



Foto di naturguoker.de

Figura 1. *Berberis vulgaris*, un arbusto diffuso in tutta l'area temperata, dalla penisola iberica all'Iran

## UNA PIANTA ANTICA PER IL MALANDATO CUORE MODERNO

Da una lunga tradizione d'uso, soprattutto nelle medicine tradizionali orientali, emergono le proprietà farmacologiche di una pianta che merita una più ampia attenzione da parte dei ricercatori. Il crespino e il suo alcaloide caratterizzante, la berberina, hanno numerose attività biologiche, ma quella che spicca maggiormente è rivolta al benessere dell'apparato cardiovascolare.

\* **Roberto Della Loggia**

**I**l Crespino, *Berberis vulgaris* secondo la classificazione di Linneo, è un arbusto diffuso in tutta l'area temperata, dalla peni-

sola iberica all'Iran e noto anche come berberis europea (Fig. 1). A oriente è invece diffusa *Berberis thunbergii*, la berberis giapponese, mentre in Sudamerica troviamo *B. darwinii*, la berberis di Darwin. Sono tutte piante molto simili tra di loro, tanto per aspet-

to quanto per costituenti e usi, ma la più studiata dalla scienza è proprio il nostro Crespino. Fiorisce in maggio, con delicate infiorescenze gialle dai petali a forma di conchiglia ed è proprio questa forma a dare il nome al genere, da *berberis* (βερβερις) che



Figura 2. Fiori di *Berberis vulgaris*

in greco significa conchiglia con dentro una perla (Fig. 2). I fiori sono particolari perché quando un insetto impollinatore tocca la base degli stami, il fiore si chiude a scatto imprigionando l'insetto e si riapre solo quando questi si è ben impolverato di polline. I frutticini rossi, allungati, maturano in autunno e contengono due semi; la polpa è acidula e ricca in vitamina C e se ne possono fare delle marmellate. La pianta cresce nelle zone aride montane, ai margini dei boschi, nelle siepi, nei pascoli fra i 100 e i 2000 m. Un tempo molto frequente in pianura, oggi è molto diradata nelle aree di coltivazione del grano in quanto è ospite secondario della ruggine del grano, un fungo che attacca appunto le coltivazioni di grano e che nel suo ciclo vitale prevede un passaggio nelle foglie di *Berberis* (Rodríguez-Algaba *et al.*, 2014), e per questa ragione è stata ampiamente estirpata. L'uso terapeutico del Crespino è noto in oriente da millenni tanto in Cina e in India quanto soprattutto in Iran. Qui, l'uso tradizionale riguarda soprattutto il gastrointestinale e l'endocrino, mentre appare limitato l'uso a livello cardiovascolare (Imanshahidi e Hosseinzadeh, 2008). Per quanto riguarda l'Europa, l'uso era noto a Dioscoride e lo illustra ampiamente il Mattioli che scrive: *Dassi nelle maligne ed acutissime febbri, spegne maravigliosamente la sete e l'arsura*

della bocca, proibisce che i vapori maligni corrano al cuore ed occupino il cervello. Dassi parimente nei vomiti colerici e nella dissenteria. Conferisce allo sputo del sangue, ferma i denti smossi, consolida le gengive e risolve le infiammazioni dell'ugola. Consolida le ferite fresche e dissecca le ulcere vecchie (...). Come spesso accade nella medicina antica, l'uso del Crespino appare molto ampio, con qualche accenno ad azioni cardiache. Successivamente però l'uso medico della pianta sembra dimenticato in Italia, tanto che il Savi, professore di botanica nell'Imperial Accademia di Pisa, nel 1811 ne cita solo le proprietà tintorie (Savi, 1881). Sempre nell'800 un certo uso di *Berberis* viene invece registrato in Inghilterra (anche se il Crespino in realtà non vi cresce) dove

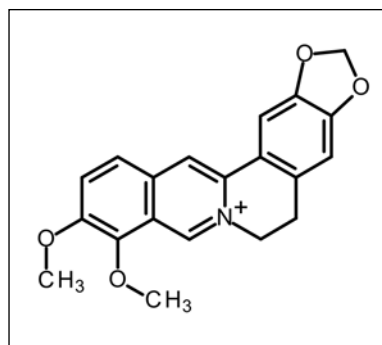


Figura 3. Formula di struttura della berberina

Barton e Castle riferiscono l'uso della radice nella dissenteria ma sembrano più interessati alle bacche sia come base per una bevanda rinfrescante, da usare nelle febbri, nello scorbuto, nelle infiammazioni, nel mal di gola e financo nella peste; gli autori propongono anche una dettagliata ricetta per la preparazione di uno sciroppo (Barton



## LAVORAZIONI C/TERZI

### Integratori alimentari in capsule, liquidi e liofilizzati

Si eseguono produzioni di piccoli e medi lotti

- Integratori in capsule formato 0
- Integratori liquidi in monodose da 10 e 15 ml
- Integratori con contagocce
- Liquidi e soluzioni in flaconi fino a 1000 ml
- Liofilizzazione in monodose con sigillatura sottovuoto
- Integratori di nostra produzione con possibilità di personalizzazione
- Lavorazione materie prime fornite dal cliente
- Confezionamento finale
- Assistenza per formulazioni personalizzate
- Assistenza per la procedura di notifica ministeriale

**TECNO-LIO**  
L'energia della Vita

**Tecno-lio S.r.l.**

Via Riviera Berica, 260  
36100 Vicenza

Tel.0444530465 - fax.0444532275

E-mail: info@tecno-lio.it

Website: www.tecno-lio.it



*I dati farmacologici sperimentali fanno intravedere le grandi potenzialità di Berberis e berberina*

*Foto di Anita*

e Castle, 1838).

Ma veniamo ai giorni nostri. La droga è data dalla corteccia che appare grigia all'esterno e gialla all'interno; è molto amara e, se masticata, colora in giallo la saliva. I costituenti principali sono degli alcaloidi benzilisoquinolinici tra cui predomina la berberina (Fig. 3), caratterizzata dalla presenza di un azoto quaternario, per cui la molecola è sempre presente in forma ionizzata. È presente in tutta la pianta ma si concentra nella radice, dove può raggiungere la concentrazione del 3%, mentre nei frutti ce n'è molto meno, attorno allo 0,05% (Yusupov *et al.*, 1990). Non va però dimenticata la presenza di un flavolignano, la metossiindocarpina (Fig. 4), per la quale è stata evidenziata la capacità di potenziare l'effetto antimicrobico della berberina. Infatti il flavolignano blocca una pompa che estrude gli xenobiotici dalla cellula microbica, impedendo così al batterio di liberarsi della berberina (Stermintz *et al.*, 2000); ciò ricorda il meccanismo (all'inverso) con cui i flavolignani del *Cardo mariano* proteggono gli epatociti dall'ingresso dell'alcaloide epatotossico di *Amanita falloides*, la falloidina.

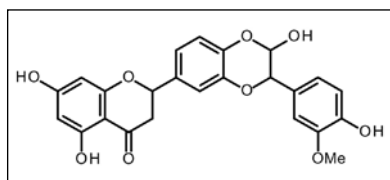


Figura 4. metossiindocarpina

### La Farmacologia

In generale però tutte le proprietà del Crespino sono attribuite alla presenza della berberina e molti studi farmacologici sono stati condotti con l'alcaloide puro. Iniziamo con la farmacocinetica: trattandosi di un alcaloide ionizzato, la berberina ha difficoltà a superare le membrane, al contrario degli alcaloidi che sono presenti anche come basi libere e quindi diffusibili. La berberina ha quindi una bas-



Foto di Claude Dopagne

*Berberis vulgaris*

Foglie di *Berberis*



sa biodisponibilità che però viene controbilanciata dalla sua tendenza ad accumularsi nei tessuti. L'escrezione avviene per via fecale, quella dei metaboliti per via renale (Caliceti *et al.*, 2016). Per quanto riguarda la farmacodinamica, la berberina sembra intervenire in quasi tutti gli apparati, dal nervoso all'immunitario, dall'endocrino al gastrointestinale e a vari altri, oltre naturalmente a quello che ci interessa in questa sede, cioè il cardiocircolatorio (Imenshahidi e Hosseinzadeh, 2016). Questo ampio spettro di attività farmacologiche trova uno dei suoi fondamenti nella capacità della berberina di stimolare l'enzima proteina-chinasi attivata dall'AMP, noto anche come AMPK, un enzima che gioca un ruolo fondamentale in molti processi. L'AMPK infatti determina l'aumento del recettore per le LDL che attraverso tale recettore vengono fagocitate all'interno delle cellule, riducendo i livelli delle LDL circolanti; ciò avviene in tutte le cellule nucleate ma in particolare negli epatociti che rimuovono dalla circolazione circa il 70% delle LDL. Sempre sul versante del quadro lipidico del sangue, l'AMPK riduce la sintesi di acidi grassi liberi, di trigliceridi e di colesterolo. Anche gli effetti sul metabolismo del glucosio sono rilevanti in quanto l'AMPK aumenta l'espressione del recettore per l'insulina e così migliora l'assorbimento del glucosio all'interno delle cellule; l'assorbimento del glucosio viene inoltre facilitato dall'AMPK anche attraverso la stimolazione

dei trasportatori specifici sia insulino-dipendenti come il GLUT-4 sia insulino-indipendenti come il GLUT-1 (quello dei globuli rossi). Importanti sono pure gli effetti antiossidanti: l'AMPK infatti riduce l'apoptosi delle cellule del miocardio dopo ischemia/riperfusion e quindi il danno al tessuto cardiaco e in generale riduce l'infiammazione e i ROS, in particolare a livello endoteliale (Pirillo e Catapano, 2015). Agendo positivamente sui principali fattori di rischio per le malattie cardiache, iperlipidemia, iperglicemia e stato ossidativo, questo enzima multifunzione ha un ruolo determinante nel buon funzionamento del sistema cardiocircolatorio ed è quindi comprensibile che la berberina stimolando l'AMPK possa portare benefici al sistema. Il nostro alcaloide però possiede anche alcune interessanti azioni più o meno dirette; per esempio *in vitro* ha un effetto inotropo positivo sulle cellule cardiache (Salehi e Fritz, 2011) e riduce le extrasistoli post-infarto (Cao *et al.*, 2012), combatte la disfunzione endoteliale aumentando i livelli di NO (Xu *et al.*, 2009). La berberina ha infine un effetto ipotensivo mediante l'inibizione tanto dei recettori  $\alpha_1$  quanto dell'ACE e del recettore vanilloide TRPV4, cui si accosta la capacità di ridurre la rigidità arteriosa (Wang *et al.*, 2015).

### La clinica

I dati farmacologici sperimentali fanno intravedere le grandi potenzialità di *Berberis* e berberina

nell'affrontare i problemi cardiaci e tali potenzialità vengono confermate anche a livello clinico. In primo luogo abbiamo visto come la berberina possa avere effetti su tre importanti fattori di rischio per le malattie cardiovascolari: l'iperlipidemia, l'ipertensione e l'iperglicemia.

Per quanto riguarda gli effetti sul quadro lipidico, possiamo riportare i risultati di uno studio clinico nel quale l'effetto di 1 g/die di berberina in pazienti ipercolesterolemici è stato confrontato con quello 20 mg/die di simvastatina e dell'associazione dei due farmaci. Le riduzioni dei valori lipidici del sangue dopo 2 mesi di trattamento sono riportati nella Tabella I. Si può vedere che tanto sul colesterolo totale, quanto sulle LDL e sui trigliceridi l'effetto della berberina, che riduce tutti questi valori di oltre il 20%, è maggiore di quello della statina; inoltre su tali parametri l'effetto dei due farmaci si somma. Tutte queste riduzioni sono risultate altamente significative dal punto di vista statistico mentre nessuna variazione statisticamente significativa si è invece osservata sulle HDL per nessuno dei tre trattamenti. Tanto la berberina quanto l'associazione sono stati ben tollerati, senza che si verificassero alterazioni della funzionalità epatica o di quella renale (Kong *et al.*, 2008). Risultati analoghi sono stati riscontrati in pazienti ipercolesterolemici che soffrivano anche di epatite cronica o di cirrosi epatica (Zhao *et al.*, 2008).

I dati clinici sugli effetti della berberina nell'ipertensione sono relativamente scarsi e di non facile accessibilità. Mentre la berberina da sola non sembra influenzare i valori pressori in maniera significativa, risulta invece in grado di potenziare l'effetto antipertensivo di farmaci come l'amlopidina (Huang, 2013). Più consistenti sono i riscontri clinici sull'effetto

Lipide	berberina	simvastatina	associazione
Colesterolo totale	22% (p < 0.001)	9% (p < 0.01)	29% (p < 0.001)
Colesterolo LDL	24% (p < 0.001)	14% (p < 0.01)	32% (p < 0.001)
Colesterolo HDL	n.s.	n.s.	n.s.
Trigliceridi	22% (p < 0.001)	11% (p < 0.05)	39% (p < 0.001)

Tabella I. Riduzione dei lipidi ematici per trattamento con berberina e simvastatina (da Kong *et al.*, 2008)



## Prodotti per la salute e il benessere di tutte le specie animali

Scopri le soluzioni naturali della linea di prodotti a base di piante officinali studiata per il mantenimento dello stato di salute e il benessere dei nostri animali.

APA-CT Srl  
Tel. 0543 705152  
Fax 0543 707315  
e-mail: info@apabio.it

[www.greenvet.it](http://www.greenvet.it)



Lipide	berberina	metformina
Glicemia a digiuno	- 35%	- 29%
Glicemia dopo pasto	- 44%	- 37%
Emoglobina glicata	- 21%	- 16%

Tabella II. Effetti sulla glicemia della berberina e della metformina (da Yin et al, 2008)

ipoglicemizzante della berberina: dopo tre mesi di trattamento con 1 g al giorno di berberina, in un gruppo di 58 pazienti è stata riscontrata una riduzione del 20% della glicemia a digiuno e del 26% di quella a 2 ore dal pasto, mentre l'emoglobina glicata è passata dall'iniziale 7.5% al 5.6%. I 52 pazienti di controllo trattati con un placebo non hanno mostrato variazioni statisticamente significative di tali parametri (Zang et al., 2008). Un altro studio clinico ha confrontato l'efficacia della berberina (1,5 g/die) in confronto con la metformina (1,5 g/die). Come si può vedere dalla Tabella 2, l'alkaloide ha mostrato un'azione ipoglicemizzante analoga a quella del farmaco di riferimento; anzi, da un punto di vista numerico, la berberina ha dato risultati migliori, anche se la differenza tra i due trattamenti non risulta statisticamente significativa, come non sembra migliorare l'efficacia l'associazione tra le due molecole (Yin et al., 2008). In generale quindi la berberina appare migliorare vari aspetti della sindrome metabolica, riducendo così il rischio di malattia cardiaca e di arterosclerosi.

La berberina si è dimostrata efficace anche come trattamento di supporto nell'insufficienza cardiaca congestizia. È stato condotto uno studio su 150 pazienti che soffrivano di insufficienza cardiaca per valutare l'efficacia e la sicurezza della berberina quale trattamento di supporto al trattamento convenzionale (ACE). A tutti i pazienti è stato sommini-

strato l'ACE mentre metà hanno ricevuto 1,2 g/die di berberina e l'altra metà un placebo. Gli effetti sono stati valutati al termine delle 8 settimane di trattamento e nel corso dei due anni di *follow-up*. I pazienti trattati anche con berberina hanno mostrato rispetto ai controlli trattati solo con l'ACE un miglioramento in tutti i parametri misurati.

Era aumentata del 17% la resistenza allo sforzo misurata al test della distanza percorsa in 6 minuti e analogamente era aumentata anche la gittata ventricolare sinistra, come anche altri parametri cardiaci. Complessivamente si è osservato un significativo miglioramento della qualità della vita. In questo studio era stata osservata anche un'azione antiaritmica (Zeng et al., 2003).

### Tossicità

La berberina è pur sempre un alcaloide e quindi non può essere data per scontata la sua innocuità ed effettivamente *in vitro* e nell'animale da esperimento sono stati evidenziati svariati effetti tossici, dalla citotossicità alla genotossicità e alla mutagenicità. A livello clinico tuttavia gli unici effetti collaterali che sono stati evidenziati si limitano a disturbi gastrointestinali passeggeri, senza peraltro modificazioni a livello degli enzimi epatici (Ying et al., 2008).

Comunque a scopo prudenziale l'uso di prodotti a base di radice di *Berberis* o di berberina pura dovrebbe essere evitato in gravidanza e nei neonati (Kamrani Rad et al., 2017).

## Conclusione

La berberina, e quindi anche *Berberis*, sembra avere tutti i presupposti farmacologici, supportati anche da studi clinici, per essere un interessante farmaco cardiaco; restano tuttavia alcune importanti limitazioni alla validità di queste conclusioni. In primo luogo molta della letteratura pubblicata è scritta in cinese ed è quindi di difficile valutazione; in secondo luogo molti studi clinici sono stati condotti su un numero limitato di pazienti e sono di qualità limitata; infine le popolazioni soggette a tali studi appartenevano nella quasi totalità all'etnia cinese.

Perché le promesse di *Berberis* in campo terapeutico si trasformino in reali opzioni di trattamento saranno pertanto necessari ulteriori e più ampi studi clinici e un superamento dei problemi di biodisponibilità.

Nell'attesa, potremo consolarci con la buona gelatina di frutti di crespino - praticamente privi di alcaloidi - che Eugenio Zanotti, grande conoscitore della flora lombarda, ci consiglia. Ecco la sua ricetta: un kg di bacche ben mature, lavate e asciugate, un kg di zucchero e un piccolo bicchiere d'acqua; si fa bollire il tutto per venti minuti e si toglie dal fuoco. Una volta tiepida, si passa la preparazione ottenuta al setaccio per eliminare i semi e le bucce, e si rimette a fuoco lento il liquido sciropposo ottenuto, fino ad ottenere una concentrazione sciropposa. Si mette in vasetti di vetro sterilizzati con l'impiego di alcool puro, si richiudono e si pongono qualche minuto a bollire.

Si conservano in luogo fresco, asciutto e buio (Zanotti, 2017). Direi che vale la pena di provarla, soprattutto come accompagnamento di un buona bistecca alla milanese.

\* UNIVERSITÀ DI TRIESTE  
Dipartimento di Scienze della Vita

## Bibliografia

- Barton BH, Castle T, *The British flora medica*. Cox, Londra, pag. 43 (1838).
- Caliceti C, Franco P, Spinuzzi S, Roda A, F.G. Cicero. Berberine. New insights from pharmacological aspects to clinical evidences in the management of metabolic disorders. *Curr Med Chem*. 23, 1460-1476 (2016).
- Cao J, Lu F, Yu-hui D, Yan-li D. The effect of berberine on arrhythmia caused by stretch of isolated myocardial infarcted hearts in rats. *Heart* 98 (S 2), E1-E319 (2012).
- Huang GL. Therapeutic evaluation in the treatment of Amlodipine combined with berberine on light, moderate hypertension complicated with gout. *China Pharmaceuticals* 22, 32-33 (2013).
- Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytother. Res.* 22, 999-1012 (2008).
- Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. *Berberis vulgaris* and berberine: an update review. *Phytother. Res.* 30, 1745-1764 (2016).
- Kamrani Rad SZ, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicology effects of *Berberis vulgaris* (barberry) and its active constituent, berberine: a review. *Iran J Basic Med Sci.* 20, 516-529 (2017).
- Kong WJ, Weib J, Zuo ZY, Wang YM, Song DQ, You XF, Zhao LX, Pan HN, Jannng JD. Combination of simvastatin with berberine improves the lipid-lowering efficacy. *Metabolism* 57, 1029-1037 (2008).
- Mattioli PA. *Discorsi*. Pezzana, Venezia, pag.126 (1744).
- Pirillo A, Catapano AL. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From *in vitro* evidence to clinical studies. *Atherosclerosis* 243, 449-461 (2015).
- Rodríguez-Algaba J, Walter S, Sørensen CK, Hovmøller MS, Justesen AF. Sexual structures and recombination of the wheat rust fungus *Puccinia striiformis* on *Berberis vulgaris*. *Fungal Genet Biol*, 70, 70-77 (2014).
- Salhei S, Filtz TM. Berberine possesses muscarinic agonist-like properties in cultured rodent cardiomyocytes. *Pharmacol Res.* 63, 335-340 (2011).
- Savi G. *Trattato degli alberi della Toscana*. Guglielmo Piatti, Firenze, pag. 33 (1881).
- Stermitz FR, Lorenz P, Tawara JN, Zenewicz LA, Lewis K. Synergy in a medicinal plant: Antimicrobial action of berberine potentiated by 5-methoxyhydnoecarpin, a multidrug pump inhibitor. *PNAS*. 97, 1433-1437 (2000).
- Wang J, Guo T, Peng Q, Yue S, Wang S. Berberine via suppression of transient receptor potential vanilloid 4 channel improves vascular stiffness in mice. *J Cell Mol Med* 19, 2607-2616 (2015).
- Xu MG, Wang JM, Chen L, Wang Y, Yang Z, Tao J. Berberine-induced upregulation of circulating endothelial progenitor cells is related to nitric oxide production in healthy subjects. *Cardiology* 112, 279-286 (2009).
- Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 57, 712-217 (2008).
- Yusupov MM, Karimov A, Lutfullin L. Alkaloids of *Berberis vulgaris*. *XII. Chem Nat Comp.* 26, 105-106 (1990).
- Zanotti E. <http://www.photomassa.com/?Berberis-vulgaris&lang=it> (2017)
- Zeng XH, MD, Zeng XJ, Li YY. Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 92,173-176 (2003).
- Zhang Y, Li X, Zou D, Liu W, Yang J, Zhu N, Huo L, Wang M, Hong J, Wu P, Ren G, Ning G. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberina. *J Clin Endocrinol Metab.* 93, 2559-2565 (2008).
- Zhao W, Xue R, Zhou ZX, Kong WJ, Jiang JD. Reduction of blood lipid by berberine in hyperlipidemic patients with chronic hepatitis or liver cirrhosis. *Biomed Pharmacother.* 62, 730-731 (2008).