



Borragine

Borago officinalis

Nome botanico

Borago officinalis L. (Borraginaceae)

Parti usate

Olio estratto dai semi.

Descrizione del prodotto

Liquido di colore giallo chiaro, molto fluido e privo di particolare sapore.

Componenti principali

Acidi grassi poliinsaturi PUFA omega-6 contenuti nella frazione lipidica del seme, in particolare acido gamma-linolenico (GLA).

Attività farmacologica

L'acido gamma-linolenico (GLA) è il precursore delle prostaglandine di serie1 (PGE₁), sostanze ormonosimili coinvolte nell'omeostasi del tessuto cutaneo e nelle reazioni infiammatorie-allergiche.

Impiego clinico

Integrazione dietetica di acido γ -linolenico. Sindrome premestruale. Dermatiti croniche ed eczema atopico. Prevenzione di patologie legate all'invecchiamento: ipertensione e malattia aterosclerotica, artrite reumatoide, ecc.

Controindicazioni

Non vi sono particolari controindicazioni all'uso dell'olio ottenuto dai semi.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Non sono noti studi clinici controllati in donne in gravidanza e durante allattamento: in conformità con la prassi medica generale, il prodotto non deve essere impiegato senza prima avere sentito il parere del medico.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

In rari casi lievi disturbi gastrointestinali.

Note Bibliografiche

Composizione

L'olio di semi di Borragine viene utilizzato per il suo rilevante contenuto in acido gamma-linolenico (GLA), acido grasso poliinsaturo della serie ω -6 definito semiessenziale, che nella droga raggiunge un tenore medio del 17-25%, molto più elevato che in altre fonti vegetali. L'olio di Borragine contiene inoltre acido α -linolenico (ALA), precursore della serie ω -3, e numerosi altri acidi grassi poliinsaturi (PUFA)¹. Sia il GLA sia l'ALA sono presenti nel seme di *Borago officinalis* come esteri del glicerolo (triacilgliceroli o trigliceridi), con struttura diversa a seconda del tipo e della posizione dell'acido grasso su uno dei tre carboni del glicerolo. Ne derivano 79 specie diverse di trigliceridi identificati in HPLC². Il GLA è un acido grasso molto raro negli alimenti; si trova solo nel latte materno³ e in poche fonti vegetali, quali l'olio di Borragine (*Borago officinalis*), di Enotera (*Oenothera biennis*) e di Ribes nero (*Ribes nigrum*). Si ritrova poi anche in alcuni funghi. La stereospecificità del GLA varia a seconda dell'olio di origine. Esso è concentrato in posizione sn-2 nell'olio di Borragine, mentre è concentrato in posizione sn-3 nell'olio di Enotera e nell'olio di Ribes.

Farmacocinetica

La farmacocinetica del GLA è stata studiata nel volontario sano, con somministrazione del composto a digiuno, 2 volte al dì (7:00 a.m e 7:00 p.m.). La biodisponibilità sistemica del GLA è risultata piuttosto elevata, con un picco plasmatico riscontrato dopo (4.4 ± 1.9) ore dalla somministrazione del mattino e dopo (2.7 ± 1.2) ore dalla somministrazione della sera⁴.

¹ "Gas chromatography–mass spectrometry analysis of seed *Borago officinalis* essential oil (EO) revealed the presence of 16 volatile components. β -Caryophyllene (26%) and p-cymene-8-ol (19.7%) represented the major components, while nonadecane (0.7%) and hexanol (0.7%) were the minor ones. The EO composition was characterized by higher abundance of oxygenated monoterpenes (27.7%), followed by sesquiterpenes (26%). Fatty **acid composition showed the predominance of linoleic (35.4%), oleic (24.2%) and γ -linolenic (20.4%) acids**. Polyphenols were analyzed by reversed-phase high-performance liquid chromatography after acid hydrolysis of phenolic acid esters. Six phenolic acids were identified in seed extract and **rosmarinic acid** was the predominant one with 1.65 mg/g dry matter weight equivalent to 33% of total phenolic acids." (*Baya Mhamdi et al. Biochemical characterization of borage (*Borago officinalis* L.) seeds. Journal of Food Biochemistry 2009; 33(3), 331-341*).

² *Laakso P, Voutilainen P. Analysis of triacylglycerols by silver-ion high-performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. Lipids 1996; 31: 1311-22.*

³ "La fonte più ricca di GLA è il latte materno; il latte vaccino o di soia non ne contengono. Il neonato richiede sei mesi per attivare la delta-6-desaturasi, e ciò spiega l'importanza dell'allattamento al seno rispetto a quello artificiale." (*Physicians' Desk Reference (PDR) for Nutritional Supplements. Prima edizione italiana, CEC & Planta Medica, 2003*)

⁴ " γ -linolenic acid shows an absorption-elimination pattern after the oral administration and its AUC 24h and C_{max} are significantly increased over the baseline values. After the evening administration, $t_{(max)}$ is shorter (2.7 ± 1.2 h) than after the morning administration (4.4 ± 1.9 h)." (*Martens-Lobenhoffer J, Meyer FP. Pharmacokinetic data of γ -linolenic acid in healthy volunteers after the administration of evening primrose oil. Inter J Clin Pharmacol Ther 1998; 36:363-6*).

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche e gli impieghi clinici descritti per l'olio di *Borago officinalis* sono:

Integrazione di acidi grassi essenziali. Gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA, Polinsaturated Fatty Acids) si caratterizzano per la presenza di doppi legami, o legami insaturi, sulla catena lipidica: il numero e la posizione di questi doppi legami insaturi contraddistingue il singolo lipide. Gli acidi grassi essenziali (chiamati EFA, Essential Fatty Acids o AGE, Acidi grassi Essenziali) costituiscono un particolare gruppo di acidi grassi poliinsaturi; in particolare sono quelli che non possono essere sintetizzati dall'organismo umano ma devono essere introdotti con la dieta. Esistono otto serie differenti di acidi grassi essenziali, ma le principali sono la serie omega-6 e la serie omega-3. Queste due principali classi di EFA si distinguono in base alla posizione del primo doppio legame rispetto al carbonio terminale (ovvero, si parla di serie omega-3 e omega-6 quando il primo doppio legame della catena carboniosa è posto, rispettivamente, a 3 e 6 atomi di distanza dal carbonio metilico, convenzionalmente indicato come carbonio 1 o carbonio ω).

Nell'ambito della serie ω -6, il cui capostipite è l'acido linoleico (LA) (C18:2, n-6), ricopre un ruolo di rilievo il suo diretto derivato acido gamma-linolenico (GLA) (C18:3, n-6)⁵; da esso si formano poi gli acidi arachidonico (AA) (C20:4, n-6) e docosapentaenoico (C22:5, n-6). Nell'ambito della serie ω -3 il capostipite è invece l'acido α -linolenico (ALA) (C18:3, n-3), dal quale si formano i più noti acidi grassi EPA e DHA. Le fonti naturali di LA e dei PUFA omega-6 sono vegetali: olio di mais, di soia, di girasole, di oliva, di borragine, di enotera, di ribes nero, ecc.; mentre l'acido alfa-linoleico e i PUFA omega-3 si trovano solo nell'olio di lino e di noci, nel pesce, nell'olio di pesce e nei crostacei. Gli acidi grassi essenziali sono componenti indispensabili delle membrane che rivestono le cellule e sono i precursori degli eicosanoidi, una famiglia di sostanze ormono-simili (conosciuti anche come bioregolatori o "superormoni") che include una notevole varietà di molecole fra cui prostaglandine, trombossani, leucotrieni. Come gli ormoni, gli eicosanoidi operano come sistemi di controllo e quindi con azioni fra loro di tipo opposto regolando numerose funzioni fisiologiche fondamentali quali il tono della parete vascolare e la fluidità ematica, lo sviluppo e la funzionalità del tessuto nervoso, il corretto funzionamento di tiroide, surrenali, mucose, mantengono la pelle morbida ed elastica, modulano l'attività del sistema immunitario, le reazioni infiammatorie, ecc.

Effetti sul metabolismo delle prostaglandine (PG) e dei leucotrieni (LTs). Anche se tutte e due le principali classi di EFA possono essere tramutate in eicosanoidi, gli omega-6 sono i più importanti per la loro produzione. La produzione degli eicosanoidi inizia con l'acido linoleico (LA), molto facile da reperire perché presente praticamente in tutti gli alimenti. Di regola, più elevato è

⁵ "I numeri tra le parentesi stanno a indicare che LA e GLA hanno rispettivamente a 2 e 3 doppi legami nella loro catena, la quale è composta da 18 atomi di carbonio. Questi doppi legami sono in configurazione *cis*, e ciò significa che i loro due atomi di idrogeno si trovano dalla stessa parte del piano formato dal doppio legame. I legami *cis* separati da un gruppo metilene danno una forma elicoidale alle molecole degli EFA." (*Physicians' Desk Reference (PDR) for Nutritional Supplements. Prima edizione italiana, CEC & Planta Medica, 2003*).

il contenuto in grassi dell'alimento, più elevato è il contenuto in acido linoleico. Questo acido viene trasportato all'interno delle cellule dalle lipoproteine LDL (le stesse che trasportano il colesterolo) e grazie all'enzima Delta-6 desaturasi viene quindi convertito ad acido gamma-linolenico (GLA: C18:3, n-6), che invece è piuttosto raro negli alimenti. L'utilità di introdurre supplementi dietetici a base di GLA deriva tuttavia dalla labilità dell'enzima Delta-6 desaturasi, coinvolto nella conversione dell'acido linoleico in GLA⁶. Circa a partire dai trent'anni, infatti, l'attività della Delta-6-desaturasi si riduce sempre più al punto che l'abilità alla produzione di eicosanoidi "buoni" all'età di 65 anni è solo un terzo rispetto a quella dei 25 anni. Ciò può in parte spiegare come varie malattie cronicodegenerative legate ad uno squilibrio degli eicosanoidi aumentino con l'aumentare dell'età. Diversi altri fattori, quali lo stress, patologie varie (come diabete e malattie virali), eccesso nella dieta di grassi saturi e oli vegetali parzialmente idrogenati (ricchi di acidi grassi trans), possono poi ulteriormente contribuire ad inibire la produzione di GLA.

Per produrre gli eicosanoidi, il GLA deve essere convertito in un altro acido grasso chiamato acido diomo-gammalinoleico (DGLA: C20:3, n-6), "più lungo" di due unità carboniose⁷. È a questo punto che le vie biochimiche con cui vengono prodotti gli eicosanoidi si separano. In una, il DGLA diventa parte della molecola PGE₁ (prostaglandine della serie 1), che appartiene ad una serie di eicosanoidi "buoni" dotati di attività antiaggregante piastrinica, cardioprotettiva, antiaterogena, vasodilatatrice ed antiinfiammatoria⁸. Un aumento della sintesi di questi eicosanoidi regolatori viene considerato fondamentale per la salute e obiettivo di un intervento nutrizionale⁹. L'altra via, invece, attivata da un altro enzima chiamato delta-5-desaturasi, converte il DGLA in acido arachidonico (AA), l'acido grasso precursore dei cosiddetti eicosanoidi "cattivi" come le PGE₂ (che hanno effetti opposti alle PGE₁: promuovono la risposta infiammatoria e deprimono l'attività immunitaria), il trombossano

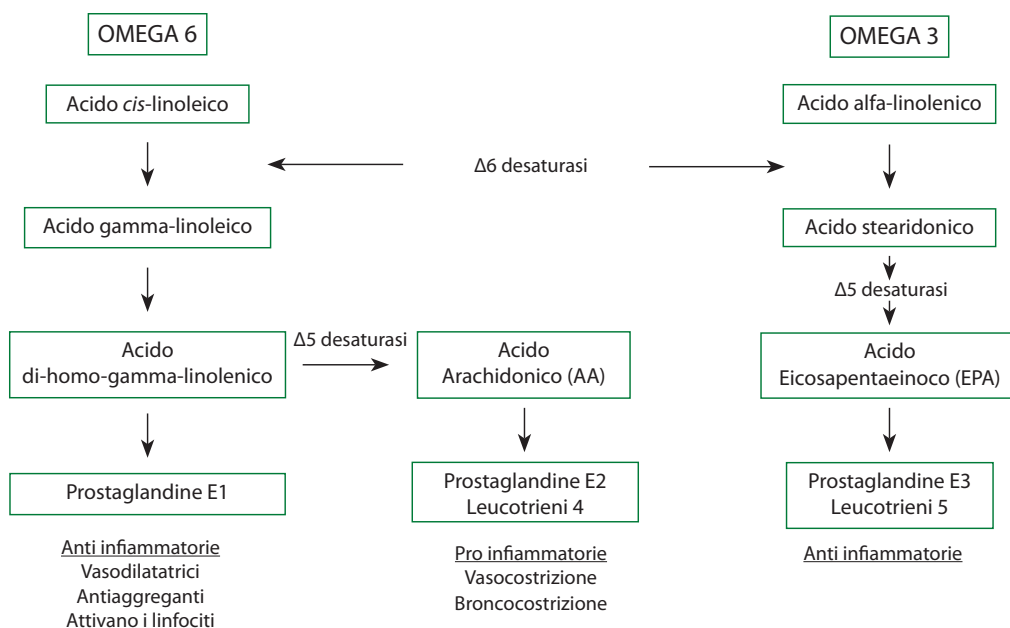
⁶ Umeda-Sawada R, Fujiwara Y, Ushiyama I, Sagawa S, Morimitsu Y, Kawashima H, Ono Y, Kiso Y, Matsumoto A, Seyama Y. Distribution and metabolism of diomo-gamma-linolenic acid (DGLA, 20:3n-6) by oral supplementation in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006 Sep;70(9):2121-30.

⁷ "γ-linolenic acid (GLA), when **provided as a dietary supplement, has been reported to improve clinical symptoms of several inflammatory disorders... Taken together, these data reveal that there are enzymes within the human neutrophil that metabolize GLA or its elongation product DGLA, and that the metabolism of GLA and AA. may interact at a number of critical junctures.**" (Chilton-Lopez, Surette ME, Swan DD, Fonteh AN, Johnson MM, Chilton FH. *Metabolism of γ-linolenic acid in human neutrophils. Journal of Immunology* 1996; 156: 2941-7).

⁸ "Le prostaglandine vengono normalmente suddivise nei tre gruppi seguenti: 1) **Serie 1 (PGE₁)**: considerate "buone", derivano dall'acido diomo-gamma-linoleico (DGLA); 2) **Serie 2 (PGE₂)**: considerate "cattive", derivano dall'acido arachidonico (AA); 3) **Serie 3 (PGE₃)**: considerate "buone", derivano dall'acido eicosapentaenoico (EPA, della serie omega-3). Mentre gli eicosanoidi della serie 2 (derivati dall'acido arachidonico) hanno la capacità di aumentare le reazioni allergiche, la proliferazione cellulare, la pressione sanguigna, le reazioni infiammatorie, l'aggregazione piastrinica, la trombogenesi e il vasospasmo, gli eicosanoidi della serie 1 e della serie 3 hanno effetti opposti." (Goodman & Gilman - *Le Basi Farmacologiche della Terapia - il Manuale 11/ed di: Laurence Brunton, Keith Parker, Donald Blumenthal, Iain Buxton Curatore edizione italiana: Cesare R. Sirtori, Laura Calabresi, Fabio Celotti, Giancarlo Folco, Stefano Govoni, Angelo Sala*).

⁹ Tocher DR, Bell JG, Farndale BM, Sargent JR. Effects of dietary γ-linolenic acid-rich borage oil combined with marine fish oils on tissue phospholipid fatty acid composition and production of prostaglandins E and F of the 1-, 2- and 3-series in a marine fish deficient in δ5 fatty acyl desaturase. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1997; 57: 125-34.

A₂ (TXA₂, che provoca aggregazione piastrinica e vasocostrizione) e i leucotrieni come il LTB₄ (che promuovono allergie e malattie cutanee)¹⁰. L'equilibrio intracellulare fra DGLA e AA, che può essere controllato con l'integrazione alimentare¹¹, determina quale produzione di eicosanoidi (buoni e cattivi) venga approntata quando la cellula viene stimolata dall'ambiente esterno. In condizioni fisiologiche, la formazione di PGE₂ dall'acido arachidonico è una reazione molto più lenta di quella che porta alla formazione delle prostaglandine della serie 1 a partire dal GLA; inoltre, le PGE₁ prodotte vanno ulteriormente ad inibire la formazione di acido arachidonico e di PGE₂.



Su questi presupposti metabolici si basano la maggior parte delle proprietà terapeutiche ascritte agli oli di Borragine, di Enotera e di Ribes nero (miglioramento della salute di pelle ed annessi cutanei, riduzione dei sintomi associati alla sindrome premestruale, agli eczemi e alla psoriasi, all'artrite reumatoide). In quanto fonti alimentari di GLA, questi oli vegetali hanno infatti la capacità di indirizzare la sintesi endogena di prostaglandine verso la produzione di composti a ridotta

¹⁰ Ziboh VA, Naguwa S, Vang K, Wineinger J, Morrissey BM, Watnik M, Gershwin ME. Suppression of leukotriene B4 generation by ex-vivo neutrophils isolated from asthma patients on dietary supplementation with gammalinolenic acid-containing borage oil: possible implication in asthma. *Clin Dev Immunol*. 2004 Mar;11(1):13-21.

¹¹ "Considerable debate remains regarding the distinct biological activities of individual polyunsaturated fatty acids (PUFA). One of the most interesting yet controversial dietary approaches has been the possible prophylactic role of dietary γ -linolenic acid (GLA) in treating various chronic disease states. **This strategy is based on the ability of diet to modify cellular lipid composition and eicosanoid (cyclooxygenase and lipoxigenase) biosynthesis...** Although an optimal feeding regimen to maximize the potential benefits of dietary GLA has not yet been determined, **it is the purpose of this review to summarize the most recent search that has focused on objectively and reproducibly determining the mechanism(s) by which GLA may ameliorate health problems.**" (Fan YY, Chapkin RS. Importance of dietary γ -linolenic acid in human health and nutrition. *Journal of Nutrition* 1998; 128: 1411-4).

attività proinfiammatoria¹². Tale meccanismo, dimostrato in diversi modelli sperimentali, rende l'impiego di questi oli vegetali particolarmente interessante in diverse patologie croniche di natura infiammatoria che non hanno ancora trovato un trattamento farmacologico convalidato¹³.

Il rapporto omega-3/omega-6. Da un punto di vista generale, gli eicosanoidi "cattivi" derivano dall'acido arachidonico (AA), un acido grasso presente diffusamente nei grassi vegetali e anche animali oppure prodotto a partire dall'acido linoleico (LA, omega-6), molto abbondante nella maggior parte degli oli vegetali. Quelli "buoni" vengono invece prodotti attraverso due vie: a partire dagli acidi grassi omega-3, da cui originano gli eicosanoidi della serie 3, oppure a partire dal GLA (omega-6), che si trasforma in DGLA da cui originano gli eicosanoidi della serie 1. In entrambi i casi, le fonti alimentari di questi precursori sono limitate: pesce, noci, semi di lino per gli omega-3 (ALA, EPA e DHA) e oli di Borragine, Enotera e Ribes nero per il GLA. Per favorire il giusto equilibrio tra eicosanoidi buoni e cattivi il rapporto nella dieta tra omega-3 ed omega-6 dovrebbe essere almeno di 1:6 (gli studi più recenti indicano valori ottimali compresi tra 1:2 e 1:4), a fronte dell'attuale 1:15, valore tipico dei Paesi occidentali industrializzati. Riequilibrare tale rapporto, che nella dieta dei nostri antichi predecessori era intorno a 1:1, è molto importante per la salute. Omega-3 e omega-6, inoltre, competono per lo stesso sistema enzimatico per dare origine ai derivati delle rispettive famiglie, per cui un'eccessiva assunzione di omega-6 interferisce con la formazione degli omega-3 e viceversa¹⁴.

¹² "We examined the effect of diets enriched in γ -linolenic acid (GLA) on acute inflammation. **Diets enriched with GLA suppressed inflammation markedly in all models...** The lesion was far less severe and usual pouch lining architecture was maintained in animals given dietary GLA. Livers of rats fed borage seed oil were enriched in GLA and dihomo- γ -linolenic acid (DGLA), and the DGLA/arachidonate ratio was increased 5-fold compared with animals fed safflower oil. **Enrichment of diet with plant seed oils rich in GLA may provide away to alter generation of prostaglandins and leukotrienes and to influence acute and chronic inflammatory responses.**" (Tate G, Mandell BF, Laposata M, Ohliger D, Baker DG, Schumacher HR, Zurier RB. *Suppression of acute and chronic inflammation by dietary γ -linolenic acid. J Rheumatol 1989; 16: 729-34*).

¹³ "Over the past 100 years, changes in the food supply in Western nations have resulted in alterations in dietary fatty acid consumption, leading to a dramatic increase in the ratio of omega-6 (omega6) to omega3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in circulation and in tissues. Increased omega6/omega3 ratios are hypothesized to increase inflammatory mediator production, leading to higher incidence of inflammatory diseases, and may impact inflammatory gene expression. To determine the effect of reducing the omega6/omega3 ratio on expression of inflammatory pathway genes in mononuclear cells, healthy humans were placed on a controlled diet for 1 week, then given fish oil and borage oil for an additional 4 weeks. Serum and neutrophil fatty acid composition and ex vivo leukotriene B(4) production from stimulated neutrophils were measured at the start and end of the supplementation period and after a 2-week washout. RNA was isolated from mononuclear cells and expression of PI3K, Akt, NFkappaB, and inflammatory cytokines was measured by real-time PCR. A marked increase was seen in serum and neutrophil levels of long-chain omega3 PUFA concomitant with a reduction in the omega6/omega3 PUFA ratio (40%). The ex vivo capacity of stimulated neutrophils to produce leukotriene B(4) was decreased by 31%. Expression of PI3Kalpha and PI3Kgamma and the quantity of PI3Kalpha protein in mononuclear cells was reduced after supplementation, as was the expression of several proinflammatory cytokines. These data reveal that **PUFA may exert their clinical effects via their capacity to regulate the expression of signal transduction genes and genes for proinflammatory cytokines.**" (Weaver KL, Ivester P, Seeds M, Case LD, Arm JP, Chilton FH. *Effect of dietary fatty acids on inflammatory gene expression in healthy humans. J Biol Chem. 2009 Jun 5;284(23):15400-7*).

¹⁴ "The importance of omega-3 essential fatty acids in the diet is now evident, as well as the need to return to a more physiologic omega-6/omega-3 ratio of about 1-4/1 rather than the ratio of 20-16/1 provided by current Western diets. (...)

Sindrome premenstruale. La sindrome premenstruale è un problema femminile piuttosto frequente, caratterizzato da tensione dei seni, irritabilità, tendenza alla depressione, sensazione di gonfiore, mal di testa, che si manifesta nei giorni precedenti l'inizio delle mestruazioni. È opinione diffusa che la sindrome premenstruale sia determinata da una eccessiva produzione di prolattina, e che la prostaglandina E₁ (PGE₁), prodotta a partire dagli acidi grassi poliinsaturi della serie omega-6, contribuisca ad attenuare gli effetti di una iperprolattinemia. Per questo motivo, alcuni AA. hanno suggerito l'uso del GLA nel trattamento della sindrome premenstruale. Diverse sperimentazioni cliniche in doppio cieco controllate con placebo, e due lavori su popolazioni di pazienti molto ampie, hanno dimostrato l'efficacia terapeutica del GLA¹⁵; i sintomi che più di altri rispondono al trattamento sono la depressione e l'irritabilità, il dolore o la tensione al seno, e la ritenzione idroelettrolitica tipica della sindrome premenstruale¹⁶. Secondo studi più recenti, tuttavia, le evidenze cliniche a supporto dell'efficacia del GLA e/o dell'olio di Borragine nel trattamento della sindrome premenstruale sarebbero insufficienti a raccomandarne l'uso terapeutico¹⁷.

Dermatiti croniche ed eczema atopico. L'acido gamma-linolenico (GLA) è coinvolto nel mantenimento delle normali funzioni di barriera della pelle, sia riducendo la perdita d'acqua nello strato corneo sia svolgendo un'azione rigenerante e correttiva degli squilibri secretori a livello delle ghiandole sebacee. Per questo motivo – in quanto fonte alimentare di GLA – l'olio di Borragine trova applicazione come supplemento dietetico in situazioni di particolare sofferenza per la pelle come dermatiti atopiche e da contatto, dermatiti seborroiche infantili, psoriasi, orticarie, e in generale in tutte le condizioni cutanee nelle quali è necessario mantenere una normale idratazione cutanea¹⁸.

It is only for the past 150 years that omega-3 fatty acids have been decreased in Western diets due to agribusiness and food processing." (Simopoulos A. *The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Experimental Biology and Medicine.* 2008; 233 (6):674-688.

¹⁵ Wu CC, Huang MY, Kapoor R, Chen CH, Huang YS. *Metabolism of omega-6 polyunsaturated fatty acids in women with dysmenorrhea. Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:216-9.

¹⁶ **"Many of the features of the premenstrual syndrome are similar to the effects produced by the injection of prolactin... It is possible that women with the syndrome are abnormally sensitive to normal amounts of prolactin.** There is evidence that prostaglandin E₁, derived from dietary essential fatty acids, is able to attenuate the biologic actions of prolactin and that in the absence of prostaglandin E₁ prolactin has exaggerated effects. **Attempts were made, therefore, to treat women who had the premenstrual syndrome with γ-linolenic acid, an essential fatty acid precursor of prostaglandin E₁...** Three double-blind, placebo-controlled studies, one large open study on women who had failed other kinds of therapy for the premenstrual syndrome and one large open study on new patients all demonstrated that γ-linolenic acid is a highly effective treatment for the depression and irritability, the breast pain and tenderness, and the fluid retention associated with the premenstrual syndrome." (Horrobin DF. *The role of essential fatty acids and prostaglandins in the premenstrual syndrome. J Reprod Med* 1983; 28: 465-8).

¹⁷ "...The current evidence suggests that oral evening primrose oil does not provide clinically significant improvement in persons with atopic dermatitis, and that it is also likely ineffective for the treatment of cyclical mastalgia and premenstrual syndrome. However, most trials to date have significant methodologic flaws and must be considered preliminary." (Bayles B, Usatine R. *Evening primrose oil. Am Fam Physician.* 2009 Dec 15;80(12):1405-8).

¹⁸ De Spirt S, Stahl W, Tronnier H, Sies H, Bejot M, Maurette JM, Heinrich U. *Intervention with flaxseed and borage oil supplements modulates skin condition in women. Br J Nutr.* 2009 Feb;101(3):440-5.

L'effetto di una supplementazione di GLA sulla traspirazione cutanea e sull'elasticità della pelle è indicato anche per contrastare l'invecchiamento cutaneo dovuto all'avanzare dell'età, ad eccessiva esposizione ai raggi solari o conseguente ad altri fattori di stress ambientale, come ad esempio, l'inquinamento atmosferico¹⁹. Nel bambino, la dermatite seborroica è spesso associata ad elevate concentrazioni plasmatiche di acidi grassi 18:1 n-9 e 20:2 n-6. Uno studio clinico ha studiato l'efficacia terapeutica della supplementazione con olio di Borragine nel trattamento della dermatite seborroica nel bambino²⁰: l'effetto benefico dell'olio sembra legato essenzialmente ad una riduzione della evaporazione transdermica e ad una azione reidratante cutanea²¹. Un altro studio clinico, che ha valutato l'effetto dell'olio per applicazione topica in 32 bambini con dermatite atopica lieve, riferisce risultati simili riguardo alla riduzione della disidratazione cutanea²². Alternativamente, si può ipotizzare che la produzione di PG e LKT a ridotta attività proinfiammatoria sia responsabile

¹⁹ "Human skin is not able to biosynthesize gamma-linolenic acid (GLA, 18:3 omega6) from the precursor linoleic acid (LA), or arachidonic acid (AA) from dihomo-gamma-linolenic acid (DHGLA). Dietary supplementation with GLA-rich seed oil of borage skips the step of hepatic 6-desaturation of fatty acids (FA) and, therefore, compensates the lack of these essential FA in conditions with impaired activity of delta 6-desaturase. Twenty-nine healthy elderly people (mean age 68.6 years), received a daily dose of 360 or 720 mg GLA for 2 months, using Borage oil in gelatine capsules (Quintisal 180, manufacturer Galderma Laboratorium GmbH, Freiburg, Germany). **The consumption of borage oil induced a statistically significant improvement of cutaneous barrier function in the elderly people, as reflected in a mean decrease of 10.8% in the transepidermal water loss. Thirty-four percent of the people noted itch before borage oil consumption and 0% afterwards. Dry skin was claimed to be reduced from 42 to 14%**, but no significant alteration of skin hydration was measured. The FA-composition of erythrocyte membrane phospholipids demonstrated an increase of GLA (+70%) and DHGLA (+18%) and a reduction of saturated and monounsaturated FA. There was no significant alteration in nervonic acid or in AA. content, but an increase in the DHGLA/AA ratio (+23%). Thus, the consumption of borage oil by elderly people lead to alteration of FA metabolism and improved skin function." (Brosche T, Platt D. *Effect of borage oil consumption on fatty acid metabolism, transepidermal water loss and skin parameters in elderly people. Arch Gerontol Geriatr. 2000 Mar-Apr;30(2):139-50.*)

²⁰ *Borage oil, an effective new treatment for infantile seborrhoeic dermatitis. Tollesson A, Frithz A. Br J Dermatol 1993; 129: 95.*

²¹ "Thirty-seven patients with clinically diagnosed infantile seborrhoeic dermatitis (ISD) were studied... **γ-linolenic acid is suggested to be of importance in maintaining normal TEWL and also in promoting recovery in patients suffering from ISD.**" (Tollesson A, Frithz A. *Transepidermal water loss and water content in the stratum corneum in infantile seborrhoeic dermatitis. Acta Dermato-Venerologica 1993; 73: 18-20.*)

²² "Those children who had worn undershirts coated with borage oil for 2 weeks showed improvements in their erythema and itch, which were statistically significant. **Transepidermal water loss from the back was decreased.** In the placebo group, there were no statistically significant differences. The undershirts coated with borage oil were found to be statistically effective, and had no side-effects on children with mild atopic dermatitis." (Kanehara S, Ohtani T, Uede K, Furukawa F. *Clinical effects of undershirts coated with borage oil on children with atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Dermatol. 2007 Dec;34(12):811-5.*)

degli effetti osservati con la *Borago officinalis* in alcune forme di infiammazione cronica^{23,24}. A proposito del ruolo di immunomodulazione dei PUFA nella patogenesi della dermatite atopica, ricercatori della Goethe University di Francoforte hanno valutato l'impatto degli acidi grassi polinsaturi sulla dermatite atopica attraverso supplementazioni nella dieta dei neonati. Sulla base della decisione dei genitori circa l'alimentazione primaria dei loro bambini, le madri ed i neonati sono stati randomizzati a ricevere supplementazioni di acido gamma-Linolenico (GLA) o placebo, per 6 mesi. I neonati allattati al seno hanno ricevuto le supplementazioni di GLA attraverso le loro madri. La formula alimentare consisteva in un idrolizzato di siero commerciale privo di acidi grassi polinsaturi. Dei 131 neonati eleggibili, 24 hanno sviluppato dermatite atopica nell'arco del primo anno di vita. Di questi, 9 appartenevano al gruppo esclusivamente allattato al seno (n=58), 14 al gruppo ad alimentazione combinata (n=53) ed 1 al gruppo che non era mai stato allattato al seno (n=20). Nei soggetti con dermatite atopica, ad 1 anno di età i livelli plasmatici delle immunoglobuline E (IgE) erano più bassi nel gruppo dei soggetti che avevano ricevuto supplementazione di GLA. Nel gruppo supplementato con GLA, i livelli dell'acido grasso polinsaturo nel latte materno sono risultati simili nei neonati atopici ed in quelli non-atopici. Nel gruppo dei soggetti che non avevano ricevuto supplementazioni, il contenuto di GLA nel latte materno era pari allo 0.07% degli acidi grassi totali nel caso dei bambini atopici e dello 0.17% nei bambini non-atopici (p<0.01). Da quanto osservato, è stato possibile affermare che l'integrazione alimentare con GLA potrebbe non prevenire la dermatite atopica²⁵. Gli effetti positivi osservati potrebbero tuttavia dipendere, almeno in parte, dalla capacità dell'acido gamma-linolenico di aumentare l'interferone gamma e di ridurre le IgE²⁶. Studi recenti confermano in effetti che in bambini affetti da dermatite atopica, la supplementazione

²³ "... it has been established that there is no deficit of linoleic acid in atopic eczema. Concentrations of linoleic acid instead tend to be elevated in blood, milk, and adipose tissue of patients with atopic eczema, whereas concentrations of linoleic acid metabolites are substantially reduced. This suggests reduced conversion of linoleic acid to gamma-linolenic acid (GLA). In most but not all studies, **administration of GLA has been found to improve the clinically assessed skin condition, the objectively assessed skin roughness, and the elevated blood catecholamine concentrations of patients with atopic eczema.** Atopic eczema may be a minor inherited abnormality of EFA metabolism." (Horrobin DF. *Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. American Journal of Clinical Nutrition* 2000 Jan; Vol. 71, No.1, 367S-372S).

²⁴ "Clinical reports have attributed the amelioration of chronic inflammatory skin disorders to the presence of certain polyunsaturated fatty acids (PUFA) in dietary oils... **Our data demonstrated that dietary oils influence the distribution of PUFA in epidermal phospholipids and the epidermal levels of PUFA-derived hydroxy fatty acids...** Thus, the altered profiles of epidermal 15-lipoxygenase products generated from particular dietary oils may be responsible, at least in part, for reported ameliorative effects of oils on chronic inflammatory skin disorders." (Miller CC, Tang W, Ziboh VA, Fletcher MP. *Dietary supplementation with ethyl ester concentrates of fish oil (n-3) and borage oil (n-6) polyunsaturated fatty acids induces epidermal generation of local putative anti-inflammatory metabolites. J Invest Dermatol* 1991; 96: 98-103).

²⁵ Takwale A, Tan E, Agarwal S, Barclay G, Ahmed I, Hotchkiss K, et al. *Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: Randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. BMJ* 2003;327:1358-9.

²⁶ "...Evening primrose oil **might exert its effect through the modulation of the immunological mechanism involving IFN- γ .**" (Yoon S, Lee J, Lee S. *The therapeutic effect of evening primrose oil in atopic dermatitis patients with dry scaly skin lesions is associated with the normalization of serum gamma-interferon levels. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002 Jan-Feb;15(1):20-5).

della dieta con GLA riduce in maniera significativa le IgE totali nel primo anno di vita²⁷.

Attività antiipertensiva. I ratti SHR sono una specie particolare, che sviluppa nel corso degli anni una forma di ipertensione, in assenza di altre condizioni patologiche ipertensivanti, che ricorda molto da vicino l'ipertensione essenziale dell'uomo. L'olio di *Borago officinalis*, aggiunto alla dieta nella percentuale dell'11%, rallenta lo sviluppo di questa ipertensione: è importante notare che l'olio di *Borago officinalis* non ha attività ipotensiva, ma interferisce con i meccanismi biochimici e cellulari che determinano l'ipertensione. Infatti, nei ratti trattati con *Borago officinalis*, l'aldosterone plasmatico è più basso e l'attività reninica più alta rispetto agli animali di controllo, dimostrando una interferenza con il sistema aldosterone-renina-angiotensina²⁸. Gli stessi AA. hanno escluso un effetto dell'olio di *Borago officinalis* sui meccanismi adrenergici o sui movimenti intra- ed extracellulari del calcio²⁹. Nell'uomo, alla dose di 4,5 ml/die di olio di Borragine, è stata osservata una vasodilatazione periferica, anche in soggetti sani normotesi, che può risultare di utilità in alcune forme di arteriopatía cronica ostruttiva periferica³⁰.

Aggregazione piastrinica ed attività antiaterosclerotica. La possibilità di modificare la composizione qualitativa dei fosfolipidi di membrana con acidi grassi poliinsaturi, ha aperto la prospettiva di intervenire con un supplemento dietetico di olio di *Borago officinalis* sulla

²⁷ "We could not find an influence of GLA on the development of atopic dermatitis (AD). (...) **In infants suffering from AD, GLA-supplementation seemed to reduce total IgE in the first year of life.**" (Kitz R, Rose MA, Schönborn H, Zielen S, Böhles HJ. *Impact of early dietary gamma-linolenic acid supplementation on atopic eczema in infancy. Pediatr Allergy Immunol.* 2006 Mar;17(2):112-7).

²⁸ "In a previous study, we showed that dietary γ -linolenic acid (GLA), an ω -6 polyunsaturated fatty acid found in borage oil (BOR), attenuates the development of hypertension in young spontaneously hypertensive rats (SHR)... The BOR-enriched diet reduced adrenal ANG II receptor density and affinity compared to the SES diet. Results suggest that BOR inhibits adrenal responsiveness to ANG II by an action on adrenal receptors. **Our findings demonstrated that dietary GLA lowers systemic blood pressure in adult SHR. This effect may be mediated, at least in part, by interference with the renin-angiotensin-aldosterone system at the level of adrenal ANG II receptors.**" (Engler MM, Schambelan M, Engler MB, Ball DL, Goodfriend TL. *Effects of dietary γ -linolenic acid on blood pressure and adrenal angiotensin receptors in hypertensive rats. Proc Natl Soc Expt Biol Med* 1998; 218: 234-7).

²⁹ "The effects of oils enriched with γ -linolenic acid (GLA) on blood pressure and pressor responses were examined in spontaneously hypertensive rats (SHR). Rats were fed purified diets containing evening primrose (EPO), black currant (BCO), borage (BOR) or fungal (FGO) oils for 7 weeks. **Significant reductions in blood pressure were obtained in SHR rats maintained on diets enriched with GLA oils...** The results suggest that GLA-enriched oils inhibit the development of hypertension in the SHR rat. **The blood pressure lowering effect is not mediated by altered pressor responses to vasoconstrictor hormones or intracellular calcium mechanisms.**" (Engler MM. *Comparative study of diets enriched with evening primrose, black currant, borage or fungal oil on blood pressure and pressor responses in spontaneously hypertensive rats. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1993; 49: 809-14).

³⁰ "The effects of dietary safflower (control, n = 10), borage (n = 9), and fish oil (n = 10), as sources of linoleic, γ -linolenic, and eicosapentaenoic acid, respectively, at a dose of 4.5 ml/day for 4 wk, on cardiovascular responses to lower body negative pressure (LBNP) were studied in normotensive humans in a randomized, double-blind design... **These data indicate that borage oil augments the arterial baroreflex control of vascular resistance. The vasodilatory effects of fish oil may be mediated via local mechanisms.**" (Mills DE, Mah M, Ward RP, Morris BL, Floras JS. *Alteration of baroreflex control of forearm vascular resistance by dietary fatty acids. Am J Physiol* 1990; 259:1164-71).

reattività piastrinica, uno dei meccanismi responsabili della malattia tromboembolica³¹. In effetti, la somministrazione di GLA riduce l'adesione e l'aggregazione piastrinica, e l'attività risulta ancora più evidente se si somministrano insieme olio di *Borago officinalis* (ricco di GLA) ed olio di pesce (ricco di EPA ed il DHA)³². L'osservazione che l'olio di *Borago officinalis* riduce la proliferazione di cellule muscolari lisce e macrofagi nella parete arteriosa, ha suggerito la possibilità di utilizzare il prodotto nella prevenzione della malattia aterosclerotica³³. In effetti, le attività combinate dell'olio di *Borago officinalis* sulla parete arteriosa, sui meccanismi regolatori della pressione arteriosa e sulle piastrine, sembrano confermare l'ipotesi.

Artrite reumatoide ed altre artropatie degenerative. La possibilità di modificare qualitativamente la produzione endogena di prostaglandine giustifica l'impiego di PUFA omega-6 nell'artrite reumatoide ed in altre malattie reumatiche³⁴. Oli contenenti PUFA sono infatti stati diffusamente utilizzati per ridurre il dolore ed il gonfiore di articolazioni, interessate dall'artrite reumatoide ed altre artropatie³⁵. In effetti, nei soggetti trattati con olio di *Borago officinalis* (ricco in GLA) ed olio di pesce (ricco di EPA e DHA), si formano nei neutrofilii e nei linfociti una serie di PG e di LKT con ridotta attività proinfiammatoria³⁶. La somministrazione di GLA alla posologia di 2,4 g come olio

³¹ Barre DE, Holub BJ. The effect of borage oil consumption on the composition of individual phospholipids in human platelets. *Lipids* 1992; 27: 315-20.

³² "We investigated the dynamic changes in fatty acid (FA) composition in platelet phospholipid (PL) and in the release of thromboxane from stimulated platelets in pigs prefed a diet enriched with polyunsaturated fatty acids (PUFA) of the n-3 and n-6 families of FAs. For 20 days, we fed pigs diets supplemented with either corn oil, fish oil, or fish and borage oil... **Dietary supplementation with borage oil, which contains γ-linolenic acid (GLA), increased dihomoγlinolenic acid (DGLA) content in platelet PL...** Following platelet stimulation, TxA₂ production was significantly increased, **an increase that was attenuated in the platelets from pigs prefed fish oil, and even more so in the fish and borage oil-prefed pigs.**" (Murray MJ, Zhang T. The incorporation of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids into porcine platelet phospholipids and their effects on platelet thromboxane A₂ release. *Prostaglandins Leukotrienes and Essentially Fatty Acids* 1997; 56: 223-8).

³³ "This study was conducted to compare the impact of dietary lipids on the ability of macrophages to modulate vascular smooth muscle cell (SMC) DNA synthesis in vitro... **These data suggest that borage oil and primrose oil alone or in combination with fish oil influence macrophage/smooth muscle cell interactions in a manner consistent with favorable modulation of the atherogenic process.**" (Fan YY, Chapkin RS, Ramos KS. *Dietary lipid source alters murine macrophage/vascular smooth muscle cell interactions in vitro.* *J Nutr* 1996; 126: 2083-8).

³⁴ "There is moderate support for gamma-linolenic acid (GLA), which is found in some herbal medicines, **for reducing pain, tender joint count and stiffness.**" (Soeken KL, Miller SA, Ernst E. *Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review.* *Rheumatology (Oxford)*. 2003 May;42(5):652-9).

³⁵ Belch JJ, Hill A. Evening primrose oil and Borage oil in rheumatologic conditions. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1 Suppl):352S-6S.

³⁶ "Arachidonic acid (AA) present in lung and liver immune cell phospholipids is the precursor of eicosanoids that promote neutrophil margination, leading to tissue injury and inflammation. **Administration of novel enteral formulations low in linoleic acid (LA) and containing eicosapentaenoic acid (EPA) from fish oil and γ-linolenic acid (GLA) from borage oil displaces AA, and promotes cell formation of eicosanoids withre duced inflammatory potential.** The present study was undertaken to determine whether or not short-term provision of enteral diets containing GLA, EPA, or both in a cyclic fashion modulated the fatty acid composition of rat alveolar macrophage (AM) and liver Kupffer and endothelial (K&E) cell phospholipids in vivo... Given the rapid changes in lung and liver immune cell phospholipid fatty acids, **short-term provision of EPA and GLA-enriched diets cyclically or continuously may prove clinically relevant for modulating the fatty acid composition**

di *Borago officinalis* riduce la proliferazione e l'attivazione dei linfociti T intrarticolari, e l'effetto sembra correlato in maniera dose-dipendente alla concentrazione plasmatica di GLA e DGLA³⁷. Una sperimentazione clinica in doppio cieco ha dimostrato l'efficacia terapeutica dell'olio di *Borago officinalis* nel trattamento dell'artrite reumatoide. Somministrato alla posologia di 1,400 mg/die, l'olio ha ridotto la rigidità ed il gonfiore articolare, rispettivamente, del 36% e del 28%. Nessun effetto – e, talvolta, un peggioramento della sintomatologia – è stato osservato nel gruppo trattato con placebo³⁸. Una successiva metanalisi (2003) che ha valutato le evidenze cliniche sull'efficacia di supplementi naturali nell'artrite reumatoide, giunge ad analoghe conclusioni per quanto riguarda l'acido gamma-linolenico, la cui somministrazione evidenzia una modesta ma significativa riduzione del dolore, della rigidità e del gonfiore articolare³⁹.

Neuropatia diabetica. Il diabete sperimentale è accompagnato da una riduzione della velocità di conduzione nervosa (VCN) nell'animale, che provoca deficit sensoriali e motori, e che viene utilizzata come modello per studiare l'effetto di eventuali farmaci sulla neuropatia diabetica. La somministrazione di olio di *Borago officinalis* si è dimostrata efficace nel ridurre del 32 e del 49%, rispettivamente, il danno del nervo sciatico motorio e del nervo safeno afferente (sensorio), proponendosi come una valida possibilità terapeutica nei soggetti diabetici con polineuropatia degenerativa⁴⁰. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti anche con altri oli vegetali ricchi di GLA,

and potential eicosanoid formation by these cells.” (Palombo JD, DeMichele SJ, Lydon E, Bistrrian BR. *Cyclic vs continuous enteral feeding with ω -3 and γ -linolenic fatty acids: effects on modulation of phospholipid fatty acids in rat lung and liver immune cells. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 1997; 21: 123-32).*

³⁷ **“Oils enriched in certain polyunsaturated fatty acids suppress joint pain and swelling in rheumatoid arthritis (RA) patients.”** (Rossetti RG, Seiler CM, DeLuca P, Laposata M, Zurier RB. *Oral administration of unsaturated fatty acids: effects on human peripheral blood T lymphocyte proliferation. Journal of Leukocyte Biology 1997; 62: 438-43).*

³⁸ **“A randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial was performed... Thirty-seven patients with rheumatoid arthritis and active synovitis were treated with 1.4 g/d γ -linolenic acid in borage seed oil or cottonseed oil (placebo)... Treatment with γ -linolenic acid resulted in clinically important reduction in the signs and symptoms of disease activity in patients with rheumatoid arthritis (P<0.05).** In contrast, patients given a placebo showed no change or showed worsening of disease. γ -linolenic acid reduced the number of tender joints by 36%, the tender joint score by 45%, swollen joint count by 28%, and the swollen joint score by 41%, whereas the placebo group did not show significant improvement in any measure. Overall clinical responses (significant change in four measures) were also better in the treatment group (P < 0.05)... **γ -linolenic acid indoses used in this study is a well-tolerated and effective treatment for active rheumatoid arthritis. γ -linolenic acid is available worldwide as a component of evening primrose and borage seed oils. It is usually taken in far lower doses than used in this trial.”** (Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. *Treatment of rheumatoid arthritis with γ -linolenic acid. Ann Intern Med 1993; 119: 867-73).*

³⁹ **“The purpose of this study was to conduct a systematic review to examine the evidence for the use of herbal medicines for RA based on randomized clinical trials (RCTs). A computerized search of eight electronic databases and the bibliographies of identified articles resulted in 14 studies meeting the inclusion criteria. Two raters independently extracted data and rated the trials for quality. Results. There is moderate support for gamma-linolenic acid (GLA), which is found in some herbal medicines, for reducing pain, tender joint count and stiffness. (...)** In general, herbal preparations were relatively safe to use.” (Soeken KL, Miller SA, Ernst E. *Herbal medicines for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review Rheumatology 2003; 42: 652-659).*

⁴⁰ *Dines KC, Cotter MA, Cameron NE. Effectiveness of natural oils as sources of γ -linolenic acid to correct peripheral nerve conduction velocity abnormalities in diabetic rats: modulation by thromboxane A2 inhibition. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty*

quali l'olio di *Oenothera biennis*⁴¹.

Fibrosi cistica. La somministrazione di 1,500 mg/die di olio di *Borago officinalis* - equivalente a 330 mg/die di GLA - ha determinato un significativo cambiamento nel profilo dei fosfolipidi presenti nel plasma. Negli stessi soggetti è stato osservato un miglioramento della capacità vitale respiratoria⁴².

Tollerabilità. L'olio di Borragine può causare sintomi gastrointestinali, come nausea, vomito, flatulenza, diarrea; in alcuni casi può provocare cefalea⁴³. Nonostante alcuni testi riferiscano che la droga può rendere manifesta una epilessia del lobo temporale in soggetti che facciano uso di farmaci epiletto-geni quali p.e. le fenotiazine^{44,45}, studi più recenti dimostrano che in realtà non vi sono affatto controindicazioni all'uso del GLA né dell'olio di *Borago officinalis*, ottenuto per spremitura a freddo dai semi della pianta, in queste condizioni specifiche⁴⁶. Diversamente, l'uso terapeutico delle parti aeree di Borragine (fiore ed erba)⁴⁷, non può essere raccomandato in considerazione della presenza di quantità variabili di alcaloidi pirrolizidinici⁴⁸, dalle note proprietà epatotossiche.

Acids 1996; 55: 159-65.

⁴¹ "We searched MEDLINE for English-language literature dating from 1966 to April 2001 (...) Results: Our search found agents that might improve symptoms of neuropathy (eg, evening primrose oil, alpha-lipoic acid, capsaicin) without affecting glucose control. Conclusions: **Evening primrose oil, alpha-lipoic acid, and capsaicin have received the greatest attention for their use in diabetic neuropathy**, but further studies are needed to confirm their efficacy." (Halat KM, Dennehy CE. *Botanicals and dietary supplements in diabetic peripheral neuropathy. J Am Board Fam Pract.* 2003;16(1):47-57).

⁴² Christophe A, Robberecht E, Franckx H, De Baets F, Van de Pas M. Effect of administration of γ -linolenic acid on the fatty acid composition of serum phospholipids and cholesteryl esters in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutri Metab* 1994; 38: 40-7.

⁴³ Bayles B, Usatine R. Evening primrose oil. *Am Fam Physician.* 2009 Dec 15;80(12):1405-8.

⁴⁴ Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2200-11.

⁴⁵ Evening primrose. In: *Herbal Medicine. A guide for health-care professionals.* Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD (eds), The Pharmaceutical Press, London, 1966: 110-113.

⁴⁶ "The concern that evening primrose oil might cause epilepsy or seizures, or reduce the threshold for seizures, originated from two papers published in the early 1980s. These original reports are re-examined, and the association of evening primrose oil with seizures is shown to be spurious. Not only are linoleic acid and gamma-linolenic acid safe in epilepsy, with prolonged oral administration of linoleic acid and alpha-linolenic acid (in a 4:1 mixture) protecting rats from having seizures in four different epilepsy models, but the evening primrose oil-derived omega-6 fatty acid arachidonic acid inhibits sodium ion currents and synaptic transmission, while the evening primrose oil-derived eicosanoid prostaglandin E(1) appears to have anticonvulsant activity. In light of these findings, it is suggested that **formularies should now remove seizures or epilepsy as a side-effect of evening primrose oil**, and should remove a history of seizures or epilepsy as a contraindication to taking evening primrose oil." (Puri BK. *The safety of evening primrose oil in epilepsy. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007 Aug;77(2):101-3.

⁴⁷ "Per l'elevato contenuto di mucillagine (ca. 11%) l'infuso dei fiori di Borragine possiede proprietà diaforetiche ed era usato nella medicina popolare per le affezioni respiratorie e come sedativo della tosse; il decotto delle foglie, ad effetto diuretico, veniva invece impiegato in caso di reumatismi." (Weiss R. *Trattato di Fitoterapia. Aporie* 1996).

⁴⁸ "The glycosylated pyrrolizidine alkaloid, thesinine-4'-O-beta-D-glucoside, has been isolated from the aqueous methanol extract of dried, defatted seeds of *Borago officinalis* (Boraginaceae). The structure was established by means of spectroscopic and chemical analysis." (Herrmann M, Joppe H, Schmaus G. *The sinine-4'-O-beta-D-glucoside the first glycosylated plant pyrrolizidine alkaloid from Borago officinalis. Phytochemistry.* 2002 Jun;60(4):399-402).