

Withania somnifera

(ashwagandha)



Nome: *Withania somnifera* - ashwagandha

Famiglia: Solanaceae

Genere: *Withania*

Specie: *Withania somnifera* (L.) Dunal

Sinonimi: ashwagandha, winter cherry, ginseng indiano

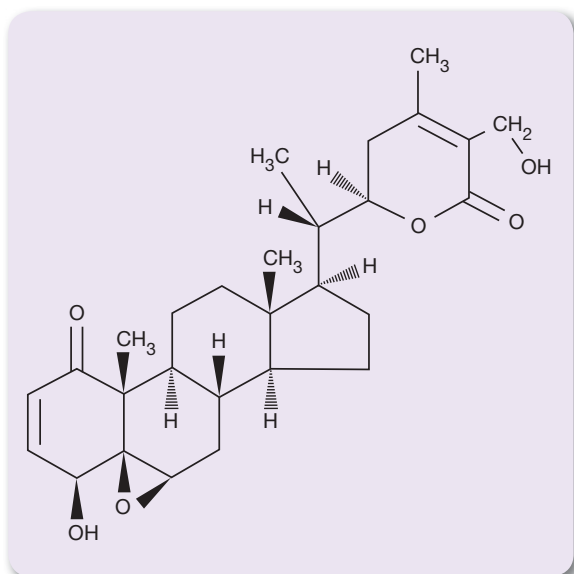
Provenienza: India, Sud Africa, Asia orientale, bacino del Mediterraneo

Principi attivi: la maggior parte dei costituenti sono witanolidi (lattoni steroidali con lo scheletro dell'ergostano) ed alcaloidi quali: witaferina A, witanolide I, II, III, A, D, E, F, G, H, I, J, K, L ed alcaloidi quali anaferina, isopelletierina

Sono state distinte ben 23 specie diverse di piante appartenenti al genere *Withania* di cui però solo la *Withania somnifera* sembra possedere proprietà medicamentose. I principi attivi sono concentrati soprattutto nelle radici e nelle bacche della pianta ma anche nelle foglie e nel fusto. Al momento sono stati riconosciuti e separati 12 alcaloidi, 35 witanolidi e diversi sitoindosidi.

La maggior parte delle proprietà ascritte all'ashwagandha sono tuttavia attribuite, a oggi, ai due witanolidi principali: witaferina A e witanolide D⁽¹⁾. La concentrazione dei principi attivi nella pianta varia a seconda che essi vengano estratti dalle radici (0,066% witaferina A, 0,193% witanolide D), dal fusto (0,048% witaferina, 0,007% witanolide D) o dalle foglie (0,238% witaferina A, 0,003% witanolide D)⁽²⁾. In uno studio effettuato su cinque diverse piante di ashwagandha sono state rilevate concentrazioni di witaferina variabili tra lo 0,3-0,8% nelle foglie, 0,1% nel fusto e tra lo 0,007 e lo 0,1% nelle radici⁽³⁾. Non risultano dalla letteratura dati relativi alla concentrazione dei principi attivi nelle bacche.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: witaferina A.

Formula Molecolare: C₂₈H₃₈O₆ (peso molecolare = 470,5).

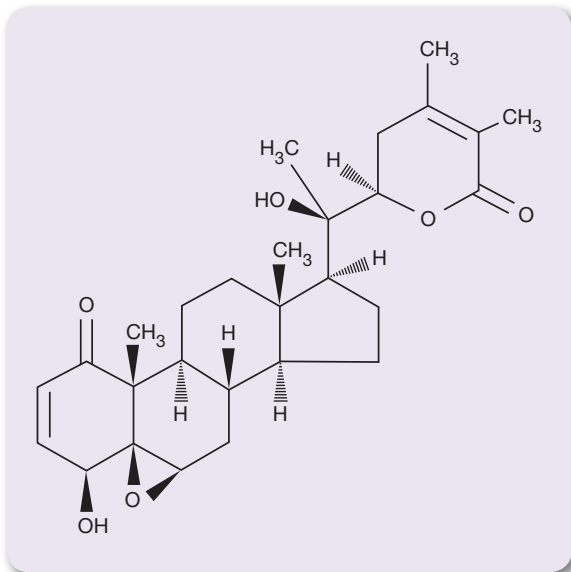
Nome sistematico: delta-lattone dell'acido (4β,5β,6β,22R)-5,6-epossi-4,22,27-tridrossi-1-ossoergosta-2,24-dien-26-oico.

Numero di registro CAS: 5119-48-2.

Punto di fusione: 243°C.

UVmax (etanolo): 214, 335 nm.

Solubilità: solubile in alcol etilico e in dimetilsolfossido.



Nome: witanolide D.

Formula Molecolare: $C_{28}H_{38}O_6$ (peso molecolare = 470,5).

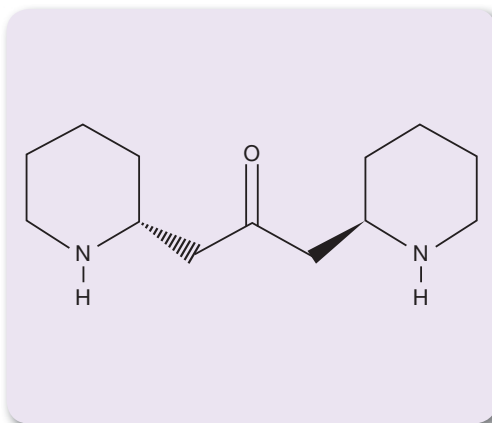
Nome sistematico: delta-lattone dell'acido (4 β ,5 β ,6 β ,22R)-5,6-epossi-4,20,22-tridrossi-1-ossoergosta-2,24-dien-26-oico.

Numero di registro CAS: 30655-48-2.

Punto di fusione: 251-253°C (etilacetato).

UVmax (etanolo): non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: anaferina.

Formula Molecolare: $C_{13}H_{24}N_2O$ (peso molecolare = 224,3).

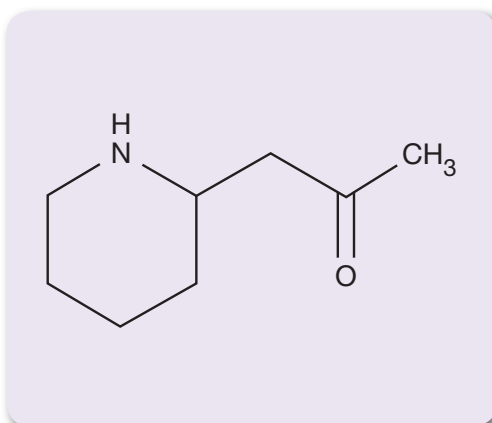
Nome sistematico: 1,3-bis[(2R)-piperidin-2-il]propan-2-one.

Numero di registro CAS: 19519-53-0.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax (etanolo): non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.



Nome: isopelletierina.

Formula Molecolare: $C_8H_{15}NO$ (peso molecolare = 141,2).

Nome sistematico: (9CI)1-(2-piperidinil)-,(+)-2-Propanone.

Numero di registro CAS: 539-00-4.

Punto di fusione: non sono presenti in letteratura dati relativi al punto di fusione.

UVmax (etanolo): non sono presenti in letteratura dati relativi all'UVmax.

Solubilità: non sono presenti in letteratura dati relativi alla solubilità.

Non sono presenti in letteratura dati relativi alla formula molecolare, al nome sistematico, al numero di registro CAS, al punto di fusione, all'UVmax e alla solubilità del witanolide I, II, III, A, E, F, G, H, I, J, K e L.

Uso storico

La *Withania somnifera*, anche conosciuta con il nome di ashwagandha, ginseng indiano o ciliegia d'inverno, rappresenta una pianta importante nell'ambito della medicina ayurvedica e tradizionale indigena da oltre 3000 anni. Storicamente la pianta è stata utilizzata come afrodisiaco, tonico per il fegato, antinfiammatorio, astringente e, più di recente, nel trattamento della bronchite, dell'asma, dell'ulcera, dell'insonnia e della demenza senile.

Uso attuale

Attualmente l'ashwagandha viene utilizzata nella medicina ayurvedica soprattutto come adattogeno. Gli adattogeni rappresentano una classe di composti (vegetali) che, secondo la tradizione ayurvedica, sono in grado di indurre nell'organismo ammalato condizioni di accresciuta resistenza alle malattie stesse. Gli adattogeni sono relativamente innocui, non hanno uno specifico meccanismo d'azione, normalizzano le condizioni patologiche e sono generalmente rappresentati dai glicosidi e alcaloidi delle piante. Diversi studi clinici e ricerche effettuate sugli animali sembrano supportare l'utilizzo dell'ashwagandha nel trattamento dell'ansia, dei disordini neurologici e cognitivi, nelle infiammazioni ^(1,4).

Legislazione

Non si conoscono restrizioni particolari nell'uso dell'ashwagandha o dei suoi principi attivi in Italia, sebbene in un disegno di legge datato 10 maggio 1996 (Norme in materia di erboristeria e di piante officinali) i semi dell'ashwagandha siano inseriti in un elenco di prodotti non vendibili in erboristeria ⁽⁵⁾. Il Ministero della Salute ha inserito la radice di *Withania somnifera* nell'elenco degli estratti vegetali ammessi negli integratori alimentari ⁽⁶⁾. Non sono noti provvedimenti legislativi restrittivi a carico dell'ashwagandha o dei suoi principi attivi nei diversi paesi della Comunità Europea. In Canada l'ashwagandha è inserita in un elenco di prodotti cosmetici e per la cura della persona per i quali si richiede di stabilire la potenziale tossicità ⁽⁷⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Gli effetti biologici e farmacologici dell'ashwagandha sono da attribuire ai lattoni steroidei (witanolidi) in essa contenuti. L'ashwagandha possiede proprietà adattogene (antistress), anti-infiammatorie, immunomodulanti, antitumorali, antiossidanti ed emopoietiche ed inoltre esercita, attraverso meccanismi d'azione non del tutto chiariti, effetti sul sistema endocrino, sugli apparati cardiovascolare e respiratorio e sul sistema nervoso centrale.

Alla base delle proprietà adattogene sembra esserci una inibizione dell'up-regulation dei recettori dopaminergici a livello del corpo striato indotta dallo stress ⁽⁸⁾. L'effetto immunostimolante della pianta sembra invece essere correlato alla proprietà di indurre la sintesi di monossido d'azoto (NO) da parte dei macrofagi ⁽⁹⁾.

La witaferina A è, tra i principi attivi presenti nell'ashwagandha per i quali è stata dimostrata attività antitumorale, il più promettente ⁽¹⁰⁾. Le sue proprietà anti-angiogenesi la rendono particolarmente interessante nella ricerca associata allo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali ⁽¹¹⁾. *In vitro* la witaferina A inibisce la proliferazione cellulare agendo sulla sintesi nucleica e proteica con effetti citotossici ⁽¹²⁾. Esperimenti effettuati su linee cellulari tumorali umane (polmone, mammella, sistema nervoso centrale) hanno confermato queste proprietà della witaferina A e di altri composti estratti dall'ashwagandha ⁽¹³⁾.

L'effetto antitumorale della witaferina A è stato osservato anche con la witaferina E ⁽¹⁴⁾. Le proprietà antitumorali della witaferina A e del witanolide D sono state studiate anche *in vivo* nel sarcoma-180 di topo ⁽¹⁵⁾.

I witanolidi agiscono come precursori ormonali in grado di essere convertiti, al bisogno, in ormoni attivi. In uno studio condotto in doppio cieco, 42 pazienti affetti da osteoartrite sono stati trattati con una miscela contenente ashwagandha e altre erbe o con placebo per una durata di tre mesi. Durante tutte le fasi del trattamento sono stati valutati la sintomatologia dolorosa, il grado di disabilità, la velocità di eritrosedimentazione e sono stati eseguiti controlli radiologici. Gli individui trattati con la miscela hanno mostrato una significativa riduzione del grado di severità del dolore e del grado di disabilità rispetto ai controlli, pur non mostrando nessuna modificazione degli altri parametri valutati ⁽¹⁶⁾.

La *Withania somnifera* esercita anche un'attività anticonvulsivante, probabilmente correlata ad una interazione con il sito per i barbiturici presente a livello del recettore per il GABA ⁽¹⁷⁾.

L'attività antinfiammatoria degli estratti di *Withania somnifera* è stata studiata nel modello sperimentale del granuloma indotto dalla somministrazione di carragenina. Questi studi hanno permesso di dimostrare che la *Withania somnifera* riduce la sintesi di collagene e il quantitativo di glucosaminoglicano contenuta nel tessuto granulomatoso ⁽¹⁸⁾.

In un altro studio, l'infiammazione è stata indotta mediante iniezione di formalina nell'arto posteriore del ratto. Tale condizione provoca un deficit dell'assorbimento di glucosio nel tratto intestinale valutabile *in vitro*. Nei ratti trattati con ashwagandha o con il farmaco antinfiammatorio ossifenbutazone, il malassorbimento però non si verifica, facendo così ipotizzare che l'ashwagandha abbia effetti antinfiammatori simili a quelli indotti dall'ossifenbutazone e con un

meccanismo d'azione presumibilmente legato all'inibizione della cicloossigenasi⁽¹⁹⁾.

L'ashwagandha incrementa l'attività dei macrofagi peritoneali esercitando così un effetto antimicrobico⁽²⁰⁾. L'azione antibatterica della pianta è stata dimostrata in uno studio in cui è stato osservato che la somministrazione orale di un suo estratto acquoso riduce la carica batterica presente negli organi vitali e incrementa il tempo di sopravvivenza in topi infettati con *Salmonella typhimurium* (21).

Altri effetti farmacologici osservati in laboratorio comprendono un lieve effetto inotropo e cronotropo (witanolidi), proprietà ipocolesterolemizzanti (β -sitosterolo)^(13,22,23), effetti nootropici dovuti ad incremento dell'attività colinergica⁽²⁴⁾.

Recentemente è stato provato che il pretrattamento con *Withania somnifera* sembra proteggere dai cambiamenti strutturali indotti dall'astinenza da morfina⁽²⁵⁾.

Tossicità

In uno studio di tossicità cronica condotto su ratti, la somministrazione di una dose di 100 mg/kg di estratto per 30 giorni ha provocato una significativa riduzione del peso della milza, del timo e delle ghiandole surrenali insieme ad un incremento dei livelli di fosfatasi acida⁽²⁶⁾.

Nel topo, dopo somministrazione intraperitoneale dell'estratto alcolico, la DL50 è di 1260 mg/kg.

Sempre nel topo, in seguito a somministrazione orale della sola frazione di alcaloidi, la DL50 è 432 mg/kg. La morte negli animali avviene per paralisi respiratoria e convulsioni di tipo clonico⁽²⁷⁾.

Dati relativi alla tossicità acuta della witaferina A

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 54 mg/kg

Non sono noti dati di tossicità relativi al witanolide D.

Effetti avversi

Dosaggi elevati di ashwagandha possono causare disturbi gastrointestinali, vomito e diarrea⁽¹⁴⁾. Negli animali da laboratorio la frazione alcaloidea produce un effetto sedativo che, con l'aumento delle dosi, può portare a depressione respiratoria. Alcuni autori sconsigliano di assumere gli estratti della pianta in associazione con alcol, barbiturici ed ansiolitici in genere⁽¹⁾. In particolare uno studio condotto da Malhotra e coll.⁽²⁷⁾ ha evidenziato la capacità dell'ashwagandha di potenziare l'effetto sedativo del pentobarbital. Lo stesso studio ha dimostrato che nei topi gli alcaloidi dell'ashwagandha possono incrementare la tossicità della metamfetamina e del metrazolo.

Ratti trattati con ashwagandha per un periodo compreso tra 10 e 14 giorni hanno sviluppato disturbi renali (calcoli renali e degenerazione tubulare), epatici (degenerazione centrolobulare) e respiratori (edema peribronchiale e perivenoso)⁽²⁸⁾.

È stato riportato in letteratura il caso di una donna di 32 anni che ha manifestato i sintomi di una tireotossicosi, in seguito all'assunzione di ashwagandha per il trattamento della sindrome da fatica cronica, risoltosi spontaneamente alla sospensione del trattamento⁽²⁹⁾. Questo caso, pur non trovando altri riscontri in letteratura, viene confermato da studi su animali nei quali l'effetto tireotossico dell'ashwagandha è stato imputato ad incremento degli ormoni tiroidei.

Interazioni farmacologiche

La *Withania somnifera* può avere un effetto sedativo.

Potenziati interazioni farmacologiche possono verificarsi con:

- anticonvulsivanti
- antipsicotici
- benzodiazepine
- barbiturici (fenobarbital)
- fenitoina
- primidone
- antidepressivi triciclici
- acido valproico
- zolpidem

Pertanto è consigliabile non associare derivati della pianta a farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale e sospendere l'assunzione in prossimità di eventuali interventi chirurgici che prevedono l'anestesia generale⁽³⁰⁾.

Effetti in gravidanza

L'American Herbal Products Association ha assegnato l'ashwagandha alla classe 2b (da non usare in gravidanza)⁽³¹⁾.

La pianta può avere effetti abortivi⁽¹⁴⁾.

Determinazioni Analitiche

Non sono presenti in letteratura scientifica metodologie di analisi per la determinazione dei principi attivi della *Withania somnifera* nei liquidi biologici. È invece descritta in letteratura scientifica una metodologia di analisi dei principi attivi su polvere di radice, foglie e tronco di *Withania somnifera* e su prodotti commerciali contenenti parti della pianta⁽²⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione di witanolidi nella pianta di *Withania somnifera*

(tratto da: GANZERA M, CHOUDHARY MI, KHAN IA. Quantitative HPLC analysis of withanolides in *Withania somnifera*. Fitoterapia. 2003; 74: 68-76)⁽²⁾.

L'analisi viene eseguita su polvere di radice, foglie e tronco di *Withania somnifera* e su prodotti commerciali contenenti parti della pianta mediante un cromatografo liquido accoppiato ad un rivelatore spettrofotometrico con fotomoltiplicatore a serie di diodi ed accoppiato allo spettrometro di massa.

Estrazione del campione

Un grammo di polvere di materiale derivante dalla pianta o da prodotti commerciali viene estratto tre volte con 3 ml di alcol metilico e sonicato per 10 minuti. Dopo centrifugazione a 3000 rpm per 5 minuti, l'estratto viene prelevato e portato ad un volume finale di 10 ml con alcol metilico. I prodotti commerciali di natura liquida sono diluiti 1:1 con alcol metilico. Tutti i campioni sono filtrati prima di essere analizzati. 10 µl vengono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Synergi MAX-RP 80 (150 x 4,6 mm x 4 µm)

Fase mobile A: Acqua

Fase mobile B: alcol metilico: reagente alcolico (etanolo, metanolo, isopropanolo 90,6:4,5:4,9, v/v/v) 1:1, v/v

Modalità di separazione per l'accoppiamento con il rivelatore spettrofotometrico a serie di diodi: gradiente (fase mobile A: 65% tempo zero, da 65% al 55% in 25 minuti)

Modalità di separazione per l'accoppiamento con lo spettrometro di massa: gradiente (fase mobile A: 55% tempo zero, da 55% al 45% in 25 minuti)

Flusso HPLC: 1 ml/minuto

Flusso LC-MS: 0,5 ml/minuto

Rivelatore 1: spettrofotometro con fotomoltiplicatore a serie di diodi (230 nm)

Rivelatore 2: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva, scansione con range di massa m/z 250-600

Voltaggio di ionizzazione: 50 V

Voltaggio della sorgente: 3 Kv

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Witaferina A: 14,2 minuti

Witanolide D: 17,2 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Witaferina A: m/z 488, 417, 399

Witanolide D: m/z 488, 453, 288

Standard

La witaferina A e il witanolide D utilizzati per le analisi sono stati acquistati presso la ditta Chromadex (LGC Promochem s.r.l., Sesto San Giovanni, Milano, Italia).

Curva di calibrazione

Due milligrammi di ogni standard sono disciolti in 5 ml di alcol metilico (soluzione standard). Cinque punti di calibrazione (range: 400 ng/ml-1,6 µg/ml) sono preparati per diluizione della soluzione standard in alcol metilico.

Risultati

L'analisi della radice, del fusto e delle foglie di *Withania somnifera* hanno confermato la presenza di witaferina A e di witanolide D in tutte le parti della pianta ma con una differenza significativa nel loro rapporto. Nella radice il witanolide D risulta essere presente in percentuale maggiore (0,193% vs 0,066%). Questa è invece presente in percentuale minore nelle foglie rispetto la witaferina A (0,003% vs 0,238%). Nel fusto la percentuale dei due composti è per entrambi bassa (0,007% per il witanolide D e 0,048% per la witaferina A). Nei prodotti commerciali analizzati sono stati rilevati entrambi i composti. Nei prodotti solidi la quantità della witaferina A varia da 0,003% a 0,051% mentre quella del witanolide D varia dallo 0,006% a 0,049%. Nei prodotti commerciali liquidi, la quantità della witaferina A è nel range 0,027-0,065% e quella del witanolide D varia dallo 0,238% al 0,364%.

Bibliografia

1. AUTORI NON RIPORTATI. *Withania somnifera*. Monograph Altern Med Rev. 2004; 9: 211-214.
2. GANZERA M, CHOUDHARY MI, KHAN IA. Quantitative HPLC analysis of withanolides in *Withania somnifera*. Fitoterapia. 2003; 74: 68-76.
3. KHAJURIA RK, SURI K, GUPTA RK, SATTI NK, SURI OP, QAZI GN. Separation, identification, and quantification of selected withanolides in plant extracts of *Withania somnifera* by HPLC-UV(DAD) – positive ion electrospray ionisation-mass spectrometry. J Sep Sci. 2004; 27: 541-546.
4. MISHRA LC, SING BB, DAGENAIS S. Scientific basis for the therapeutic use of *Withania somnifera* (ashwagandha): a review. Altern Med Rev. 2000; 5: 334-346.
5. SENATO DELLA REPUBBLICA- Legislatura 13^o- Disegno di legge n. 249. Norme in materia di erboristeria e di piante officinali.
6. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
7. HEALTH CANADA- Substances in cosmetics and personal care products regulated under the food and drugs act (F&DA) that were in commerce between January 1, 1987 and September 13, 2001
8. RAMARAO P, RAO KT, SRIVASTAVA RS GHOSAL S. Effects of glycowithanolides from *Withania somnifera* on morphine-induced inhibition of intestinal motility and tolerance to analgesia in mice. Phytotherapy Res. 1995; 9: 66-68.
9. IUVONE T, ESPOSITO G, CAPASSO F, IZZO AA. Induction of nitric oxide synthase expression by *Withania somnifera* in macrophages. Life Sci. 2003; 72: 1617-1625.
10. UMA DEVI P. *Withania somnifera* Dunal (ashwagandha): potential plant source of a promising drug for cancer chemotherapy and radiosensitization. Indian J Exper Biol. 1996; 34: 927-932.
11. MOHAN R, HAMMERS HJ, BARGAGNA-MOHAN P, ZHAN XH, HERBSTTRITT CJ, RUIZ A, ZHANG L, HANSON AD, CONNER BP, ROUGAS J, PRIBLUDA VS. Withaferin A is a potent inhibitor of angiogenesis. Angiogenesis. 2004; 7: 115-122.
12. FUSKA J, FUSKOVA A, ROSAZZA JP NICHOLAS AW. Novel cytotoxic and antitumor agents. IV. Withaferin A: relation with its structure to the in vitro cytotoxic effects on P388 cells. Neoplasma. 1984; 31: 31-36.
13. JAYAPRAKASAM B, ZHANG Y, SEERAM NP, NAIR MG. Growth inhibition of human tumor cell lines by withanolides from *Withania somnifera* leaves. Life Sci. 2003; 74: 125-132.

14. LINDNER S. *Withania somnifera*. Aust J Med Herbalism. 1996; 8: 78-82.
15. CHOWDHURY K, NEOGY RK. Mode of action of Withaferin A and Withanolide D. Biochem Pharmacol. 1975; 24: 919-920.
16. KULKARNI RR, PATKI PS, JOG VP, GANDAGE SG, PATWARDHAN B. Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Ethnopharmacol. 1991; 33: 91-95.
17. KULKARNI SK, SHARMA A, VERMA A, TICKU, MK. GABA receptor mediated anticonvulsant action of *Withania somnifera* root extract. Indian Drugs. 1993; 30: 305-312
18. BEGUM V, SADIQUE J. Effect of *Withania somnifera* on glycosaminoglycan synthesis in carrageenan-induced air pouch granuloma. Biochem Med Metabol Biol. 1987; 38: 272-277.
19. SOMASUNDARAM S, SADIQUE J, SUBRAMONIAM A. Influence of extra-intestinal inflammation on the in vitro absorption of ¹⁴C-glucose and the effects of anti-inflammatory drugs in the jejunum of rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1983; 10: 147-152.
20. DHULEY JN. Therapeutic efficacy of ashwagandha against experimental aspergillosis in mice. Immunopharmacol Immunotoxicol. 1998; 20: 191-198.
21. OWAIS M, SHARAD KS, SHEHBAZ A, SALEEMUDDIN M. Antibacterial efficacy of *Withania somnifera* (ashwagandha) an indigenous medicinal plant against experimental murine salmonellosis. Phytomedicine. 2005; 12: 229-235.
22. TRIPATHI AK, SHUKLA YN, KUMAR S. Ashwagandha (*Withania somnifera* Dunal - Solanaceae): A status report. J Med Aromatic Plant Sci. 1996; 1: 46-62.
23. ROJA G, HEBLE MR, SIPAHIMALANI AT Tissue cultures of *Withania somnifera*: morphogenesis and withanolide synthesis. Phytotherapy Res. 1991; 5: 185-187.
24. SCHLIEBS R, LIEBMANN A, BHATTACHARYA SK, KUMAR A, GHOSAL S, BIGL V. Systemic administration of defined extracts from *Withania somnifera* (Indian ginseng) and shilajit differentially affects cholinergic but not glutamatergic and gabaergic markers in rat brain. Neurochem Int. 1997; 30: 181-190.
25. KASTURE S, VINCI S, IBBA F, PUDDU A, MARONGIU M, MURALI B, PISANU A, LECCA D, ZERNIG G, ACQUAS E. *Withania somnifera* prevents morphine withdrawal-induced decrease in spine density in nucleus accumbens shell of rats: a confocal laser scanning microscopy study. Neurotox Res. 2009; 16: 343-355.
26. SHARADA AC, SOLOMON FE & UMA DEVI P. Toxicity of *Withania somnifera* root extract in rats and mice. Indian J Pharmacog. 1993; 31: 205-212.
27. MALHOTRA CL, MEHTA VL, DAS PK DHALLA NS. Studies on *Withania- ashwagandha*, Kaul (Part V): The effect of total alkaloids (ashwagandholine) on the central nervous system. Indian J Physiol Pharmacol. 1965; 9: 127-136.
28. ARSECULERATNE SN, GUNATILAKA AAL, PANABOKKE RG. Studies on medicinal plants of Sri Lanka. part 14: toxicity of some traditional medicinal herbs. J Ethnopharmacol. 1985; 13: 323-335.
29. VAN DER HOOFT CS, HOEKSTRA A, WINTER A, DE SMET PA, STRICKER BH. [Thyrotoxicosis following the use of ashwagandha]. Ned Tijdschr Geneesk. 2005; 149: 2637-2638.
30. HARNESS R, BRATMAN S. Drug-Herb-Vitamin Interactions Bible. Ed. Prima.
31. MCGUFFIN M, HOBBS C, UPTON R. Botanical Safety Handbook. CRC Press, Boca.