

Full paper	Bollettino Accademia Gioenia Sci. Nat.	Vol. 42	N.° 370	pp. 20 - 28	Catania 2009	ISSN 0393 - 7143
------------	--	---------	---------	-------------	--------------	------------------

Efficacia di *Melilotus officinalis* (L.) Pallas nel trattamento della cellulite^(*)

MICHELE NICOTRA, ROSA MELI, FRANCESCA SAVOCA

*Dipartimento di Botanica, Università di Catania
Via Antonino Longo, 19 – Catania, Italy*

RIASSUNTO

La cellulite (panniculopatia edemato-fibrosclerotica) è un'affezione vasculo-connettivale ad eziologia incerta che è caratterizzata da alterazioni sottocutanee che hanno importanti riflessi sul piano estetico a causa della modificazione dell'architettura del lobulo adiposo.

Contro la cellulite possono venire utilizzati trattamenti di tipo fisico, di tipo chirurgico o basati anche sull'impiego di sostanze vegetali, come i prodotti che contengono la frazione triterpenica totale di *Centella asiatica* (L.) Urban (FTTCA) o i preparati a base di *Ginkgo biloba* L., *Vitis vinifera* L. var. *tinctoria*, *Ruscus aculeatus* L., *Aesculus hippocastanum* L..

In questo studio preliminare, condotto su 32 soggetti di sesso femminile, sono stati confrontati gli effetti di un prodotto a base di *Melilotus officinalis*, di un prodotto a base di *Centella asiatica*, di un complesso "multierbe" e di un controllo, su alcuni parametri antropometrici, estetici e reologici.

Sia il prodotto a base di *Centella asiatica* sia quello a base di *Melilotus officinalis* hanno indotto effetti positivi sull'ineestetismo della cellulite, sui sintomi e sui parametri reologici.

I risultati di questo studio giustificano l'impiego del *Melilotus officinalis* come rimedio vegetale per il trattamento della cellulite.

Parole chiave: Cellulite, Cumarine, Parametri antropometrici e reologici

SUMMARY

Efficacy of *Melilotus officinalis* (L.) Pallas in cellulitis treatment

The development, particularly in women, of the subcutaneous alteration of the architecture of the adipose lobe, a disorder improperly called cellulite, may be the cause of damages by a cosmetic point of view.

Classical treatments of cellulite are physical, such a iontophoresis and mesotherapy, surgical or based on the administration of herbal products containing extracts from the plants *Centella asiatica* (L.) Urban or *Ginkgo biloba* L., *Vitis vinifera* L. var. *tinctoria*, *Ruscus aculeatus* L., *Aesculus hippocastanum* L..

In this preliminary study, carried out on 32 healthy women, a product containing an extract from *Melilotus officinalis* has been compared with a product containing an extract from *Centella asiatica* and with a commercial product, evaluating effects on anthropometric, esthetical and rheological parameters.

At the end of the study, both the products have shown to be effective in reducing the skin alterations characteristic of cellulite. This study suggests that products based on the plant *Melilotus officinalis* could be beneficial in treating cellulite. *Key words:* Cellulite, Coumarins, Anthropometric and Rheological Parameters

^(*) Nota presentata dal socio Prof. F. Furnari nell'adunanza del 22.12.2006

INTRODUZIONE

La cellulite o panniculopatia edemato-fibrosclerotica è un inestetismo cutaneo che colpisce quasi esclusivamente il sesso femminile e non sempre si associa al sovrappeso e all'obesità.

La cellulite è caratterizzata da alterazioni sottocutanee (Roszinski, 1993) di tipo vasculo-connettivale che si manifestano con i tipici inestetismi cutanei; si sviluppa in più fasi causando una modificazione della struttura del lobulo adiposo.

L'insorgere della cellulite dipende da più fattori concomitanti. Sicuramente squilibri ormonali ed alterazioni del microcircolo sono le principali cause (Greenberg, 1996); esistono tuttavia delle concause determinate da disordini alimentari, eccessiva sedentarietà e predisposizione individuale che ne influenzano lo sviluppo e la gravità (Demitsu, 1999).

La cellulite coesiste spesso con l'adiposità localizzata e interessa preferenzialmente l'anca, la faccia posteriore della coscia, la regione mediale del ginocchio, il polpaccio e, in misura minore, l'addome, la faccia posteriore del braccio e la regione cervicale. Si conoscono 3 tipi di cellulite: una forma compatta, che colpisce per lo più le donne non obese; una forma molle, che colpisce di preferenza le donne oltre i 40 anni di età ed è associata a muscolatura atrofica e a smagliature cutanee; una forma edematosa, che può assumere rilevanza clinica potendo essere associata a problemi di carattere circolatorio (Bailly, 1976).

Contro la cellulite possono essere utilizzati trattamenti di tipo fisico come la mesoterapia e la iontoforesi, trattamenti di tipo chirurgico come la liposuzione (van Vliet, 2005), o trattamenti basati sull'impiego di sostanze vegetali (Hexsel, 2005); in particolare è frequente il ricorso a formulazioni che contengono la frazione triterpenica totale di *Centella asiatica* (FTCCA) che studi farmacologici ed esperienze cliniche indicano efficace nel trattamento di patologie venose e della microcircolazione (Brinkhaus, 2000; Cesarone, 2001).

Esistono anche altri preparati a base di *Ginkgo biloba*, *Vitis vinifera* var. *tinctoria*, *Ruscus aculeatus*, *Aesculus hippocastanum*, (Lis-Balchin, 1999) utilizzati nel trattamento della cellulite, i cui principi attivi possiedono attività vasotonica.

Nell'ambito dei nostri studi volti a valutare i principi attivi e l'efficacia fitoterapica e fitocosmetica di alcune specie vegetali, abbiamo rivolto l'attenzione a *Melilotus officinalis* che recentemente è stato oggetto di interesse per le sue applicazioni in campo cosmetico.

Il meliloto è una pianta erbacea annuale o biennale. La radice fittonante può presentarsi parzialmente lignificata; i fusti, cavi e ramificati, sono alti 80-150 cm e decorrono sdraiati nella porzione basale ed eretti nelle parti superiori.

Le foglie sono stipolate e composte da tre foglioline ovali-ellittiche con la base cuneata ma ottusa e l'apice arrotondato, il margine è dentato solo nella zona apicale.

Le infiorescenze sono racemi inseriti all'ascella delle foglie superiori e presentano 30-70 fiori penduli, calice tubuloso con cinque denti triangolari, corolla gialla papilionacea, lunga 5 mm.

Il frutto è un legume obovato, bruno-nerastro, compresso lateralmente, lungo 3 mm; i semi sono ovoidali e di colore verde-giallastro.

Cresce nei campi, nei luoghi incolti, lungo le strade. Fiorisce da maggio ad agosto. È anche coltivata come foraggio e per l'industria erboristica e farmaceutica.

Tutta la pianta, infatti, contiene il melilotoside, un glicoside cumarinico che viene idrolizzato facilmente in glucosio e cumarina.

Alcuni studi (Lotti, 1990) hanno dimostrato che l'azione linfodrenante del meliloto è dovuta proprio alla presenza delle cumarine. Queste agiscono principalmente sui vasi linfatici e sul microcircolo arterioso e venoso. La loro azione si manifesta mediante la stimolazione dei

macrofagi a degradare alcuni complessi macromolecolari responsabili, negli edemi e nelle microstasi, dell'aumento di pressione osmotica e del richiamo di liquidi.

Un'altra importante azione biologica delle cumarine è la riduzione del catabolismo delle catecolamine a livello delle tonache muscolari vasali, con conseguente aumento della loro tonicità e contrattilità.

In considerazione delle azioni biologiche dei principi attivi del meliloto si è pensato di verificare gli effetti, sulla cellulite di *Melilotus officinalis* confrontandolo con *Centella asiatica*, di comune utilizzo nei preparati anticellulite. Il confronto è stato esteso anche ad un prodotto costituito da un complesso "multierbe" e ad un controllo.

MATERIALI E METODI

La sperimentazione ha avuto la durata di 90 giorni ed è stata condotta su 32 soggetti volontari sani, di sesso femminile e di età compresa fra i 22 ed i 35 anni, con cellulite esteticamente evidenziata dalla presenza di pelle a "buccia d'arancia". I soggetti sono stati ripartiti in quattro gruppi di otto.

Ad ogni componente del primo gruppo sono stati somministrati giornalmente 2 opercoli contenenti ciascuno 150 mg di estratto di sommità fiorite di *Melilotus officinalis*, pari a 51 mg di cumarine totali.

Ad ogni componente del secondo gruppo sono stati somministrati giornalmente 2 opercoli contenenti ciascuno 241 mg di estratto di foglie di *Centella asiatica*, corrispondenti a 25 mg di derivati triterpenici totali, espressi come asiaticoside.

Ad ogni componente del terzo gruppo sono stati somministrati giornalmente 2 opercoli contenenti ciascuno 340 mg di estratti e polveri totali di *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim., *Betula alba* L., *Ruscus aculeatus* L., *Vitis vinifera* var. *tinctoria* L., *Ribes nigrum* L., *Rosmarinus officinalis* L.. Tale complesso definito "multierbe" è costituito da piante la cui azione capillarotropica e diuretica è stata già ampiamente studiata e dimostrata in letteratura.

A tutti i soggetti dei tre gruppi, sono stati inoltre somministrati giornalmente 2 opercoli contenenti ciascuno 234 mg di monoconcentrato di gambo di *Ananas comosus* (L.) Merr., pari a 28 unità FIP di bromelina attiva. Dalla letteratura emerge, infatti, che un corretto trattamento anticellulite non possa prescindere dall'impiego di una sostanza ad azione proteolitica, quale appunto la bromelina contenuta nel gambo d'ananas (Taussig, 1988).

Ad ogni componente del quarto gruppo, cioè il controllo, sono stati somministrati giornalmente solo 2 opercoli contenenti monoconcentrato di gambo d'ananas.

Tutte le somministrazioni hanno avuto luogo con abbondante acqua, lontano dai pasti.

I derivati di *Melilotus officinalis* sono stati forniti da una azienda estera, i derivati di *Centella asiatica*, il complesso "multierbe" e i derivati di *Ananas comosus* sono stati forniti da aziende italiane.

Al fine di non compromettere la valutazione dei risultati, ai soggetti reclutati nello studio non è stata prescritta alcuna specifica dieta alimentare. Tuttavia, i soggetti sono stati invitati a seguire un'alimentazione che evitasse l'assunzione di cibi molto salati, di cibi piccanti, di fritti, di grassi, di formaggi (soprattutto stagionati) e di bevande alcoliche.

Prima dell'inizio e alla fine dello studio, per ciascun soggetto sono stati rilevati i seguenti parametri:

- circonferenze delle cosce, della vita e dei fianchi;
- consistenza della pelle a "buccia d'arancia", valutata utilizzando una scala arbitraria a 10 punti e il supporto di rilievi fotografici;
- sensazione di turgore e di pesantezza alle gambe, valutata soggettivamente utilizzando una scala arbitraria a 10 punti;

- dolenzia al tatto, valutata soggettivamente utilizzando una scala arbitraria a 10 punti;
- insorgenza di crampi notturni, valutata soggettivamente utilizzando una scala arbitraria a 10 punti;
- velocità di flusso capillare a livello della regione trocanterica;
- perfusione e stato metabolico tissutale a livello trocanterico, valutati misurando rispettivamente la pressione transcutanea di O₂ e la tensione transcutanea di CO₂ (grado di acidosi) (Nemeth, 1989; Roszinski, 1993).

La valutazione dei parametri reologici (velocità di flusso e tensione transcutanea di O₂ e CO₂) è stata effettuata presso un laboratorio di analisi cliniche della provincia di Catania. Per la determinazione della velocità di flusso è stato adoperato un laser Doppler PeriFlux mediante il quale è stata misurata la perfusione, definita come il prodotto tra il numero dei globuli rossi, la velocità e la concentrazione degli stessi al di sotto della sonda esplorante, in una semisfera di cute con raggio di circa 1 mm; U.A. = unità perfusionale arbitraria. Per la determinazione della PO₂, e della PCO₂, è stato adoperato il Microgas 7640 (Kantron Instruments).

I parametri relativi alla perimetria e al peso corporeo sono stati rilevati non perché fosse prevista un'azione dimagrante, ma perché una riduzione della cellulite attenua il turgore che caratterizza le zone interessate.

RISULTATI E DISCUSSIONE

I dati relativi ai parametri antropometrici (tab. 1), per quanto riguarda *Centella asiatica*, *Melilotus officinalis* e controllo, hanno mostrato una variabilità tale da suggerire una loro scarsa incidenza. Dati più omogenei sono stati, invece, rilevati per il complesso "multierbe" probabilmente a causa della spiccata attività diuretica di alcune sue componenti.

Nell'attenuazione della pelle a "buccia d'arancia" sono stati ottenuti risultati evidenti sia con il prodotto a base di *Centella asiatica* sia con il prodotto a base di *Melilotus officinalis*, che ha manifestato un effetto maggiore (tab. 2).

Nella sintomatologia, gli effetti del prodotto a base di *Melilotus officinalis* e del prodotto a base di *Centella asiatica* sono risultati equivalenti nella riduzione della dolenzia al tatto e maggiori rispetto agli altri due trattamenti; nella riduzione del numero di crampi notturni l'effetto maggiore è stato rilevato per il prodotto a base di *Centella asiatica*; nella riduzione della sensazione di turgore e di pesantezza alle gambe l'effetto maggiore si è verificato per il prodotto a base di *Melilotus officinalis*.

Il prodotto a base di *Centella asiatica* ha indotto il maggiore aumento sia del flusso capillare sia della pressione transcutanea di ossigeno; nella riduzione della pressione transcutanea di CO₂, gli effetti dei prodotti a base di *Centella asiatica* e di *Melilotus officinalis* sono risultati equivalenti e maggiori rispetto al complesso "multierbe" e al controllo (tab. 3).

In considerazione dei risultati ottenuti si evince che sia il prodotto a base di *Centella asiatica* sia quello a base di *Melilotus officinalis* hanno indotto effetti positivi sull'inetetismo della cellulite, sui sintomi che essa provoca e sui parametri reologici.

I risultati di questo studio giustificano, quindi, l'interesse degli studiosi e delle aziende farmaceutiche su *Melilotus officinalis* anche come rimedio vegetale per il trattamento della cellulite.

	<i>Melilotus officinalis</i>				<i>Centella asiatica</i>				Complesso multierbe				Controllo			
	Sogg.	Prima	Dopo	Δ	Sogg.	Prima	Dopo	Δ	Sogg.	Prima	Dopo	Δ	Sogg.	Prima	Dopo	Δ
Circonf. vita	1	66,50	67,00	+0,50	9	74,00	75,00	+1,00	17	73,50	72,50	-1,00	25	68,00	67,50	-0,50
	2	63,50	62,50	-1,00	10	75,50	75,50	-	18	89,50	90,00	+0,50	26	72,00	72,00	-
	3	69,50	70,00	+0,50	11	69,50	70,00	+0,50	19	89,00	87,00	-2,00	27	70,00	71,00	+1,00
	4	63,00	63,00	-	12	64,50	64,50	-	20	78,00	75,50	-2,50	28	67,00	67,50	+0,50
	5	68,00	67,50	-0,50	13	72,00	71,50	-0,50	21	72,00	71,00	-1,00	29	73,50	73,00	-0,50
	6	66,50	66,00	-0,50	14	74,00	73,50	-0,50	22	68,50	67,00	-1,50	30	72,50	73,00	+0,50
	7	63,00	63,00	-	15	70,50	70,50	-	23	69,00	68,50	-0,50	31	67,50	67,50	-
	8	67,25	67,75	+0,50	16	69,50	70,50	+1,00	24	68,00	67,00	-1,00	32	66,00	65,75	-0,25
Circonf. coscia	1	52,00	52,50	+0,50	9	61,00	62,50	+1,50	17	59,25	58,00	-1,25	25	57,00	56,50	-0,50
	2	52,75	52,25	-0,50	10	63,00	62,50	-0,50	18	63,50	64,00	+0,50	26	60,00	59,50	-0,50
	3	57,25	57,50	+0,25	11	57,00	57,75	+0,75	19	61,75	61,00	-0,75	27	61,00	61,50	+0,50
	4	46,25	47,25	+1,00	12	53,50	53,25	-0,25	20	64,00	62,00	-2,00	28	58,00	59,00	+1,00
	5	55,00	54,50	-0,50	13	56,50	56,50	-	21	56,25	55,25	-1,00	29	58,00	57,50	-0,50
	6	53,25	52,25	-1,00	14	57,00	56,75	-0,25	22	58,00	57,00	-1,00	30	58,00	58,50	+0,50
	7	52,00	52,25	+0,25	15	61,00	61,00	-	23	60,00	59,50	-0,50	31	56,50	56,50	-
	8	55,25	55,75	+0,50	16	59,50	60,00	+0,50	24	59,50	59,00	-0,50	32	57,00	57,00	-
Circonf. fianchi	1	92,00	92,00	-	9	102,50	103,50	+1,00	17	100,00	99,00	-1,00	25	96,00	95,00	-1,00
	2	90,50	91,00	+0,50	10	105,50	105,50	-	18	107,00	107,50	+0,50	26	103,50	104,50	+1,00
	3	100,00	100,00	-	11	102,50	103,00	+0,50	19	101,50	101,00	-0,50	27	105,00	105,00	-
	4	87,00	86,50	-0,50	12	95,50	94,50	-1,00	20	103,50	102,50	-1,00	28	96,50	97,00	+0,50
	5	94,00	94,00	-	13	98,00	97,00	-1,00	21	96,50	95,00	-1,50	29	101,50	100,50	-1,00
	6	92,25	91,25	-1,00	14	101,00	100,50	-0,50	22	100,00	98,75	-1,25	30	103,00	103,50	+0,50
	7	91,50	92,00	+0,50	15	102,00	102,25	+0,25	23	92,50	92,50	-	31	92,50	92,00	-0,50
	8	92,00	92,50	+0,50	16	99,50	99,50	-	24	94,00	93,50	-0,50	32	89,00	88,75	-0,25

Tab. 1 – Variazione di parametri antropometrici (espressi in cm) di soggetti femminili con cellulite, prima e dopo trattamento per 90 giorni con *Melilotus officinalis*, *Centella asiatica*, complesso “multierbe” e controllo.

Trattamento	Sogg.	Prima	Dopo	Δ
<i>Mellilotus officinalis</i>	1	6,0	4,5	-1,5
	2	6,0	4,0	-2,0
	3	8,0	7,0	-1,0
	4	7,0	5,0	-2,0
	5	8,5	6,5	-2,0
	6	7,0	5,0	-2,0
	7	6,0	5,0	-1,0
	8	6,0	5,0	-1,0
<i>Centella asiatica</i>	9	6,0	7,0	+1,0
	10	8,0	7,0	-1,0
	11	7,0	5,5	-1,5
	12	9,0	8,0	-1,0
	13	6,0	4,5	-1,5
	14	6,5	4,5	-2,0
	15	7,5	6,5	-1,0
	16	8,0	7,5	-0,5
Complesso multierbe	17	9,0	8,5	-0,5
	18	8,0	8,0	-
	19	9,0	7,5	-1,5
	20	10,0	9,0	-1,0
	21	7,0	8,0	-1,0
	22	7,5	6,5	-0,5
	23	7,0	7,0	-
	24	8,0	7,0	-1,0
Controllo	25	7,0	6,5	-0,5
	26	8,0	8,0	-
	27	8,0	7,5	-0,5
	28	9,0	9,0	-
	29	6,5	5,5	-1,0
	30	8,5	8,5	-

	31	8,0	8,0	-
	32	9,0	8,5	-0,5

Tab. 2 – Valutazione del fenomeno "buccia d'arancia" su soggetti femminili con cellulite, prima e dopo trattamento per 90 giorni con *Melilotus officinalis*, *Centella asiatica*, complesso "multierbe" e controllo.

	<i>Melilotus officinalis</i>				<i>Centella asiatica</i>				Complesso multierbe				Controllo			
	Sogg.	Prima	Dopo	Δ	Sogg.	Prima	Dopo	Δ	Sogg.	Prima	Dopo	Δ	Sogg.	Prima	Dopo	Δ
Velocità di flusso capillare	1	7,46	11,12	+3,66	9	7,50	15,34	+7,84	17	9,01	5,06	-3,95	25	7,44	8,25	+0,81
	2	7,68	7,44	-0,24	10	7,31	6,17	-1,14	18	5,97	8,26	+2,29	26	7,12	9,15	+2,03
	3	7,81	9,24	+1,43	11	5,62	15,56	+9,94	19	8,87	8,27	-0,60	27	11,22	9,12	-2,10
	4	5,76	5,59	-0,17	12	7,12	7,75	+0,63	20	7,40	5,59	-1,81	28	7,21	5,14	-2,07
	5	6,52	11,16	+4,64	13	5,96	11,99	+6,03	21	7,23	7,83	+0,60	29	8,21	8,06	-0,15
	6	7,24	11,05	+3,81	14	7,41	9,58	+2,17	22	7,14	9,40	+2,26	30	6,19	7,88	+1,69
	7	7,69	9,65	+1,96	15	6,88	11,00	+4,12	23	8,33	7,29	-1,04	31	7,87	6,83	-1,04
	8	6,81	9,21	+2,40	16	7,03	11,41	+4,38	24	7,09	9,56	+2,47	32	7,49	7,17	-0,32
PO ₂ transcutanea	1	65,82	70,34	+4,52	9	39,77	48,43	+8,66	17	70,39	69,49	-0,90	25	58,22	55,09	-3,13
	2	55,66	60,53	+4,87	10	53,95	63,83	+9,88	18	50,59	54,31	+3,72	26	65,18	65,46	+0,28
	3	69,55	72,42	+2,87	11	69,21	78,28	+9,07	19	57,63	61,54	+3,91	27	48,25	48,11	-0,14
	4	63,14	69,09	+5,95	12	73,74	81,89	+8,15	20	65,10	67,84	+2,74	28	72,66	70,52	-2,14
	5	70,69	74,81	+4,12	13	66,55	72,56	+6,01	21	63,74	66,28	+2,54	29	70,36	72,00	+1,64
	6	68,63	72,29	+3,66	14	58,35	67,45	+9,10	22	65,80	69,71	+3,91	30	68,56	68,28	-0,28
	7	64,47	69,91	+5,44	15	59,68	69,12	+9,44	23	56,22	60,65	+4,43	31	65,87	67,34	+1,47
	8	59,05	62,86	+3,81	16	71,14	78,76	+7,62	24	69,83	73,68	+3,85	32	60,17	61,10	+0,93
PCO ₂ transcutanea	1	28,56	30,85	+2,29	9	32,69	30,01	-2,68	17	29,37	31,45	-2,08	25	35,24	35,48	+0,40
	2	32,83	27,84	-4,99	10	31,88	32,13	+0,25	18	32,36	31,85	-0,51	26	31,25	32,55	+1,30
	3	32,77	28,66	-4,11	11	36,14	32,96	-3,18	19	34,55	35,14	+0,59	27	35,18	34,36	-0,82
	4	29,57	28,34	-1,23	12	30,80	28,05	-2,75	20	29,67	27,31	-2,36	28	32,16	32,56	+0,40
	5	30,90	28,67	-2,23	13	36,08	32,34	-3,74	21	34,51	32,86	-1,65	29	33,33	31,56	-1,77
	6	32,43	29,27	-3,16	14	35,04	32,06	-2,98	22	33,54	32,06	-1,48	30	32,56	35,25	+2,69
	7	35,76	32,48	-3,28	15	33,19	29,56	-3,63	23	29,66	28,73	-0,93	31	35,98	36,35	+0,37

	8	35,20	32,68	-2,52	16	34,31	30,73	-3,58	24	33,40	31,19	-2,21	32	34,44	35,45	+1,01
--	---	-------	-------	-------	----	-------	-------	-------	----	-------	-------	-------	----	-------	-------	-------

Tab. 3 - Variazione dei parametri reologici: velocità di flusso capillare, pressione transcutanea di ossigeno e pressione transcutanea di CO₂ in soggetti femminili con cellulite, prima e dopo trattamento per 90 giorni con *Melilotus officinalis*, *Centella asiatica*, complesso "multierbe" e controllo. Velocità di flusso espressa in U.A.; PO₂ e PCO₂ espresse in mmHg.

BIBLIOGRAFIA

- ANDREOZZI G.M., 1996 - *Dynamic Measurement and Functional Assessment of tcpO₂ and tcpCO₂ in the Peripheral Arterial Disease*. *J. Cardiovascular Diagnosis and Procedures*, 13 (2): 155-163.
- ANDREOZZI G.M., SIGNORELLI S., 1990 - *Oxygen transcutaneous tensiometry (tcpO₂) on the microcirculatory evaluation of peripheral arterial disease*. *CV World Report*, 3: 37-39.
- BAILLY P.J., 1976 - *Une nouvelle thérapeutique de la cellulite par l'extrait de Centella asiatica*. *Méd. Pratic.*, 37: 629
- BRINKHAUS B., LINDNER M., SHUPPAN D., HAHN E.G., 2000 - *Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant Centella asiatica*. *Phytomedicine*, 7: 427-448.
- CASLEY-SMITH J.R. 1996 - *Treatment of limphoedema by complex physical therapy with and without oral and topical benzopyrones*. *Lymphology*, 29: 76-82.
- CESARONE M.R., BELCARO G., DE SANCTIS M.T., INCANDELA L., CACCHIO M., BAVERA P., IPPOLITO E., BUCCI M., GRIFFIN M., GEROUKAKOS G., DUGALL M., BUCCELLA S., KLEYWEGT S., CACCHIO M., 2001 - *Effects of the total triterpenic fraction of Centella asiatica in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial*. *Angiology*, 52 Suppl. 2: 15-18.
- DEMITSU T., OKADA O., YONEDA K., MANABE M., 1999 - *Lipodermatosclerosis - report of three cases and review of the literature*. *Dermatology*, 199 (3): 271-3.
- DIEHM C., 1996 - *The role of oedema protective drugs in the treatment of chronic venous insufficiency. A review of evidence based on placebo-controlled clinical trials with regard to efficacy and tolerance*. *Phlebology*, 11: 23-29
- GREENBERG A.S., HASAN A., MONTALVO B.M., FALABELLA A., FALANGA V., 1996 - *Acute lipodermatosclerosis is associated with venous insufficiency*. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 35 (4): 566-8.
- HEXSEL D., ORLANDI C., ZECHMEISTER DO PRADO D., 2005 - *Botanical extracts used in the treatment of cellulite*. *Dermatol. Surg.*, 31(7 Pt 2): 866-72; discussion 872.
- LIS-BALCHIN M., 1999 - *Parallel placebo-controlled clinical study of a mixture of herbs sold as a remedy for cellulite*. *Phytother. Res.*, 13 (7): 627-9.
- LOTTI T., GHERSETICH I., GRAPPONE C., DINI G., 1990 - *Proteoglycans in so-called cellulite*. *Int. J. Dermatol.*, 29 (4): 272-4.
- NEMETH AJ, EAGLSTEIN WH, FALANGA V., 1989 - *Clinical parameters and transcutaneous oxygen measurements for the prognosis of venous ulcers*. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 20 (2 Pt 1): 186-90.
- QUERLEUX B., CORNILLON C., JOLIVET O., BITTOUN J., 2002 - *Anatomy and physiology of subcutaneous adipose tissue by in vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy: relationships with sex and presence of cellulite*. *Skin Res. Technol.*, 8 (2): 118-24.
- ROSZINSKI S., KOSER T., WILHELM K.P., SCHMELLER W., 1993 - *Oxygenation of the dermis and subcutis in dermatoliposclerosis*. *Vasa*, 22 (4): 297-305.

- TAUSSIG S.J., BATKIN S., 1988 - *Bromelain, the enzyme complex of pineapple (Ananas comosus) and its clinical application. An update.* *J. Ethnopharmacology*, 22: 191-203.
- VAN VLIET M., ORTIZ A., AVRAM M.M., YAMAUCHI P.S., 2005 - *An assessment of traditional and novel therapies for cellulite.* *J. Cosmet. Laser Ther.*, 7 (1): 7-10.
- VANE J.R., ANGGARD E.E., BOTTING R.M., 1990 - *Regulatory functions of the vascular endothelium.* *N. Engl. J. Med.* 323: 27-36.