effetto sui lipidi è qualitativamente anche più importante se si tiene conto che l'Aglio previene l'ossidazione delle lipoproteine LDL, riducendone di molto il potenziale aterogeno; un risultato molto importante che non sempre è raggiunto con un trattamento farmacologico³⁶. In una sperimentazione clinica nel volontario sano è stato dimostrato che un trattamento con Aglio riduce l'ossidazione delle LDL del 34%, contribuendo così a ridurre anche il potenziale aterogeno pur in assenza di un effetto sul colesterolo totale³⁷. Uno studio clinico controllato ha valutato l'effetto dell'estratto secco di Aglio sulla capacità antiossidante totale e sulla lipemia in 17 volontari sani, che assumevano per os 1g/die di estratto di Aglio o un placebo per 1 mese. Si prelevava il sangue venoso dopo 15 e dopo 30 giorni 3 ore dopo l'assunzione dell'estratto di Aglio. Si è notato che già dopo 15 giorni vi era un significativo aumento della capacità antiossidante plasmatica, che era ancora maggiore dopo 30 giorni, mentre colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi non si scostavano significativamente dai valori di partenza. Lo studio indica che un estratto secco di Aglio migliora la capacità antiossidante plasmatica totale e che non ha effetti evidenti sull'assetto lipidico³⁸. Un

³⁴ Alder R, Lookinland S, Berry JA, Williams M. A systematic review of the effectiveness of garlic as an anti-hyperlipidemic agent. *J Am Acad Nurse Pract.* 2003 Mar;15(3):120-9.

³⁵ "...A systematic literature search of MEDLINE, CINAHL and the Cochrane Database from the earliest possible date through to November 2007 was conducted to identify randomised, placebo-controlled trials of garlic that reported effects on TC, TAG concentrations, LDL or HDL (...)." (Reinhart KM, Talati R, White CM, Coleman CI. *The impact of garlic on lipid parameters: a systematic review and meta-analysis.* *Nutr Res Rev.* 2009 Jun;22(1):39-48).

³⁶ "In this study, we determined the effects of aged garlic extract (AGE), four of its constituents, and a metabolite Cu(2+)-induced oxidative modification of LDL using an in vitro system. All these compounds were shown to inhibit oxidative modification of LDL." (Ide N, Nelson AB, Lau BH. *Aged garlic extract and its constituents inhibit Cu(2+)-induced oxidative modification of low density lipoprotein.* *Planta Med* 1997; 63: 263-4).

³⁷ "Interventions which make serum lipoproteins less susceptible to oxidation may be antiatherogenic... Ten healthy volunteers were given 600 mg/d of garlic powder (6 tablets of Kwai) for two weeks in a placebo-controlled, randomized, double-blind crossover trial. **We found that although serum lipid and lipoprotein levels were not lowered in this short time period, the ex vivo susceptibility of apolipoprotein B-containing lipoproteins to oxidation was significantly decreased (-34%).** Because garlic has been reported to beneficially affect serum lipid levels, platelet function, fibrinolysis and blood pressure, this additional effect of retarding lipoprotein oxidation may contribute to the potential antiatherosclerotic effect of garlic." (Phelps S, Harris WS. *Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility.* *Lipids* 1993; 28: 475-7).

³⁸ "...These data suggest that garlic, used as a dietary supplementation, **may be beneficial in increasing the antioxidant capacity of the body.**" (Koseoglu M, Isleten F, Atay A, Kaplan YC. *Effects of acute and subacute garlic supplement administration on serum total antioxidant capacity and lipid parameters in healthy volunteers.* *Phytother Res.* 2010; 24(3): 374-378.

altro studio ha valutato gli effetti dell'estratto secco di Aglio sui parametri di ossidazione plasmatici ed eritrocitari di 11 soggetti aterosclerotici, che ricevevano per os 1 mg/kg di estratto di Aglio per 6 mesi, con misurazione dei livelli di malondialdeide, xantina ossidasi, superossido dismutasi e glutatione perossidasi negli eritrociti e nel plasma. Si è visto che la droga causava una significativa riduzione dei livelli di malondialdeide, senza modificazioni evidenti nei livelli degli enzimi antiossidanti. Questi risultati indicano che l'ingestione dell'estratto di Aglio riduce lo stress ossidativo vascolare in pazienti aterosclerotici³⁹. Analoghi risultati sono stati ottenuti in 13 pazienti ultrasettantenni, nei quali la somministrazione della droga si è mostrata efficace nel contrastare l'incremento dei processi ossidativi legati all'avanzare dell'età⁴⁰.

Lo stress ossidativo riveste un ruolo molto importante sulla funzionalità endoteliale. È probabile, quindi, che la ridotta incidenza di cardiopatia ischemica osservata nelle popolazioni che fanno abituale uso di Aglio sia dovuta più all'azione preventiva dell'ossidazione delle LDL che ad una drastica riduzione del colesterolo totale.

La funzionalità endoteliale risulta compromessa nelle arterie aterosclerotiche, e questa disfunzione predispone alla vasocostrizione, al reclutamento delle cellule dell'infiammazione e alla trombosi. Il ripristino delle condizioni normali dell'endotelio riveste un'importanza fondamentale nella riduzione degli eventi clinici. Varie indagini, condotte tramite angiografia coronarica, dimostrano che interventi mirati sui lipidi - in particolare sulla riduzione dei livelli di colesterolo - ritardano la progressione delle lesioni aterosclerotiche e, in alcuni casi, portano alla loro regressione. Da alcuni interessanti studi, nei pazienti trattati con *Allium sativum* emerge una diminuzione generalizzata del rischio di formazione e progressione della placca aterosclerotica⁴¹, a fronte di una modesta regressione delle lesioni. Recenti studi in vitro dimostrano poi come i composti dell'estratto di Aglio siano in grado di modulare nei macrofagi l'espressione del recettore CD36, implicato nella fagocitosi delle LDL ossidate e nella

³⁹ **"Our results showed that ingestion of garlic extract leads to significantly lowered plasma and erythrocyte malondialdehyde (MDA) levels in the patients** even in the absence of changes in antioxidant enzyme activities. Our results also demonstrated the presence of oxidant stress in blood samples from patients with atherosclerosis, but **ingesting garlic extract prevented oxidation reactions by eliminating this oxidant stress. Thus, it is possible that reduced peroxidation processes may play a part in some of the beneficial effects of garlic in atherosclerotic diseases.**" (Durak I, Aytac B, Atmaca Y, Devrim E, Avci A, Erol C, Oral D. *Effects of garlic extract consumption on plasma and erythrocyte antioxidant parameters in atherosclerotic patients. Life Sci. 2004 Sep 3; 75(16):1959-66.*

⁴⁰ Durak I, Avci A, Atli T, Ergüder IB, Varli M, Devrim E, Aras S. *Effects of garlic consumption on plasma and erythrocyte antioxidant parameters in elderly subjects. Gerontology. 2008; 54(3):173-176.*

⁴¹ "In an in vitro biosensor model (PCT/EP 97/05212), the interplay between different lipoproteins in arteriosclerotic nanoplaque formation, as well as aqueous garlic extract (0.2-5.0 g/l from LI 111 powder) as a possible candidate drug against arterio/atherosclerosis were tested within the frame of a high throughput screening. Methods: The processes described below were studied by ellipsometric techniques quantifying the adsorbed amount (nanoplaque formation) and layer thickness (nanoplaque size). A thorough description of the experimental setup has been given previously. (...) Conclusions: **These experiments clearly proved that garlic extract strongly inhibits Ca²⁺ binding to HS-PG. In consequence, the formation of the ternary HS-PG/LDL/Ca²⁺ complex, initially responsible for the 'nanoplaque' composition and ultimately for the arteriosclerotic plaque generation, is decisively blunted.**" (Siegel G, Malmsten M, Pietzsch J, Schmidt A, Buddecke E, Michel F, Ploch M, Schneider W. *The effect of garlic on arteriosclerotic nanoplaque formation and size. Phytomedicine. 2004 Jan; 11(1):24-35.*

conseguente trasformazione in cellule schiumose. Tale meccanismo sembra supportare l'ipotesi di una vera e propria azione preventiva dell'Aglio sulla formazione delle placche aterosclerotiche⁴². Tutto ciò supporta l'attività protettiva della droga nei confronti delle patologie cardiocircolatorie. L'andamento della progressione delle lesioni coronariche e il rischio di eventi coronarici futuri sono correlati, e sebbene siano necessari anni per un miglioramento rilevabile delle lesioni, il calo degli eventi clinici avviene in tempi brevi (sei mesi - un anno). Molto interessante, infine, uno studio in aperto condotto su 101 volontari sani, per un periodo di almeno 2 anni, nel quale sono stati studiati gli effetti dell'assunzione giornaliera di 300-900 mg di polvere di Aglio standardizzata (1,3% alliina) sulle proprietà elastiche dell'aorta. Rispetto ai risultati di un gruppo di controllo non trattato, l'assunzione di Aglio ha attenuato l'aumento, età dipendente, della rigidità aortica: si sono osservate differenze significative nella velocità dell'onda di polso (8,3 vs. 9,8 m/s, $p < 0,0001$) e nella resistenza vascolare elastica a pressione standardizzata (0,63 vs. 0,9 $m^2/s^2 \times mmHg$, $p < 0,0001$); la correlazione con l'età ha presentato una differenza statisticamente significativa ($p < 0,0001$) per quanto riguarda la velocità dell'onda di polso (gruppo che ha assunto Aglio, $r = 0,44$; controllo, $r = 0,52$) e per la pressione sanguigna sistolica (gruppo che ha assunto Aglio, $r = 0,48$; controllo, $r = 0,54$)⁴³. In un altro studio, pazienti omogenei per tutti i dati anagrafici ad eccezione dell'età (verum > placebo, $p < 0,001$) con placche aterosclerotiche avanzate (misurate per mezzo di ultrasuoni nella biforcazione carotidea e/o nelle arterie femorali) e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (pressione sistolica alta, ipercolesterolemia, diabete mellito, fumo), hanno partecipato ad uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Essi sono stati trattati con 900 mg/die di polvere di Aglio standardizzata (1,3% alliina; $n = 140$) oppure con placebo ($n = 140$) per un periodo

⁴² "Expression of CD36 scavenger receptors on macrophages is involved in oxidized low-density lipoprotein uptake and foam cell formation during atherosclerotic lesion development. We examined the effects of aged garlic extract (AGE), a garlic preparation enriched in water-soluble cysteinyl moieties that increases cellular total thiols and glutathione concentrations, on CD36 expression in human monocytes/macrophages (THP-1 cells and primary human monocytes). Compared to control, AGE (1-5 mg/mL) dose-dependently and significantly suppressed CD36 expression up to by 61.8 +/- 7.4% in THP-1-derived macrophages and up to 50.5 +/- 7.1% in primary human macrophages, respectively. Furthermore, AGE prevented induction of CD36 expression by the peroxisome proliferator activator receptor (PPAR) gamma agonist troglitazone, and decreased binding of nuclear proteins to a PPARgamma response element. AGE showed a stronger inhibitory effect on CD36 expression in THP-1 cells during simultaneous incubation with phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) compared to cells that had been pre-incubated with PMA. Furthermore, AGE decreased CD11b expression in a dose-dependent manner. These data indicate that **aged garlic extract (AGE) inhibits CD36 expression by modulating the PPARgamma pathway in human macrophages and monocytes differentiation into macrophages, and suggests that the extract could be useful for the prevention of atherosclerotic lesions.**" (Moriyama N, Ide N, Weiss N. *Aged garlic extract inhibits CD36 expression in human macrophages via modulation of the PPARgamma pathway. Phytother Res.* 2010; 24(4):602-608

⁴³ "... We undertook this cross-sectional observational study to test the hypothesis that regular garlic intake would delay the stiffening of the aorta relating to aging. Methods and Results: We studied healthy adults ($n=101$; age, 50 to 80 years) who were taking ≥ 300 mg/d of standardized garlic powder for ≥ 2 years and 101 age- and sex-matched control subjects. Pulse wave velocity (PWV) and pressure-standardized elastic vascular resistance (EVR) were used to measure the elastic properties of the aorta. Blood pressures, heart rate, and plasma lipid levels were similar in the two groups. (...) Conclusions: Chronic garlic powder intake attenuated age-related increases in aortic stiffness. These data strongly support the hypothesis that garlic intake had a protective effect on the elastic properties of the aorta related to aging in humans." (Breithaupt-Grögler K, Ling M, Boudculas H, Belz GG. *Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. Circulation* 1997; 96:2649-55).

di 48 mesi. Il volume della placca è diminuito del 2,6% nel gruppo verum ed è aumentato del 15,6% nel gruppo placebo; è stata inoltre riscontrata una forte correlazione ($p < 0,0001$) tra l'inibizione dell'aumento del volume della placca e il progredire dell'età⁴⁴.

Attività antiipertensiva. L'Aglio è utilizzato anche per la sua attività antiipertensiva. L'attività è stata per anni riferita ad un effetto vasodilatatore periferico⁴⁵, che certamente può contribuire alla riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica: l'azione vasodilatatrice è mediata da una inibizione dell'adenosina deaminasi a livello dell'endotelio vascolare con un potenziamento dell'effetto miorilassante della stessa adenosina endogena⁴⁶. Recentemente, però, è stato dimostrato che l'Aglio ha anche attività diuretica e natriuretica nel coniglio⁴⁷, e probabilmente questa attività incide sull'azione ipotensiva dell'Aglio più dell'effetto vasodilatatore. Uno studio nel ratto ha valutato l'effetto anti-ipertensivo dell'Aglio in animali resi ipertesi tramite stenosi dell'arteria renale. 4 settimane dopo la provocazione chirurgica della stenosi gli animali ricevevano per os 50 mg. di estratto acquoso di Aglio per un periodo di 4 settimane, con misurazione della pressione arteriosa e dell'attività dell'ACE. Negli animali senza trattamento vi era un cospicuo incremento della pressione arteriosa e dell'attività dell'ACE nei reni, nell'aorta, nel cuore, nei polmoni e nel circolo sanguigno. Gli animali trattati con l'Aglio avevano un rialzo assai più modesto di tali parametri. I dati di questo studio indicano che una parte dell'azione ipotensiva dell'Aglio potrebbe essere dovuta ad un'azione di tipo ACE-inibitorio⁴⁸. Anche un'azione calcio-antagonista può giustificare l'attività ipotensiva dell'Aglio⁴⁹.

Una sperimentazione di farmacologia clinica ha confermato l'effetto ipotensivo dell'Aglio ed ha dimostrato che una dose di 2.400 mg di estratto titolato all'1.3% di allicina riduce la pressione

⁴⁴ Koscielny J, Klüßendorf D, Latza R, Schmitt R, Radtke H, Siegel G, Kiesewetter H. The antiatherosclerotic effect of *Allium sativum*. *Atherosclerosis* 1999;144:237-49.

⁴⁵ "These data suggest that the hypotensive action of garlic juice may be due, at least in part, to a direct relaxant effect on smooth muscles." (Aqel MB, Gharaibah MN, Salhab AS. Direct relaxant effects of garlic juice on smooth and cardiac muscles. *J Ethnopharmacol* 1991; 33: 13-9).

⁴⁶ "Aqueous extracts of fresh garlic (*Allium sativum* L.) inhibited efficiently the activity of adenosine deaminase (ADA) of cultivated endothelial cells... **The inhibition of endothelial ADA by garlic extracts seems to contribute to the hypotensive activity and vessel protective effects of A. sativum L.**" (Melzig MF, Krause E, Franke S. Research Institute for Molecular Pharmacology, Berlin. Inhibition of adenosine deaminase activity of aortic endothelial cells by extracts of garlic (*Allium sativum* L.). *Pharmazie* 1995; 50: 359-61).

⁴⁷ "The intravenous administration of chromatographically purified fractions of garlic (2, 4 and 6 g/kg dryweight) to anaesthetized rabbits elicits dose-dependent diuretic-natriuretic responses which reach a maximum 60 min after injection, and return to basal levels after 90 min. A gradual decrease in heart rate, but not in arterial blood pressure was observed during the course of the experimental periods. The electrocardiogram was not affected." (Pantoja CV, Norris BC, Contreras CM. Diuretic and natriuretic effects of chromatographically purified fraction of garlic (*Allium sativum*). *J Ethnopharmacol* 1996; 52: 101-5).

⁴⁸ Sharifi A.M. et al. Investigation of antihypertensive mechanism of garlic in 2K1C hypertensive rat. *Ethnopharmacol.* 2003; 86(2-3):219-24.

⁴⁹ Ganado P, Sanz M, Padilla E, Tejerina T. An in vitro study of different extracts and fractions of *Allium sativum* (garlic): vascular reactivity. *J Pharmacol Sci.* 2004 Apr;94(4):434-42.

sistolica di 7-16 mmHg circa, con un effetto massimale dopo 5 ore dalla somministrazione⁵⁰. Uno studio clinico controllato ha indagato l'azione antiossidante dell'Aglio sul danno al DNA causato dallo stress ossidativo, sulla generazione di NO e di anione superossido e sullo stato antiossidante totale in pazienti affetti da ipertensione essenziale. Sono stati selezionati 20 pazienti ipertesi e 20 soggetti normotesi, che ricevevano per os 250 mg/die di estratto secco di Aglio titolato in allicina all'1% per 2 mesi, con regolari prelievi di sangue per misurare i livelli di 8-idrossi-2'-desossiguanosina (8-OHdG), lipidi, malondialdeide, NO e vitamine antiossidanti (A, C ed E) pre- e post-terapia. Al termine della sperimentazione, i pazienti ipertesi mostravano un calo significativo dei livelli di 8-OHdG, di NO, di malondialdeide e della pressione arteriosa, con un concomitante e significativo aumento dei livelli delle vitamine antiossidanti e dello stato antiossidante totale dell'organismo. Questi risultati indicano che l'estratto secco di Aglio può ridurre la pressione arteriosa e combattere i fenomeni ossidativi nei pazienti ipertesi, contribuendo così ad un globale effetto protettivo cardiovascolare⁵¹. Una metanalisi ha esaminato i risultati di 8 sperimentazioni cliniche complessivamente condotte su 415 soggetti con ipertensione essenziale. Le conclusioni dimostrano che l'Aglio ha una moderata azione antiipertensiva, sufficiente a raccomandarne l'uso nel trattamento coadiuvante dell'ipertensione⁵². Una metanalisi più recente (Giugno 2008) ha valutato la letteratura esistente sull'azione ipotensiva dell'Aglio. Sono stati selezionati solo gli studi clinici controllati versus placebo, reperiti in numero di 25, dei quali 11 sono stati inclusi nella metanalisi. I dati indicano che l'Aglio riduceva la pressione arteriosa sistolica di 4,6 mm/Hg rispetto al placebo ($p < 0,001$) nei soggetti con ipertensione borderline, mentre nei soggetti chiaramente ipertesi l'Aglio diminuiva la pressione arteriosa sistolica di 8,4 mm/Hg ($p < 0,001$) e la pressione arteriosa sistolica di 7,3 mm/Hg ($p < 0,001$). L'analisi regressiva indicava che vi era una significativa associazione tra la pressione arteriosa all'inizio del trattamento e l'entità della sua riduzione operata dal trattamento stesso (SBP: $R = 0.057$; $p = 0.03$; DBP: $R = -0.315$; $p = 0.02$). La metanalisi indica che le preparazioni di Aglio sono superiori al placebo

⁵⁰ "A popular garlic preparation containing 1.3% alliin at a large dose (2400 mg) was evaluated in this open-label study in nine patients with rather severe hypertension (diastolic blood pressure ≥ 115 mm Hg). Sitting blood pressure fell 7/16 ($\pm 3/2$ SD) mmHg at peak effect approximately 5 hours after the dose, with a significant decrease in diastolic blood pressure ($p < 0.05$) from 5-14 hours after the dose. No significant side effects were reported. **Our results indicate that this garlic preparation can reduce blood pressure.** Further controlled studies are needed, particularly with more conventional doses (e.g., ≤ 900 mg/day), in patients with mild to moderate hypertension and under placebo-controlled, double-blind conditions." (McMahon FG, Vargas R. *Clinical Research Center, New Orleans, LA 70112. Can garlic lower blood pressure? A pilot study. Pharmacotherapy 1993; 13: 406-7.*)

⁵¹ Dhawan V. *Et al. Garlic supplementation prevents oxidative DNA damage in essential hypertension. Mol Cell Biochem. 275(1-2):85-94, 2005.*

⁵² "[We wanted] to undertake a systematic review, including meta-analysis, of published and unpublished randomized controlled trials of garlic preparations to determine the effect of garlic on blood pressure relative to placebo and other antihypertensive agents... Only randomized controlled trials of garlic preparations that were at least 4 weeks in duration were deemed eligible for inclusion in the review... Eight trials were identified (all using the same dried garlic powder preparation (Kwai) with data from 415 subjects included in the analyses... The results suggest **that this garlic powder preparation may be of some clinical use in subjects with mild hypertension. However, there is still insufficient evidence to recommend it as a routine clinical therapy for the treatment of hypertensive subjects.** More rigorously designed and analysed trials are needed." (Silagy CA, Neil HA. *A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. J Hypertens 1994; 12: 463-8.*)

nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti ipertesi⁵³. Un'ulteriore metanalisi ha esaminato l'effetto dell'Aglio sulla pressione arteriosa in pazienti normotesi e con ipertensione sistolica o diastolica o sisto-diastolica. Si considerava iperteso il paziente che aveva una pressione sistolica superiore ai 140 mm/Hg. Sono stati inseriti 10 studi clinici controllati di accettabile qualità, in 3 dei quali i pazienti arruolati avevano una ipertensione sistolica. L'Aglio riduceva la pressione sistolica media di 16,5 mm/Hg (95% CI 6.2 to 26.5) e la pressione diastolica media di 9,3 mm/hg (95% CI 5.3 to 13.3) rispetto al placebo. In pazienti normotesi l'Aglio non aveva effetti apprezzabili né sulla pressione sistolica né su quella diastolica. La metanalisi indica che, seppure in maniera modesta, l'Aglio può ridurre la pressione arteriosa sia sistolica sia diastolica in pazienti ipertesi, mentre che non modifica invece la pressione arteriosa nei soggetti normotesi⁵⁴.

Attività antiaggregante piastrinica ed antitrombotica. Il fitocomplesso di Aglio e diversi suoi costituenti mostrano di possedere attività antiaggregante piastrinica in vitro ed in vivo⁵⁵. L'Aglio ha anche attività profibrinolitica ed emoreologica⁵⁶. Nel coniglio un pretrattamento con estratto di Aglio riduce l'aggregazione piastrinica e la formazione di microtrombi indotti dalla somministrazione di collagene ed acido arachidonico: l'effetto è mediato da una ridotta produzione di eicosanoidi

⁵³ "...We searched the Medline and Embase databases for studies published between 1955 and October 2007 investigating the effect of garlic preparations on blood pressure. Randomised controlled trials with true placebo groups, using garlic-only preparations, and reporting mean systolic and/or diastolic blood pressure (SBP/DBP) and standard deviations were included in the meta-analysis. (...) **Eleven of 25 studies included in the systematic review were suitable for meta-analysis. Meta-analysis of all studies showed a mean decrease of 4.6 ± 2.8 mm Hg for SBP in the garlic group compared to placebo (n = 10; p = 0.001)**, while the mean decrease in the hypertensive subgroup was 8.4 ± 2.8 mm Hg for SBP (n = 4; p < 0.001), and 7.3 ± 1.5 mm Hg for DBP (n = 3; p < 0.001). Regression analysis revealed a significant association between blood pressure at the start of the intervention and the level of blood pressure reduction (SBP: R = 0.057; p = 0.03; DBP: R = -0.315; p = 0.02). Conclusion: **Our meta-analysis suggests that garlic preparations are superior to placebo in reducing blood pressure in individuals with hypertension.**" (Ried K. et al. *Effect of garlic on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord.* 2008; 8(1):13; doi:10.1186/1471-2261-8-13).

⁵⁴ "A systematic search of MEDLINE, CINAHL, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials was conducted to identify randomized controlled trials in humans evaluating garlic's effect on blood pressure. (...) **This meta-analysis suggests that garlic is associated with blood pressure reductions in patients with an elevated SBP although not in those without elevated SBP.** Future research should focus on the impact of garlic on clinical events and the assessment of the long-term risk of harm." (Reinhardt KM, Coleman CI, Teevan C, Vachhani P, White CM. *Cardiovascular Outcomes, Hartford Hospital, Hartford, CT, USA. Effects of garlic on blood pressure in patients with and without systolic hypertension: a meta-analysis. Ann Pharmacother.* 2008 Dec;42(12):1766-71).

⁵⁵ "Significant positive effects could be achieved in a placebo-controlled double-blind study through the administration of 800 mg of garlic powder over a period of four weeks. Spontaneous thrombocyte **aggregation disappeared**, the microcirculation of the skin increased by 47.6%..., plasma viscosity decreased by 3.2%..., diastolic blood pressure by 9.5% (from 74 ± 9 to 67 ± 5 mmHg), and blood glucose concentration by 11.6% (from 89.4 ± 8.8 to 79.0 ± 11.9 mg/dl). **The vascular protection of garlic as atherosclerosis prevention by influencing the mentioned risk parameters for cardiovascular diseases must be pointed out. Especially interesting is the thrombocyte aggregation inhibiting effect.**" (Kiesewetter H, Jung F, Pindur G, Jung EM, Mrowietz C, Wenzel E. *Effect of garlic on thrombocyte aggregation, microcirculation, and other risk factors. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29: 151-5).

⁵⁶ Kiesewetter H, Jung F, Mrowietz C, Pindur G, Heiden M, Wenzel E, Gu LD. *Effects of garlic on blood fluidity and fibrinolytic activity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Br J Clin Pract Symp Suppl* 1990; 69: 24-9.

proaggreganti e, in particolare, di trombossano B₂⁵⁷.

Anche se molti composti presenti nell'aglio hanno attività antiaggregante piastrinica⁵⁸, l'attenzione dei ricercatori è stata rivolta soprattutto agli ajoeni, composti che inibiscono l'aggregazione piastrinica indotta da diversi agenti e bloccano la liberazione del contenuto dei corpi densi e degli α-granuli piastrinici. L'effetto è accompagnato da una modifica della fluidità di membrana delle piastrine e, secondo alcuni AA., l'ajoene potrebbe agire inserendosi fra i fosfolipidi di membrana, alterando in qualche modo la reattività delle piastrine⁵⁹ e riducendo l'espressione del complesso GPIIb/IIIa. Con un meccanismo analogo l'ajoene sembra capace di modificare la funzionalità anche di altre cellule⁶⁰. Altri meccanismi di azione possibili sono l'inattivazione di proteinchinasi intracellulari⁶¹ e l'inibizione del metabolismo dell'acido arachidonico⁶² e della sintesi delle prostaglandine⁶³. È stato poi dimostrato che gli ajoeni inibiscono la 5-lipo-ossigenasi a dosi (1,6 micromoli/l) vicine a quelle di potenti inibitori dell'enzima quali indometacina (0,8 micromoli/l) e acido nordiidroguaiaretico (2,5 micromoli/l), con un'inibizione prossima al 100%. Questo enzima viene inibito anche dal disolfuro di allile, con un'inibizione pari a circa l'80 %, e dalle vinilditiine, con un'inibizione pari a circa il 20%.

⁵⁷ "Rabbits were given collagen and arachidonic acid intravenously... Both thrombogenic agents, upon infusion of a lethal dose, caused thrombocytopenia, indicative of *in vivo* platelet aggregation and hypotension. These changes were associated with an increase in plasma levels of TXB₂ and 6-keto-PGF₁ α measured by radioimmunoassay (RIA). **Pretreatment of rabbits with an aqueous extract of garlic (500 mg/kg) provided protection from thrombocytopenia and hypotension.** Thromboxane-B₂ synthesis was significantly reduced in animals pretreated with garlic and then injected with a lethal dose of either collagen or arachidonic acid... **These observations indicate that garlic may be beneficial in the prevention of thrombosis.**" (Ali M, Thomson M, Alnaqeeb MA, al-Hassan JM, Khater SH, Gomes SA. *Antithrombotic activity of garlic: its inhibition of the synthesis of thromboxane-B₂ during infusion of arachidonic acid and collagen in rabbits. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1990;41: 95-9).

⁵⁸ Makheja AN, Bailey JM. *Antiplatelet constituents of garlic and onion. Agents Actions* 1990;29: 360-3.

⁵⁹ "Ajoene (E,Z-4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-triene 9-oxide), a product of the rearrangement of allicin (a major component of raw garlic), has been shown to be a potent inhibitor of platelet aggregation *in vitro* through inhibition of granule release and fibrinogen binding. Our present study further elaborates on this inhibitory action, through studies of the effect of ajoene on the earliest steps of platelet activation... As a whole, these results suggest that the effect of ajoene on the release reaction must be, in part, due to physical modification of the bilayer, which impairs the fusion of the granules and plasma membrane, a prerequisite for exocytosis." (Rendu F, Daveloose D, Debouzy JC, Bourdeau N, Levy-Toledano S, Jain MK, Apitz-Castro R. U 150 INSERM, URA 184 CNRS, Hôpital Lariboisière, Paris, France. Ajoene, the antiplatelet compound derived from garlic, specifically inhibits platelet release reaction by affecting the plasma membrane internal microviscosity. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1321-8).

⁶⁰ "Ajoene, (E, Z) -4, 5, 9-trithiadodeca-1, 6, 11-triene 9 oxide, is a compound originally isolated from ethanolic extracts of garlic that impairs platelet aggregation by inhibiting the functional exposure of platelet integrins GPIIb/IIIa... **These results strongly suggest that Ajoene is a potent modulator of membrane-dependent functions of immune cells.**" (Romano EL, Montaño RF, Brito B, Apitz R, Alonso J, Romano M, Gebran S, Soyano A. *Effects of Ajoene on lymphocyte and macrophage membrane-dependent functions. Immunopharmacol Immunotoxicol* 1997; 19: 15-36).

⁶¹ Villar R, Alvarino MT, Flores R. *Inhibition by ajoene of protein tyrosine phosphatase activity in human platelets. Biochim Biophys Acta* 1997; 1337: 233-40

⁶² Srivastava KC, Tyagi OD. *Effects of a garlic-derived principle (ajoene) on aggregation and arachidonic acid metabolism in human blood platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993; 49: 587-95.

⁶³ Ali M. *Mechanism by which garlic (Allium sativum) inhibits cyclooxygenase activity. Effect of raw versus boiled garlic extract on the synthesis of prostanoids. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53: 397-400.

Indipendentemente dal tipo di meccanismo di azione coinvolto, l'ajoene esercita una potente attività antiaterosclerotica⁶⁴ ed antitrombotica, inibendo la formazione di trombi⁶⁵. L'ajoene è risultato terapeuticamente utile nel trattamento delle arteriopatie croniche ostruttive periferiche. In questi pazienti, un trattamento con 800 mg/die di polvere di Aglio per 12 settimane ha determinato un importante miglioramento della distanza di camminamento in assenza di dolore – indice di una migliorata perfusione ematica degli arti inferiori –, una riduzione della viscosità ematica e dell'aggregabilità piastrinica ed una diminuzione della colesterolemia⁶⁶. Buoni risultati sono stati ottenuti anche in volontari che presentavano importanti fattori di rischio di cardiopatia ischemica in età giovanile⁶⁷. Anche l'allicina ha una discreta attività antiaggregante piastrinica, che si esplica con un meccanismo diverso da quello che comporta l'inibizione delle lipo e/o delle ciclo-ossigenasi o il decremento dei livelli ematici di c-AMP.

L'azione antiaggregante dell'Aglio potrebbe anche essere dovuta alla soppressione del flusso di ioni calcio nelle piastrine, grazie alla sua capacità di chelare il calcio nel citosol e/o di alterare altri messaggeri intracellulari⁶⁸. Un recente studio in vitro ha esaminato l'effetto antiaggregante di una polvere di Aglio dopo induzione dell'aggregazione con adenosina difosfato, collagene, epinefrina e acido arachidonico su piastrine ottenute da volontari sani. L'Aglio riduceva l'aggregazione piastrinica, in particolare quella indotta dall'adenosina difosfato e, in minor misura, quella causata dall'epinefrina,

⁶⁴ Orekhov AN, Tertov VV, Sobenin IA, Pivovarova EM. Direct anti-atherosclerosis-related effects of garlic. *Ann Med* 1995; 27: 63-5.

⁶⁵ "Ajoene, (E,Z)-4,5,9-trithiadodeca-1,6,11-triene 9-oxide, is a potent antiplatelet compound isolated from alcoholic extracts of garlic (*Allium sativum*). **Ajoene reversibly inhibits in vitro platelet aggregation as well as release reaction induced by all known agonists... Our results indicate that ajoene prevents thrombus formation both at low and high shear rate in citrated whole blood.** The inhibitory effect of ajoene on platelet-thrombus formation seems to be dependent on its inhibition of fibrinogen binding, since significantly higher concentrations of ajoene are needed to affect von Willebrand factor binding to GPIIb/IIIa receptors. Further, ajoene does not impair Ristocetin-induced platelet agglutination, mediated by GPIb. Our results suggest that ajoene may be useful for the acute prevention of thrombus formation induced by vascular damage." (Apitz-Castro R, Badimon JJ, Badimon L. Effect of ajoene, the major antiplatelet compound from garlic, on platelet thrombus formation. *Thromb Res* 1992; 68: 145-55).

⁶⁶ "For the first time, a weak clinical efficacy of a 12-week therapy with garlic powder (daily dose, 800 mg) is demonstrated in patients with peripheral arterial occlusive disease stage II. The increase in walking distance in the verum group by 46 m (from 161.0 ± 65.1 to 207.1 ± 85.0 m) was significantly higher (P < 0.05) than in the placebo group (by 31 m, from 172.0 ± 60.9 to 203.1 ± 72.8)... The diastolic blood pressure, spontaneous thrombocyte aggregation, plasma viscosity, and cholesterol concentration also decreased significantly. Bodyweight was maintained. It is quite interesting that the garlic-specific increase in walking distance did not appear to occur until the 5th week of treatment, connected with a simultaneous decrease in spontaneous thrombocyte aggregation. **Therefore, garlic may be an appropriate agent especially for the long-term treatment of an incipient intermittent claudication.**" (Kiesewetter H, Jung F, Jung EM, Blume J, Mrowietz C, Birk A, Koscielny J, Wenzel E. Effects of garlic coated tablets in peripheral arterial occlusive disease. *Clin Invest* 1993; 71: 383-6).

⁶⁷ Kiesewetter H, Jung F, Jung EM, Mrowietz C, Koscielny J, Wenzel E. Effect of garlic on platelet aggregation in patients with increased risk of juvenile ischaemic attack. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 333-6.

⁶⁸ "... aged garlic extract probably exerts its inhibitory effect on platelet aggregation either by suppressing the influx of calcium ions by chelating calcium within platelet cytosol or by altering other intracellular second messengers within the platelets." (Allison GL, Lowe GM, Rahman K. Aged garlic extract may inhibit aggregation in human platelets by suppressing calcium mobilization. *J Nutr* 2006; 136(3 Suppl):789S-792).

mentre l'aggregazione provocata dal collagene e dall'acido arachidonico non veniva modificata. Lo studio indica che l'Aglio ha una valida azione antiaggregante piastrinica, e che agisce inibendo la via dell'adenosina difosfato, così come fa il clopidogrel. Le sostanze responsabili dell'attività sembrano localizzate tra i composti lipofili del fitocomplesso⁶⁹. Nonostante ciò, un preparato a base di olio di Aglio si è dimostrato scarsamente efficace nel ridurre l'aggregazione piastrinica indotta nell'uomo⁷⁰.

Diabete. L'estratto di *Allium sativum* sembrerebbe svolgere un'azione protettiva a livello pancreatico, in particolare sulle beta-cellule. Il trattamento con estratto di Aglio in ratti resi sperimentalmente diabetici con streptozocina, riduceva la glicemia in modo simile a quello ottenibile con la glibenclamide ed aumentava i livelli di insulina. Tale risultato, non osservato in ratti normali, sembra dovuto in parte alla stimolazione della secrezione insulinica dalle cellule beta-pancreatiche e in parte all'attività antilipoperossidante della droga. Ciò suggerisce che gli estratti di Aglio possono costituire un buon fitoterapico da tenere in considerazione per il paziente diabetico come anche per il paziente che presenti i primi segni di una sindrome metabolica⁷¹.

Altre attività. Fra le altre attività dell'Aglio, è stato segnalato un effetto antiaritmico nel cane⁷² ed una protezione del miocardio nei confronti di ischemie sperimentali⁷³. Inoltre, è stata identificata una buona attività dell'Aglio nei confronti dell'*Helicobacter pylori*, agente corresponsabile in

⁶⁹ "...A. ursinum and A. sativum exert similar antiaggregatory effects: they inhibit platelet aggregation induced via the ADP pathway and to a lesser extent aggregation induced by epinephrine, whereas ARA-, collagen- and A23187-induced aggregation was not affected. The effects were strictly dose related. (...) **Garlic extracts are acting by inhibition of the ADP pathway; their mechanisms of action are comparable to that of the clinically used drug clopidogrel.** The pharmacologically active component of the extracts appears to be lipophilic rather than hydrophilic, but the precise chemical substance is still unknown." (Hiyasat B, Sabha D, Grotzinger K, Kempfert J, Rauwald JW, Mohr FW, Dhein S. *Antiplatelet activity of Allium ursinum and Allium sativum. Pharmacology 2009;83(4):197-204.*

⁷⁰ Wojcikowski K, Myers S, Brooks L. *Effects of garlic oil on platelet aggregation: a double blind placebo controlled crossover study. Platelets 2007; 18(1):29-34.*

⁷¹ "The antidiabetic effect of garlic ethanolic extract (*Allium sativum* L.) was investigated in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Research methods and procedure: In the present study, oral administration of garlic extract (0.1, 0.25 and 0.5 g/kg body wt.) for 14 days on the level of serum glucose, total cholesterol, triglycerides, urea, uric acid, creatinine, aspartate amino transferase (AST) and alanine amino transferase (ALT) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats were evaluated. Results: **Oral administrations of the garlic extract significantly decreased serum glucose, total cholesterol, triglycerides, urea, uric acid, creatinine, AST and ALT levels, while increased serum insulin in diabetic rats but not in normal rats (p<0.05). A comparison was made between the action of garlic extract and glibenclamide (600 µg/kg), the known antidiabetic drug. The antidiabetic effect of the extract was more effective than that observed with glibenclamide.** It is concluded that the plant must be considered as excellent candidate for future studies on diabetes mellitus." (Eidi A, Eidi M, Esmaili E. *Antidiabetic effect of garlic (Allium sativum L.) in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. Phytomedicine 2006;13(9):624-629.*

⁷² "The effects of garlic (*Allium sativum* L., Liliaceae) dialysate were studied on arrhythmias induced in anaesthetized dogs and on isolated left rat atria... **The results suggest that garlic dialysate has a significant antiarrhythmic effect in both ventricular and supraventricular arrhythmias.**" (Martin N, Bardisa L, Pantoja C, Vargas M, Quezada P, Valenzuela J. *Anti-arrhythmic profile of a garlic dialysate assayed in dogs and isolated atrial preparations. J Ethnopharmacol 1994; 43: 1-8.*

⁷³ Isensee H, Rietz B, Jacob R. *Cardioprotective actions of garlic (Allium sativum). Arzneimittelforschung 1993; 43: 94-8.*

alcune situazioni dell'ulcera gastroduodenale⁷⁴; una attività dell'ajoene su alcuni microorganismi Gram-positivi, quali il *Bacillus cereus*, il *Bacillus subtilis*, il *Mycobacterium smegmatis*, *Streptomyces griseus*, lo *Staphylococcus aureus* ed il *Lactobacillus plantarum*, e Gram-negativi, quali l'*Escherichia coli*, la *Klebsiella pneumoniae* e lo *Xanthomonas maltophilia*⁷⁵; una buona efficacia dell'ajoene nelle infezioni micotiche del piede (*Tinea pedis*)⁷⁶, dell'orecchio (otomicosi)⁷⁷ e del cavo orale⁷⁸. Ancora, l'Aglio possiede una buona attività antisettica, che può risultare utile in caso di infezioni delle vie respiratorie. È certo che i composti solforati sono da sempre conosciuti come antibatterici, ed anche che la loro struttura tiosulfonata è importante per questa loro azione. Altra interessante attività dell'*Allium sativum*, per la quale viene impiegato dalla medicina tradizionale, è una buona attività antelmintica, utile nelle infestazioni intestinali da ascaridi ed ossiuri.

Tollerabilità. Riguardo al profilo di sicurezza dell'*Allium sativum*, una rassegna è stata recentemente pubblicata⁷⁹. La lunga consuetudine dell'uso culinario è tuttavia abbastanza indicativa dell'elevata sicurezza di impiego della droga alle dosi correntemente impiegate negli alimenti⁸⁰. Dosi elevate possono causare disturbi gastrointestinali (gastriti, nausea, vomito e diarrea), e in soggetti sensibili sono state riscontrate reazioni allergiche quali asma e dermatiti da contatto⁸¹. L'Aglio, riducendo la produzione di trombossano B₂, può incrementare l'attività fibrinolitica ed indurre un effetto antiaggregante piastrinico. In due casi è stato riscontrato un aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale (INR) in pazienti in trattamento con warfarina che avevano fatto uso di prodotti

⁷⁴ Sivam GP, Lampe JW, Ulness B, Swanzy SR, Potter JD. *Helicobacter pylori*-in vitro susceptibility to garlic (*Allium sativum*) extract. *Nutr Cancer* 1997; 27: 118-21.

⁷⁵ Naganawa R, Iwata N, Ishikawa K, Fukuda H, Fujino T, Suzuki A. Inhibition of microbial growth by ajoene, a sulfur-containing compound derived from garlic. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62: 4238-42.

⁷⁶ Ledezma E, DeSousa L, Jorquera A, Sanchez J, Lander A, Rodriguez E, Jain MK. Efficacy of ajoene, an organosulphur derived from garlic, in the short-term therapy of tinea pedis. *Mycoses* 1996; 39: 393-5.

⁷⁷ Pai ST, Platt MW. Antifungal effects of *Allium sativum* (garlic) extract against the *Aspergillus* species involved in otomycosis. *Lett Appl Microbiol* 1995; 20: 14-8.

⁷⁸ Ghannoum MA. Inhibition of *Candida* adhesion to buccal epithelial cells by an aqueous extract of *Allium sativum* (garlic). *J Appl Bacteriol* 1990; 68: 163-9.

⁷⁹ "...Clinical trials have consistently shown that **“garlic breath” and body odor are the most common (and well-documented) complaints associated to garlic intake.** Case reports have highlighted the possibility that **garlic use may cause allergic reactions** (allergic contact dermatitis, generalized urticaria, angioedema, pemphigus, anaphylaxis and photoallergy), **alteration of platelet function and coagulation** (with a possible risk of bleeding), and burns (when fresh garlic is applied on the skin, particularly under occlusive dressings). **Consumption of garlic by nursing mothers modifies their infant's behavior during breast-feeding.** Finally, **garlic may enhance the pharmacological effect of anticoagulants (e. g. warfarin, fluidione) and reduce the efficacy of anti-AIDS drugs (i. e. saquinavir).**" (Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. *Garlic (Allium sativum L.): adverse effects and drug interactions in humans. Mol Nutr Food Res.* 2007 Nov;51(11):1386-97).

⁸⁰ ESCOP Monographs. *Allii sativi bulbus. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2nd edition, Thieme, 2003.*

⁸¹ Fernandez-Vozmediano JM, Armario-Hita JC, Manrique-Plaza A. Allergic contact dermatitis from diallyl disulfide. *Contact Dermatitis* 2000; 42:108-109.

a base di Aglio⁸². La somministrazione concomitante della droga con farmaci anticoagulanti ed antiaggreganti piastrinici è pertanto da evitare, come anche l'uso di preparati a base di Aglio nel periodo pre-operatorio (che dovrebbe essere sospeso almeno un paio di settimane prima di un intervento chirurgico)⁸³. L'uso dell'Aglio è inoltre sconsigliato nei pazienti in trattamento con inibitori della proteasi ed inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs) per la terapia dell'HIV. In particolare, in uno studio effettuato su volontari sani è stato osservato che l'Aglio riduce significativamente i livelli plasmatici di saquinavir: l'effetto compare dopo circa 20 giorni dall'inizio della co-somministrazione e perdura almeno 10 giorni dopo la sospensione dell'assunzione della droga⁸⁴. Non vi sono particolari obiezioni all'uso nelle donne in gravidanza, poiché né la lunga consuetudine dell'uso alimentare né alcuna altra circostanza di rilievo motivano qualsivoglia sospetto. Si consiglia tuttavia cautela durante l'allattamento, in quanto la droga può modificare il sapore del latte⁸⁵.



⁸² Sunter W. Warfarin and garlic. *Pharm J* 1991;246:722.

⁸³ German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Br J Urol* 1995;76:518.

⁸⁴ Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N et al: The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002; 34(2):234-238.

⁸⁵ Mennella JA, Beauchamp GK. The effects of repeated exposure to garlic-flavored milk on the nursing's behavior. *Pediatr Res*. 1993 Dec;34(6):805-8.