



LYL

Le Guide **Love Your Life**

BERBERINA

Dalla natura alla regolazione metabolica

Biochimica, AMPK, metabolismo glucidico e lipidico, microbiota e confronto con le statine



Giovanni Chetta



BERBERINA

Dalla natura alla regolazione metabolica

Biochimica, AMPK, metabolismo glucidico e lipidico, microbiota e confronto con le statine

Le Guide Love Your Life

Versione 1.0 – 2026

Questo volume descrive la berberina come molecola biologicamente attiva e come nutraceutico, distinguendo in modo sistematico i dati di chimica, farmacologia, fisiologia, studi clinici e linee guida. Il confronto con le statine riguarda sia i passaggi biochimici sia la qualità delle prove cliniche; il testo non considera equivalenti due interventi che possiedono basi di evidenza differenti.

Sommario

Introduzione.....	6
In sintesi	6
Guida alla lettura.....	7
La berberina nel contesto della medicina del terreno.....	7
1. Natura chimica e fonti botaniche	8
Una molecola della famiglia degli alcaloidi isochinolinici	8
La struttura condiziona la farmacologia	9
In sintesi	9
2. Assorbimento, metabolismo e biodisponibilità	10
Perché la concentrazione plasmatica è così bassa	10
Conseguenze pratiche.....	11
In sintesi	11
3. Intestino, microbiota e asse intestino-fegato.....	12
L'intestino non è soltanto una barriera	12
Microbiota e variabilità individuale	13
In sintesi	13
4. Mitocondrio, stato energetico e AMPK	13
Il complesso I come sensore indiretto	13
Ormesi e dose	14
In sintesi	14
5. Metabolismo glucidico e sensibilità insulinica	15
Dai meccanismi agli studi clinici.....	15
Berberina e metformina: somiglianze e differenze	15
In sintesi	15
6. Metabolismo lipidico: LDLR, PCSK9 e trigliceridi	16
Il recettore LDL come nodo centrale	16
Quanto cambiano i lipidi negli studi?	16
In sintesi	17
7. Berberina e statine: confronto biochimico e clinico.....	17
La via delle statine.....	17
La via della berberina	18
Evidenze sugli eventi cardiovascolari: risultati, limiti e controversie	19

Rischio relativo, rischio assoluto, sponsorship e ritrattazioni	20
Sicurezza: statine e berberina a confronto	20
Un confronto quantitativo deve dichiarare i propri limiti	21
In sintesi	22
8. Associazione con statine e altri ipolipemizzanti	22
Berberina più statina.....	22
Ezetimibe, PCSK9 e acido bempedoico	23
Il caso del riso rosso fermentato.....	23
In sintesi	23
9. Sistema cardiovascolare oltre il colesterolo	24
In sintesi	24
10. Fegato, steatosi metabolica e asse epato-intestinale	24
In sintesi	25
11. Infiammazione, stress ossidativo e immunometabolismo	25
In sintesi	26
12. Peso corporeo, composizione corporea e sindrome metabolica	26
In sintesi	26
13. Tratto gastrointestinale e attività antimicrobica	26
In sintesi	27
14. Sistema nervoso: potenziale biologico e limiti clinici	27
In sintesi	28
15. Proliferazione cellulare e oncologia: dove finisce la sperimentazione.....	28
In sintesi	28
16. Forme di supplementazione e nuove tecnologie di veicolazione.....	29
Berberina cloridrato	29
Diidroberberina.....	29
Fitocomplessi fosfolipidici, micelle ed emulsioni.....	29
Quale berberina scegliere?	30
Qualità reale degli integratori: standardizzazione e dose effettiva	30
In sintesi	31
17. Dose, timing e durata della supplementazione	32
Dose e timing: che cosa è stato realmente studiato	32
Cicli orientativi di assunzione nelle principali situazioni metaboliche	33

In sintesi	35
18. Sicurezza, effetti indesiderati e interazioni	35
Tollerabilità gastrointestinale	35
Citocromi e trasportatori	35
Trasportatori OCT/MATE e interazioni farmacocinetiche emergenti	36
Elettrofisiologia cardiaca: canale hERG/KCNH2, intervallo QT e prudenza clinica.....	36
Popolazioni che richiedono particolare prudenza	36
La formulazione modifica anche il profilo di esposizione.....	37
In sintesi	38
19. Medicina del terreno, obiettivi e monitoraggio	38
La berberina non è un intervento isolato	38
In sintesi	39
20. Mappa delle evidenze: dove i dati sono più solidi e dove restano preliminari	39
Sindrome dell'ovaio policistico: segnali promettenti ma non conclusivi	41
In sintesi	41
Conclusioni	41
In sintesi	42
Glossario.....	43
Bibliografia	46
L'Autore.....	51

Introduzione

La berberina è un alcaloide vegetale che occupa una posizione particolare fra fitoterapia, nutraceutica e farmacologia sperimentale. La molecola appartiene alla famiglia degli alcaloidi protoberberinici quaternari e presenta una struttura aromatica planare con carica positiva permanente. Queste caratteristiche influenzano la solubilità, il passaggio attraverso le membrane biologiche e l'interazione con proteine, acidi nucleici e sistemi di trasporto. La berberina è presente in specie dei generi *Berberis*, *Coptis* e *Phellodendron* e viene utilizzata da secoli in differenti tradizioni mediche. La ricerca contemporanea ha trasformato un composto tradizionale in un modello utile per studiare la regolazione integrata di metabolismo energetico, lipidi, glucosio, microbiota e segnali intracellulari [1–3].

L'interesse moderno per la berberina deriva da un apparente paradosso. L'assorbimento orale è scarso e l'esposizione plasmatica alla molecola immodificata rimane molto bassa; nonostante questo limite, numerosi studi sperimentali e diversi studi clinici descrivono modificazioni misurabili di glicemia, lipidi e altri biomarcatori. La spiegazione non risiede in un singolo meccanismo. L'intestino rappresenta un importante sito d'azione, il microbiota converte una parte della berberina in forme più assorbibili, i metaboliti possono conservare attività biologica e il fegato concentra una quota della molecola assorbita [4–7].

Un secondo motivo di interesse riguarda il metabolismo del colesterolo. Nel 2004 Kong e collaboratori mostrarono che la berberina aumenta l'espressione del recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR), proteina recettoriale di membrana che media la captazione epatica delle LDL, attraverso un meccanismo post-trascrizionale distinto dall'inibizione della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi), enzima limitante della via del mevalonato e bersaglio delle statine [8]. Gli studi successivi hanno aggiunto il ruolo della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), proteina secretoria che favorisce la degradazione di LDLR, e del fattore nucleare epatocitario 1 alfa (HNF1 α), fattore di trascrizione che contribuisce alla regolazione di PCSK9 [9,10]. La convergenza funzionale sul LDLR rende il confronto con le statine particolarmente istruttivo; la differenza nella quantità e nella qualità delle prove cliniche impedisce però di confondere una somiglianza biochimica con un'equivalenza terapeutica.

La struttura del volume procede dalla molecola all'organismo. I primi capitoli descrivono natura chimica, assorbimento e metabolismo; i successivi seguono i principali circuiti biologici, quindi affrontano gli effetti clinici e il confronto con i farmaci ipolipemizzanti. L'ultima parte è dedicata a formulazioni, qualità reale dei prodotti, dosi, sicurezza, interazioni, monitoraggio e mappa delle evidenze. In ogni capitolo vengono tenuti separati i risultati ottenuti in modelli cellulari o animali da quelli osservati nell'uomo, così le ipotesi plausibili non vengono trasformate in certezze cliniche.

In sintesi

- La berberina è un alcaloide protoberberinico quaternario con molteplici bersagli biologici.
- La bassa biodisponibilità orale non esclude attività locale intestinale, azione dei metaboliti e distribuzione tissutale.

- Il confronto con le statine deve distinguere meccanismi biochimici, riduzione dei biomarcatori, outcome clinici, rischio assoluto, limiti metodologici, conflitti di interesse e profilo di sicurezza; nessuno di questi livelli va usato isolatamente per stabilire una superiorità terapeutica generale.

Guida alla lettura

Nel testo ogni acronimo viene esplicitato alla prima occorrenza di ciascun capitolo e, quando è utile alla comprensione, viene indicata anche la natura biologica dell'entità. A esempio, AMP-activated protein kinase (AMPK) è un enzima della famiglia delle protein chinasi; low-density lipoprotein receptor (LDLR) è un recettore di membrana; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) è una proteina secretoria che regola il destino di LDLR; farnesoid X receptor (FXR) è un recettore nucleare; Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) è un indice derivato di insulino-resistenza. Questa impostazione consente di leggere ogni capitolo senza dover recuperare definizioni introdotte molte pagine prima.

Le citazioni numeriche rimandano alla bibliografia finale. Le revisioni sistematiche e le meta-analisi vengono utilizzate per stimare l'effetto medio, mentre gli studi originali vengono richiamati quando sono indispensabili per comprendere un meccanismo o una specifica formulazione. I dati relativi a una combinazione di nutraceutici non vengono attribuiti automaticamente alla sola berberina. Questa cautela è particolarmente importante per i prodotti contenenti monacolina K da riso rosso fermentato, perché la monacolina K esercita un'azione farmacologica di tipo statinico.

I grafici quantitativi riportano i risultati delle fonti indicate nelle didascalie. I grafici che accostano berberina e statine sono dichiarati come confronti indiretti quando gli studi non hanno confrontato direttamente i due interventi. Il volume evita inoltre di sostituire gli endpoint clinici con i biomarcatori. Una riduzione di LDL-C, emoglobina glicata o proteina C-reattiva descrive un effetto biologico; la dimostrazione di una riduzione di infarti, ictus o mortalità richiede studi dedicati di dimensioni e durata adeguate.

La berberina nel contesto della medicina del terreno

Nel lessico di questa collana, la medicina del terreno indica un programma integrato che considera la supplementazione come uno strumento inserito in un sistema più ampio. La potenzialità della berberina va quindi valutata insieme a educazione alimentare, qualità e distribuzione temporale dei pasti, composizione corporea, attività motoria ed exercise physiology, sonno e ritmi circadiani, gestione dello stress, esposizione alla luce, fumo, alcol, farmaci, stato del microbiota e altre condizioni individuali. Una molecola, per quanto interessante, non sostituisce la correzione dei fattori che mantengono il disequilibrio metabolico.

Questa impostazione non autorizza ad attribuire alla berberina effetti prodotti dall'intero programma. Al contrario, richiede di misurare gli obiettivi e di documentare ciò che cambia. La supplementazione acquista valore quando riduce un ostacolo biologico, facilita l'aderenza o completa un intervento sullo stile di vita; perde invece significato quando diventa un alibi per

lasciare invariati alimentazione, sedentarietà, privazione di sonno, disallineamento circadiano o stress cronico.

Per questo motivo, nel volume l'efficacia della berberina viene letta su due piani complementari: il primo riguarda ciò che la molecola ha dimostrato negli studi; il secondo riguarda il posto che può occupare, caso per caso, dentro un programma di medicina del terreno.

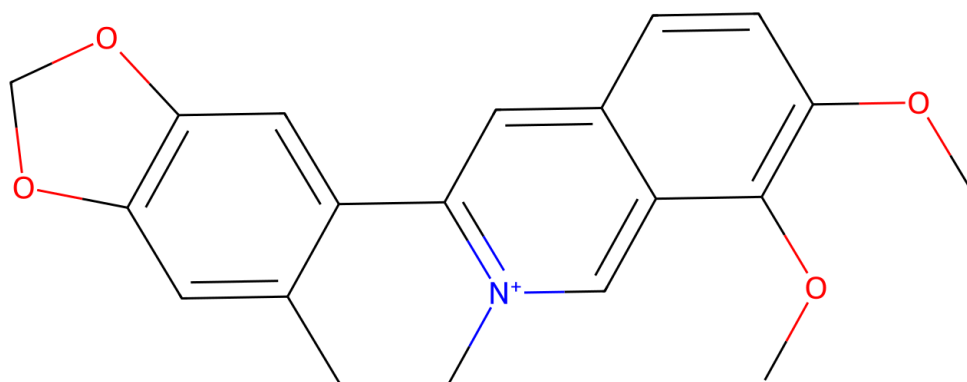
1. Natura chimica e fonti botaniche

Una molecola della famiglia degli alcaloidi isochinolinici

La berberina appartiene agli alcaloidi protoberberinici, che costituiscono una sottoclasse degli alcaloidi isochinolinici. La formula dello ione berberina è $C_{20}H_{18}NO_4^+$ e la massa molecolare dello ione è circa 336,4 g/mol. La struttura comprende un sistema policiclico aromatico esteso e un atomo di azoto quaternario che mantiene una carica positiva. La forma utilizzata negli integratori è spesso un sale, soprattutto berberina cloridrato; il controione modifica le proprietà della forma farmaceutica senza cambiare il nucleo farmacoforico della berberina [1–3].

La planarità del sistema aromatico favorisce interazioni di impilamento con strutture biologiche aromatiche e contribuisce alla fluorescenza giallo-verde caratteristica del composto. La carica cationica facilita alcune interazioni con membrane e macromolecole ma ostacola la diffusione passiva attraverso la barriera intestinale. La molecola possiede inoltre solubilità acquosa limitata ed è substrato della glicoproteina P (P-gp), trasportatore di efflusso di membrana dipendente dall'adenosina trifosfato (ATP), nucleotide energetico, codificato dal gene ABCB1. La combinazione di questi fattori spiega una parte della bassa biodisponibilità orale [4,5].

Le principali fonti botaniche comprendono specie del genere *Berberis*, fra cui *Berberis vulgaris*, il rizoma di *Coptis chinensis* e cortecce di *Phellodendron*. La concentrazione di alcaloidi varia fra specie, organo vegetale, stagione, condizioni di crescita e metodo di estrazione. Per questa ragione un estratto vegetale non può essere considerato equivalente a una quantità definita di berberina purificata senza un'analisi di standardizzazione. Gli studi clinici moderni utilizzano in genere quantità espresse in milligrammi di berberina o di berberina cloridrato e non semplicemente in milligrammi di pianta [2,3].



Struttura chimica della berberina. Il sistema protoberberinico contiene un azoto quaternario e un esteso sistema aromatico coniugato.

La struttura condiziona la farmacologia

La struttura chimica non rappresenta un dettaglio descrittivo. La carica permanente, la lipofilia moderata, la scarsa solubilità e l'affinità per trasportatori intestinali determinano la concentrazione che raggiunge il plasma e i tessuti. Le modificazioni strutturali in posizione 8, 9, 10 o 13 e la riduzione a diidroberberina possono modificare assorbimento, distribuzione e attività. La ricerca sui derivati nasce proprio dal tentativo di conservare i bersagli biologici della molecola riducendo il limite farmacocinetico [2,6].

La berberina non possiede un singolo bersaglio equiparabile a quello di un farmaco altamente selettivo. La sua farmacologia è più vicina a una rete di interazioni. Questa caratteristica può spiegare effetti su più sistemi biologici ma aumenta il rischio di attribuire alla stessa molecola un numero eccessivo di proprietà sulla base di esperimenti isolati. Il valore clinico richiede quindi una gerarchia delle evidenze.

In sintesi

- La berberina è un alcaloide isochinolinico della sottoclasse protoberberinica e possiede una carica positiva permanente.
- La forma cloridrato è comune nella supplementazione; la standardizzazione del contenuto è indispensabile quando si parte da estratti vegetali.
- La struttura chimica contribuisce direttamente alla bassa biodisponibilità e ha stimolato lo sviluppo di derivati e sistemi di veicolazione.

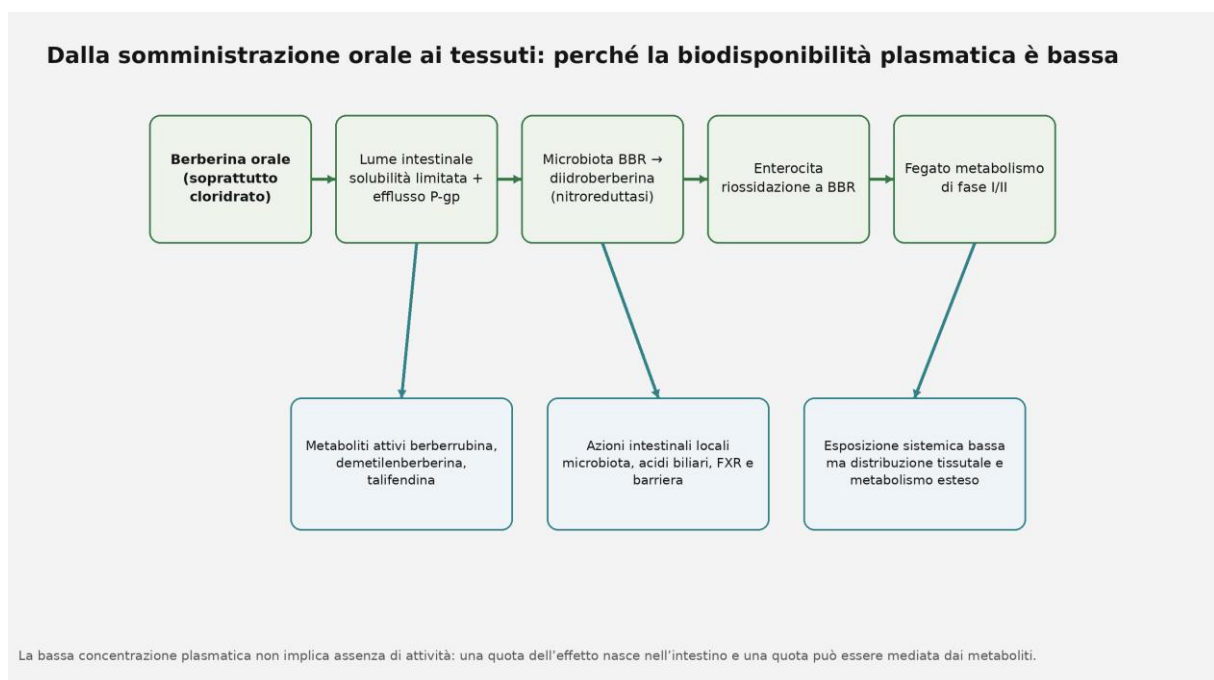
2. Assorbimento, metabolismo e biodisponibilità

Perché la concentrazione plasmatica è così bassa

La biodisponibilità orale della berberina non formulata è molto bassa e viene spesso descritta come inferiore all'1% nelle revisioni farmacocinetiche [4,5]. Il limite nasce dalla somma di più passaggi: solubilità ridotta nel lume intestinale, permeabilità modesta, efflusso mediato dalla glicoproteina P (P-gp), trasportatore di membrana dipendente dall'adenosina trifosfato (ATP), nucleotide energetico, metabolismo presistemico intestinale e metabolismo epatico. Una bassa biodisponibilità plasmatica indica che soltanto una piccola quota della dose raggiunge la circolazione sistemica come berberina immodificata; non misura però l'attività locale nell'intestino né l'esposizione ai metaboliti.

Il metabolismo di fase I comprende demetilazione, demetilenazione, riduzione e idrossilazione. Le reazioni di fase II comprendono soprattutto glucuronidazione e solfatazione. Berberrubina, talifendina e demetilenberberina sono fra i metaboliti identificati nell'uomo. Lo studio di Spinozzi e collaboratori ha osservato concentrazioni plasmatiche di berberrubina superiori a quelle della berberina e ha proposto che le proprietà fisicochimiche del metabolita possano favorirne l'assorbimento [7].

Il microbiota aggiunge un ulteriore livello. Feng e collaboratori hanno mostrato in modelli animali che nitroreduktasi batteriche possono convertire la berberina in diidroberberina, una forma più facilmente assorbibile; la diidroberberina viene poi riossidata a berberina nei tessuti intestinali [6]. Questo meccanismo aiuta a comprendere perché la composizione microbica possa contribuire alla variabilità interindividuale della risposta. Studi nell'uomo hanno inoltre descritto differenze farmacocinetiche associate a fattori genetici e al metabolismo, anche se il loro peso clinico resta da definire.



Percorso farmacocinetico semplificato. La berberina interagisce con microbiota e parete intestinale prima di raggiungere fegato e circolo sistemico; i metaboliti possono contribuire agli effetti biologici.



Il viaggio della berberina nell'organismo. Lo schema anatomico integra esposizione intestinale, trasformazione da parte del microbiota, passaggio portale, metabolismo epatico e distribuzione sistemica; gli effetti extraintestinali indicati rappresentano vie biologiche discusse nel volume e non una misura quantitativa della distribuzione tissutale.

Conseguenze pratiche

La farmacocinetica aiuta a interpretare sia la frequenza di somministrazione sia il significato delle nuove formulazioni. Nei trial la dose viene spesso suddivisa in due o tre assunzioni giornaliere, talvolta in prossimità dei pasti; allo stesso tempo, un aumento della concentrazione plasmatica non garantisce di per sé un beneficio maggiore, perché una parte dell'attività può svilupparsi nell'intestino. Per ogni formulazione più biodisponibile occorre quindi verificare separatamente l'aumento dell'esposizione sistemica e l'eventuale miglioramento degli endpoint clinici.

La differenza fra esposizione plasmatica e attività biologica impedisce di giudicare una formulazione soltanto sulla base della dose nominale. Cento milligrammi di una forma con maggiore assorbimento possono produrre una esposizione differente rispetto a 500 milligrammi di berberina convenzionale. Questo principio rende inappropriato trasferire automaticamente i dosaggi degli studi sulla berberina cloridrato alle forme più biodisponibili.

In sintesi

- La biodisponibilità orale della berberina convenzionale è molto bassa a causa di solubilità, permeabilità, efflusso e metabolismo presistemico.
- Il microbiota può trasformare la berberina in diidroberberina più assorbibile, mentre diversi metaboliti possono mantenere attività biologica.

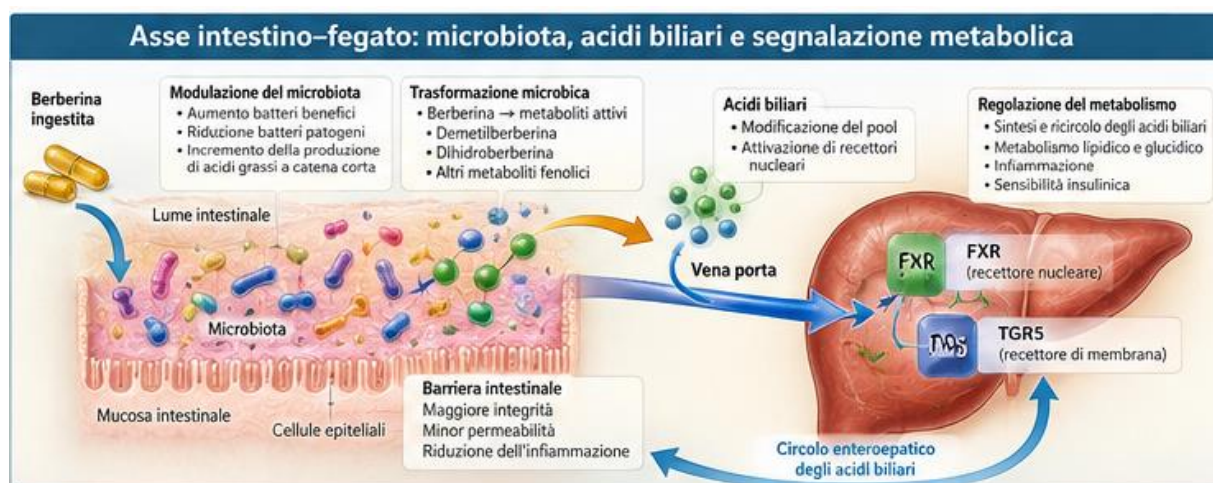
- Una formulazione più biodisponibile richiede una valutazione clinica specifica e non soltanto un'equivalenza basata sui milligrammi.

3. Intestino, microbiota e asse intestino-fegato

L'intestino non è soltanto una barriera

Una quota considerevole della berberina assunta per via orale rimane nel tratto gastrointestinale. Questa permanenza rende l'intestino un organo bersaglio e non un semplice ostacolo all'assorbimento. La molecola può modificare la crescita di alcuni microrganismi, l'attività enzimatica microbica e il metabolismo degli acidi biliari. I risultati dipendono dal modello sperimentale, dalla dose e dalla comunità microbica di partenza; non esiste quindi un unico profilo di microbiota 'da berberina'.

Gli acidi biliari collegano microbiota e metabolismo dell'ospite. Studi sperimentali hanno mostrato che la berberina può ridurre l'attività delle idrolasi dei sali biliari di alcuni batteri, modificare la quota di acidi biliari coniugati e influenzare il farnesoid X receptor (FXR), recettore nucleare attivato dagli acidi biliari che partecipa alla regolazione del metabolismo lipidico e glucidico e della sintesi degli stessi acidi biliari [11,12]. La direzione del segnale e le conseguenze metaboliche non sono però identiche in ogni modello, perché possono cambiare con la sede intestinale, la specie e il contesto patologico.



Asse intestino-microbiota-fegato. La figura mostra il collegamento fra trasformazione microbica della berberina, barriera intestinale, acidi biliari e recettori metabolici; il farnesoid X receptor (FXR) è un recettore nucleare, mentre TGR5/GPBAR1 è un recettore di membrana accoppiato a proteina G. Il peso delle singole vie varia fra modelli sperimentali e condizioni cliniche [11–14].

Lo studio clinico PREMOTe, identificato con il nome dello studio e non con una sigla biochimica, ha fornito una dimostrazione più diretta dell'interazione fra berberina, microbiota e metabolismo. In 409 persone con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi, il trial randomizzato e controllato ha confrontato berberina, probiotici, combinazione e placebo dopo una fase di pretrattamento antibiotico. I risultati hanno collegato specifiche modificazioni microbiche agli effetti metabolici

della berberina e hanno rafforzato l'ipotesi di un contributo del microbiota alla variabilità della risposta [13]. Il disegno dello studio impedisce però di trasferire automaticamente ogni dettaglio a persone non sottoposte allo stesso pretrattamento.

Microbiota e variabilità individuale

In pazienti con iperlipidemia è stata osservata una marcata variabilità individuale nella riduzione del colesterolo, associata ad alcune caratteristiche del microbiota [14]. Il dato suggerisce che, in futuro, la composizione microbica possa contribuire alla personalizzazione della risposta; al momento però non esiste un test del microbiota validato e universalmente accettato per stabilire chi debba assumere berberina o quale dose debba utilizzare.

La stessa attività antimicrobica che può ridurre microrganismi indesiderati può modificare anche comunità commensali. Per questa ragione la berberina non dovrebbe essere descritta semplicemente come 'prebiotico' o 'probiotico'. La definizione più corretta è quella di modulatore del microbiota con effetti dipendenti dall'ecosistema intestinale e dal contesto clinico.

In sintesi

- La forte esposizione intestinale rende il microbiota e il metabolismo degli acidi biliari componenti centrali dell'azione della berberina.
- L'asse microbiota-acidi biliari-FXR offre un ponte plausibile fra intestino, fegato e regolazione metabolica.
- La risposta varia fra individui e non esiste ancora un test clinico del microbiota capace di guidare in modo standardizzato la supplementazione.

4. Mitocondrio, stato energetico e AMPK

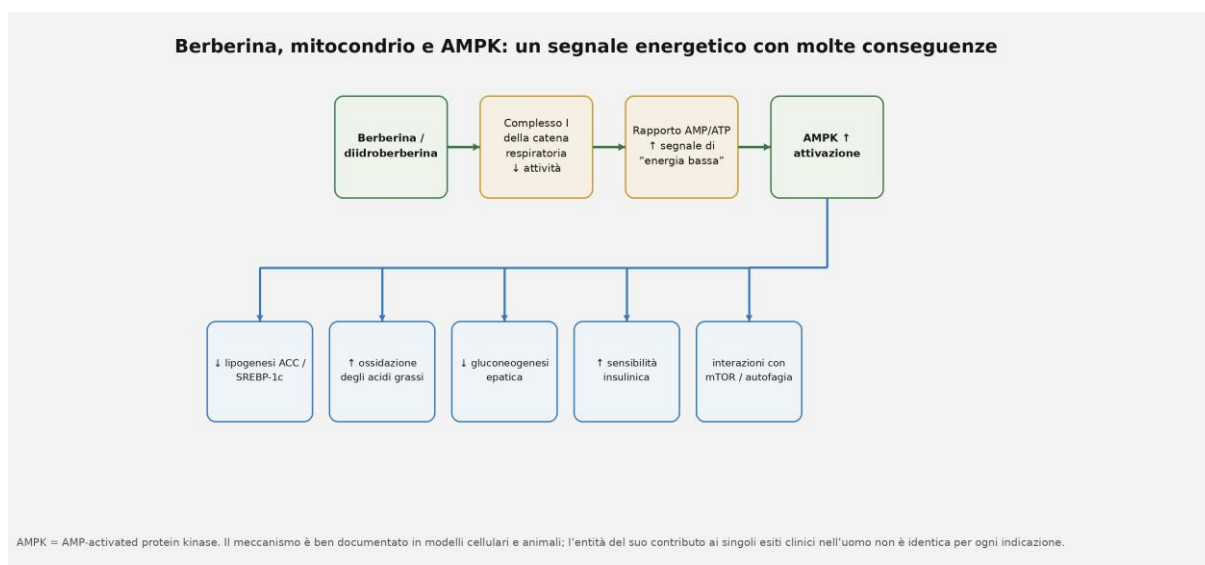
Il complesso I come sensore indiretto

La AMP-activated protein kinase (AMPK) è un enzima della famiglia delle protein chinasi che risponde allo stato energetico cellulare. Quando aumenta il rapporto fra adenosina monofosfato (AMP), nucleotide che segnala una ridotta disponibilità energetica, e adenosina trifosfato (ATP), principale nucleotide di trasferimento energetico, AMPK orienta il metabolismo verso processi che producono energia e riduce processi biosintetici costosi. La berberina può attivare questo sistema attraverso un'inibizione parziale del complesso I della catena respiratoria mitocondriale. Turner e collaboratori hanno mostrato il meccanismo in cellule muscolari e mitocondri isolati; la diidroberberina ha mostrato una maggiore efficacia in modelli animali per effetto della migliore biodisponibilità [15].

L'attivazione di AMPK può ridurre l'attività dell'acetil-CoA carbossilasi (ACC), enzima chiave della lipogenesi, diminuire la sintesi di acidi grassi, favorirne l'ossidazione e modulare la gluconeogenesi epatica. AMPK interagisce inoltre con mechanistic target of rapamycin (mTOR), protein chinasi serina/treonina che coordina crescita e disponibilità di nutrienti, e con i processi di autofagia. La

rete che ne deriva collega la berberina a fegato, muscolo, tessuto adiposo e metabolismo glucidico senza ridurre l'intera farmacologia a un solo bersaglio.

Il meccanismo non va però esteso oltre ciò che dimostrano i dati. Una variazione di AMPK in una linea cellulare non prova che ogni effetto clinico dipenda da questa chinasi. Nel medesimo capitolo entrano infatti in gioco anche il low-density lipoprotein receptor (LDLR), recettore epatico di membrana per le lipoproteine a bassa densità (LDL), la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), proteina secretoria che ne favorisce la degradazione, oltre a microbiota, acidi biliari e altri segnali. Definire la berberina un semplice 'attivatore di AMPK' è quindi utile come scorciatoia didattica ma incompleto sul piano biologico.



Schema del collegamento fra complesso I mitocondriale, stato energetico e AMPK. Le frecce descrivono un meccanismo supportato soprattutto da studi sperimentali.

Ormesi e dose

L'inibizione parziale del complesso I può essere interpretata come un segnale metabolico adattativo; un'inibizione eccessiva della respirazione mitocondriale sarebbe invece sfavorevole. Questo principio ricorda che il rapporto dose-risposta non è necessariamente lineare. La ricerca sulla berberina utilizza concentrazioni cellulari spesso superiori a quelle misurate nel plasma umano, mentre i tessuti e il tratto intestinale possono raggiungere esposizioni differenti. La trasposizione quantitativa dei dati in vitro alla supplementazione orale richiede quindi prudenza.

In sintesi

- La berberina può inibire parzialmente il complesso I mitocondriale e attivare AMPK attraverso un segnale di relativa carenza energetica.
- AMPK collega la berberina a lipogenesi, ossidazione degli acidi grassi, gluconeogenesi e sensibilità insulinica.
- Il meccanismo AMPK è importante ma non spiega da solo l'intera farmacologia della berberina.

5. Metabolismo glucidico e sensibilità insulinica

Dai meccanismi agli studi clinici

Sul metabolismo glucidico la berberina può intervenire in più punti. I dati sperimentali descrivono una riduzione della gluconeogenesi epatica, un miglioramento della segnalazione insulinica e modificazioni del trasporto del glucosio; fra i mediatori compare la AMP-activated protein kinase (AMPK), enzima della famiglia delle protein chinasi sensibile allo stato energetico. L'intestino aggiunge ulteriori vie attraverso microbiota, acidi biliari e incretine. Nel complesso, questi meccanismi sono coerenti con le riduzioni della glicemia osservate in diversi studi clinici.

Uno studio pilota randomizzato del 2008 ha confrontato berberina e metformina in adulti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi. La berberina è stata somministrata alla dose di 500 mg tre volte al giorno per tre mesi. Lo studio ha osservato miglioramenti dell'emoglobina glicata (HbA1c), biomarcatore che riflette l'esposizione media al glucosio nei mesi precedenti, della glicemia a digiuno e della glicemia postprandiale; la piccola numerosità campionaria impedisce però di considerare il risultato una prova di equivalenza con la metformina [16].

Una umbrella meta-analysis pubblicata nel 2024 ha sintetizzato meta-analisi di studi randomizzati in disturbi metabolici. La berberina è risultata associata a una riduzione media della glicemia a digiuno di circa 0,77 mmol/L, della HbA1c di circa 0,57 punti percentuali e dell'Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), indice derivato di insulino-resistenza, di circa 1,04 unità nelle analisi espresse come differenza media pesata [17]. L'eterogeneità dei trial, le popolazioni differenti e la qualità variabile delle revisioni limitano la precisione con cui questi valori possono essere trasferiti al singolo individuo.

Berberina e metformina: somiglianze e differenze

Alcuni passaggi biochimici della berberina ricordano quelli descritti per la metformina, compresa l'influenza sul complesso I e su AMPK. La somiglianza non rende però le due molecole intercambiabili. La metformina dispone di standardizzazione farmaceutica, indicazioni autorizzate e una base di evidenza clinica costruita in programmi di sviluppo molto più ampi; la berberina presenta invece maggiore variabilità di formulazione e biodisponibilità. Il confronto serve quindi a comprendere la fisiologia, non a dedurre equivalenza terapeutica.

Nei soggetti che assumono già farmaci ipoglicemizzanti, un ulteriore effetto della berberina può aumentare la probabilità di valori glicemici più bassi. Il monitoraggio ha quindi valore soprattutto quando il trattamento farmacologico include insulina o secretagoghi. L'eventuale associazione deve essere valutata sul profilo complessivo e non soltanto sulla presenza di 'insulino-resistenza'.

In sintesi

- Le evidenze cliniche supportano un effetto medio favorevole su glicemia, emoglobina glicata (HbA1c) e HOMA-IR ma la qualità e l'eterogeneità degli studi richiedono prudenza.
- La somiglianza di alcuni meccanismi con la metformina non dimostra equivalenza terapeutica.

- Il monitoraggio glicemico acquista particolare importanza quando la berberina viene associata a farmaci che riducono la glicemia.

6. Metabolismo lipidico: LDLR, PCSK9 e trigliceridi

Il recettore LDL come nodo centrale

Il low-density lipoprotein receptor (LDLR), recettore di membrana espresso soprattutto dagli epatociti, rimuove dal circolo particelle contenenti apolipoproteina B (ApoB), proteina strutturale delle lipoproteine aterogene, in particolare le lipoproteine a bassa densità (LDL). Il numero di recettori funzionali sulla membrana epatica contribuisce quindi a determinare la concentrazione del colesterolo associato alle LDL (LDL-C), biomarcatore lipidico di uso clinico. Lo studio di Kong del 2004 ha mostrato che la berberina aumenta l'espressione di LDLR stabilizzandone l'acido ribonucleico messaggero (mRNA) attraverso una via dipendente dalla extracellular signal-regulated kinase (ERK), protein chinasi della famiglia delle mitogen-activated protein kinase (MAPK), senza utilizzare il classico meccanismo sterol-regulated delle statine [8].

La proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) è una proteina secretoria che costituisce un secondo nodo della regolazione: si lega al LDLR e ne favorisce la degradazione lisosomiale, riducendo il riciclo del recettore sulla superficie epatica. La berberina può diminuire la trascrizione di PCSK9 attraverso la riduzione di hepatocyte nuclear factor 1 alfa (HNF1α), fattore di trascrizione, e il coinvolgimento del sistema ubiquitina-proteasoma. L'effetto può affiancare l'aumento di LDLR e contribuire alla clearance delle LDL [9,10].

Anche trigliceridi e lipogenesi possono essere influenzati. Fra i mediatori proposti compaiono la AMP-activated protein kinase (AMPK), enzima della famiglia delle protein chinasi sensibile allo stato energetico, l'acetil-CoA carbossilasi (ACC), enzima lipogenico, il metabolismo degli acidi biliari, la sensibilità insulinica e la produzione epatica di lipoproteine. Diverse meta-analisi hanno rilevato una riduzione media dei trigliceridi ma con una variabilità considerevole fra gli studi.

Quanto cambiano i lipidi negli studi?

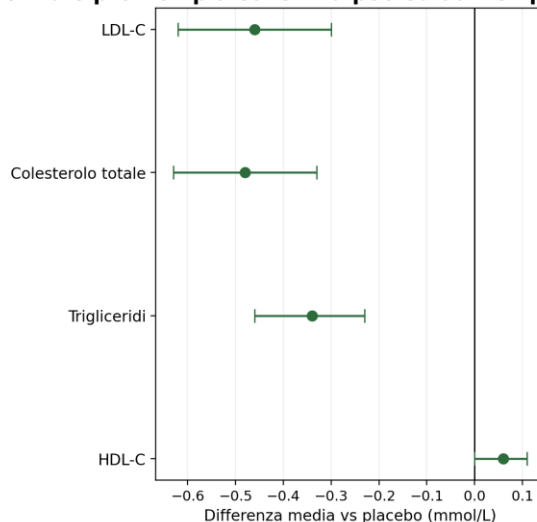
La meta-analisi di Blais e collaboratori ha incluso 18 studi randomizzati placebo-controllati con 1.788 partecipanti. La berberina ha ridotto LDL-C di 0,46 mmol/L, colesterolo totale di 0,48 mmol/L e trigliceridi di 0,34 mmol/L, mentre ha aumentato il colesterolo associato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C), biomarcatore della quota di colesterolo trasportata dalle HDL, di 0,06 mmol/L. Le durate variavano da 4 a 24 settimane e la maggioranza degli studi proveniva dalla Cina continentale o da Hong Kong [18]. I valori descrivono un effetto medio misurabile e non la risposta certa di ogni individuo.

Nelle meta-analisi che comprendono prodotti contenenti berberina, le riduzioni di LDL-C e trigliceridi appaiono talvolta maggiori rispetto a quelle osservate con la molecola isolata. Quando l'analisi viene limitata alla berberina sola, l'effetto sul LDL-C risulta meno robusto; le associazioni con riso rosso fermentato o altri nutraceutici possono infatti amplificare la risposta [19]. Per

interpretare correttamente questi dati è quindi indispensabile separare l'effetto della berberina da quello delle altre componenti.

Dati: Blais et al., 2023; 18 studi, 1.788 partecipanti. Valori negativi indicano riduzione.

Berberina e profilo lipidico: stima pooled da RCT placebo-controllati



Effetti medi sui lipidi nella meta-analisi di Blais et al. [18]. Gli intervalli rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%.

In sintesi

- La berberina aumenta LDLR con meccanismi diversi dalle statine e può ridurre la trascrizione di PCSK9.
- Le meta-analisi placebo-controllate indicano una riduzione media modesta di LDL-C e trigliceridi.
- I risultati dei prodotti combinati non devono essere attribuiti interamente alla berberina.

7. Berberina e statine: confronto biochimico e clinico

La via delle statine

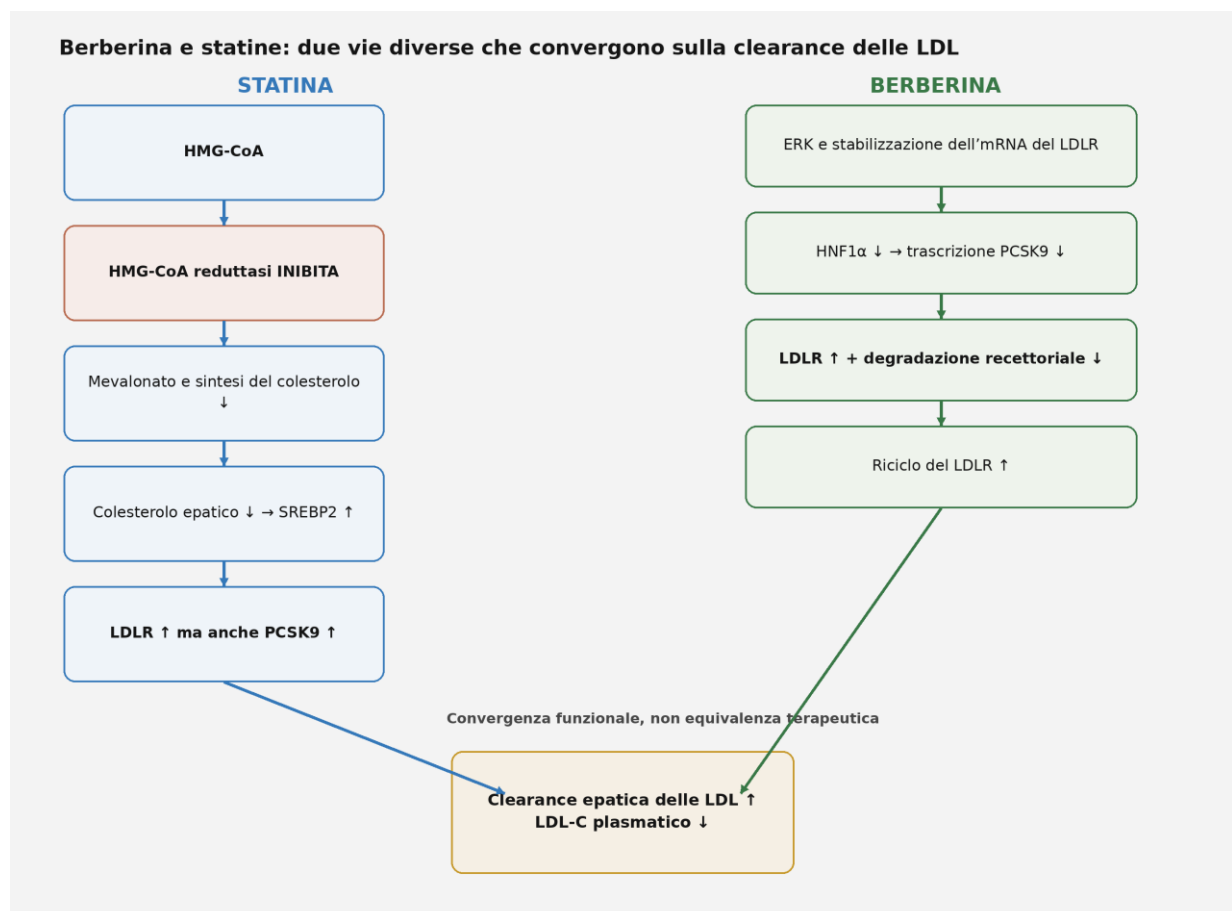
Le statine sono inibitori competitivi della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi), enzima limitante della sintesi del mevalonato. La riduzione del colesterolo intracellulare nel reticolo endoplasmatico attiva sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2), fattore di trascrizione che entra nel nucleo e aumenta l'espressione del low-density lipoprotein receptor (LDLR), recettore epatico di membrana per le lipoproteine a bassa densità (LDL). Il fegato può così rimuovere una quota maggiore di LDL dal circolo. Lo stesso programma trascrizionale aumenta anche HMG-CoA reduttasi e la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), proteina secretoria che favorisce la degradazione di LDLR; l'aumento di PCSK9 costituisce quindi una risposta compensatoria che limita in parte il numero di recettori disponibili [20–22].

L'effetto delle statine viene classificato in base alla riduzione attesa del colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), parametro lipidico di uso clinico. Le linee guida distinguono terapie a bassa intensità, con riduzione inferiore al 30%; a moderata intensità, con riduzione fra 30 e 49%; ad alta intensità, con riduzione pari o superiore al 50% [23]. La classificazione deriva dall'insieme dei programmi clinici e non da un singolo studio.

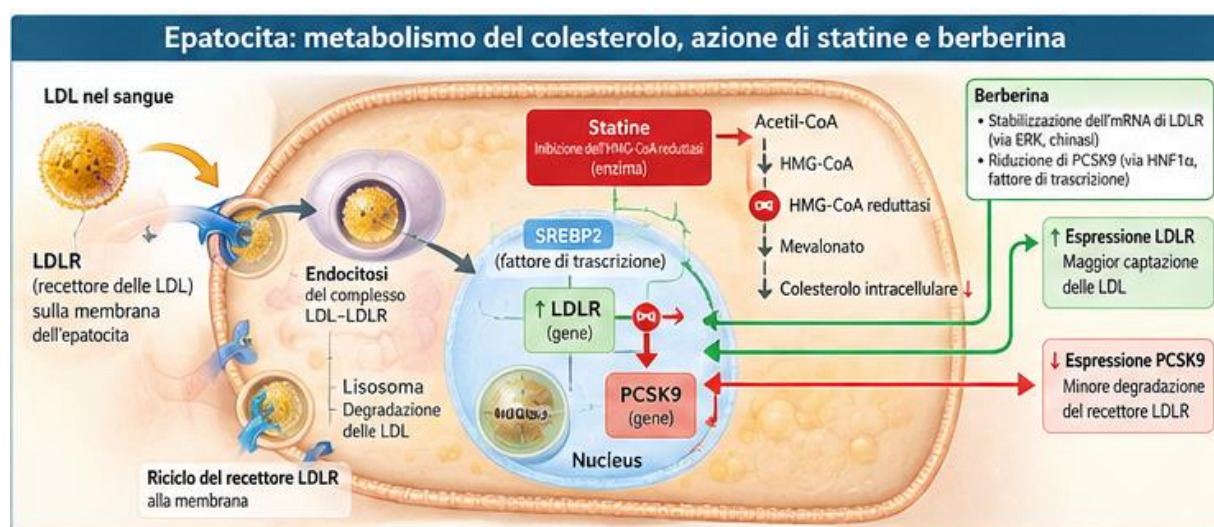
La via della berberina

La berberina non esercita il proprio effetto principale bloccando HMG-CoA reduttasi. Il lavoro originario ha mostrato una stabilizzazione dell'acido ribonucleico messaggero (mRNA) di LDLR attraverso extracellular signal-regulated kinase (ERK), protein chinasi della famiglia delle mitogen-activated protein kinase (MAPK) [8]. Gli studi successivi hanno descritto una riduzione di PCSK9 mediata da hepatocyte nuclear factor 1 alfa (HNF1α), fattore di trascrizione [9,10]. Le due azioni convergono su un risultato funzionale simile a quello delle statine, cioè una maggiore attività del recettore LDL ma seguono una via molecolare differente.

La convergenza su LDLR rende biologicamente plausibile l'associazione. Una statina aumenta il recettore perché riduce il colesterolo intracellulare; la berberina può invece stabilizzare l'mRNA di LDLR e, almeno in parte, contrastare l'aumento di PCSK9. La complementarità dei passaggi biochimici è interessante ma non sostituisce la verifica clinica di efficacia, sicurezza e dose.



Confronto dei principali passaggi biochimici. Le statine agiscono sulla HMG-CoA reduttasi; la berberina agisce soprattutto sulla regolazione di LDLR e PCSK9. Le due vie convergono sulla clearance epatica delle LDL.



Epatocita e metabolismo del colesterolo. La tavola mette in relazione endocitosi e riciclo del LDLR con la via del mevalonato: le statine inibiscono la HMG-CoA reduttasi e attivano il programma SREBP2, mentre la berberina agisce soprattutto sulla stabilità dell'mRNA di LDLR e sulla regolazione di PCSK9 tramite ERK e HNF1α [8–10,20–22].

Evidenze sugli eventi cardiovascolari: risultati, limiti e controversie

Numerosi trial randomizzati e meta-analisi hanno riportato una riduzione degli eventi cardiovascolari con le statine, soprattutto nelle popolazioni a rischio elevato e nella prevenzione secondaria. Questo dato non va però tradotto in una formula assoluta. L'entità del beneficio dipende dal rischio di partenza, dalla popolazione studiata, dal tipo e dalla dose di statina, dalla durata del follow-up e dall'endpoint considerato. La riduzione relativa del rischio può apparire rilevante anche quando la riduzione assoluta è modesta; per valutare l'utilità per la singola persona servono quindi rischio assoluto, numero necessario da trattare, durata dell'intervento e bilancio con gli effetti indesiderati [24,25,54].

Anche la letteratura sulle statine non deve essere trattata come un blocco omogeneo o immune da condizionamenti. Una parte consistente dei trial farmacologici è stata finanziata dall'industria e la ricerca metodologica ha documentato, in generale, una maggiore probabilità di risultati o conclusioni favorevoli negli studi sponsorizzati. Nelle comparazioni fra statine, Bero e collaboratori hanno rilevato un'associazione molto marcata fra sponsor del farmaco testato e conclusioni favorevoli; una successiva network meta-analysis sul solo effetto LDL-C non ha invece osservato differenze sistematiche nell'entità della riduzione del LDL-C fra trial sponsorizzati e non sponsorizzati. Le due osservazioni non si annullano: mostrano che il possibile bias dipende dall'endpoint, dal confronto e dal disegno dello studio [55,56].

Rischio relativo, rischio assoluto, sponsorship e ritrattazioni

Il dibattito scientifico comprende critiche esplicite alla comunicazione dei risultati delle statine. Alcuni autori hanno contestato l'enfasi sulla riduzione relativa del rischio, la selezione degli endpoint e la sottostima degli effetti indesiderati; altri hanno criticato specificamente trial di prevenzione primaria come JUPITER, richiamando interruzione precoce, conflitti di interesse e difficoltà di interpretazione di alcuni endpoint [57,58]. Queste pubblicazioni rappresentano una posizione critica documentata e devono essere presentate come tale, non come prova automatica che tutti i trial statinici siano invalidi.

Sono inoltre documentate ritrattazioni di articoli derivati da programmi di ricerca sulle statine. Un esempio riguarda una successiva analisi di biomarcatori del Treating to New Targets (TNT) trial, ritrattata per errori nel database separato dei biomarcatori. L'avviso di ritrattazione specifica però che il database clinico principale del TNT era stato ripetutamente verificato e non attribuisce l'errore ai risultati clinici principali del trial. La lezione metodologica è importante: ogni ritrattazione va analizzata per ciò che invalida realmente, senza estenderne automaticamente il significato a dati differenti [59].

Il confronto corretto non consiste quindi nel contrapporre una molecola "naturale" a una molecola "farmaceutica", bensì nel valutare separatamente meccanismo, efficacia sui biomarcatori, beneficio assoluto sugli outcome, qualità delle prove, indipendenza della ricerca, effetti indesiderati, interazioni, preferenze della persona e contesto complessivo di cura.

Sicurezza: statine e berberina a confronto

Un confronto privo del profilo di sicurezza sarebbe incompleto. Le statine possono provocare effetti muscolari, alterazioni delle transaminasi e aumento del rischio di nuova diagnosi di diabete; miopatia severa e rhabdmiolisi sono molto meno frequenti ma possono essere clinicamente importanti. Nei trial in doppio cieco l'eccesso medio di dolore o debolezza muscolare attribuibile alla statina è risultato piccolo e concentrato soprattutto nel primo anno, mentre l'aumento del rischio di diabete è apparso più evidente con i regimi ad alta intensità [60,61,63]. Questi dati descrivono medie di popolazione e non annullano la reale intolleranza del singolo soggetto.

Per la berberina, gli eventi indesiderati più frequentemente riportati sono gastrointestinali. Le meta-analisi disponibili non mostrano un segnale paragonabile di miotossicità e LiverTox non collega la berberina a casi pubblicati di danno epatico clinicamente manifesto; tuttavia la base di sicurezza è costituita da studi generalmente più piccoli e più brevi rispetto ai grandi programmi farmacologici. Restano inoltre rilevanti le interazioni con citocromi e trasportatori, la possibile additività con farmaci ipoglicemizzanti o antipertensivi e, nei soggetti predisposti, la prudenza relativa al canale hERG/KCNH2 e all'intervallo QT [18,40–42,49,50,62].

Aspetto	Statine	Berberina	Lettura pratica
Muscolo	Mialgie e debolezza possono comparire; miopatia e rhabdmiolisi sono rare ma potenzialmente gravi. Il rischio varia con dose, statina, interazioni e suscettibilità [60,63].	Nei trial non emerge un segnale comparabile di miotossicità; la numerosità e la durata degli studi sono però inferiori [18].	Non confrontare solo la frequenza grezza: la profondità della sorveglianza e la durata dell'esposizione sono diverse.

Aspetto	Statine	Berberina	Letture pratica
Glicemia	Aumento del rischio di nuova diagnosi di diabete, più evidente con trattamenti ad alta intensità; l'effetto assoluto dipende dal rischio metabolico di base [61].	Tende a ridurre glicemia, HbA1c e insulino-resistenza; con altri ipoglicemizzanti va evitata una riduzione eccessiva [16,17].	Il profilo metabolico individuale può orientare il rapporto beneficio-rischio.
Fegato	Possibile aumento delle transaminasi; il rischio può variare secondo molecola e dose [63].	Non associata in LiverTox a danno epatico clinicamente manifesto, ma qualità del prodotto e miscele multi-ingredienti richiedono attenzione [62].	Monitorare quando esistono epatopatia, politerapia o sintomi compatibili.
Interazioni	Alcune statine sono sensibili a CYP3A4 e ad altri trasportatori; le interazioni possono aumentare l'esposizione e il rischio muscolare.	Può modulare CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, P-gp, OCT1/OCT2 e MATE1; documentata interazione con ciclosporina [40-42,51,52].	La valutazione delle terapie concomitanti è necessaria per entrambe.
Elettrofisiologia / altri aspetti	Il profilo dipende dalla specifica molecola e dalle comorbidità; non esiste un singolo rischio comune a tutte le statine.	Segnali preclinici su hERG/KCNH2 e QT impongono cautela nei predisposti o con altri farmaci proaritmici [49,50].	Evitare l'idea che "naturale" significhi automaticamente privo di rischio.
Profondità delle prove di sicurezza	Ampia esposizione clinica e grandi dataset, utili anche per rilevare eventi rari; restano problemi di attribuzione dei sintomi e possibili bias di reporting.	Dataset più piccoli, spesso di settimane o mesi; eventi gravi non frequenti, ma minore potenza per escludere rischi rari o tardivi.	L'assenza di segnale non equivale sempre a prova di assenza del rischio.

Confronto delle evidenze: cosa sappiamo e cosa resta da chiarire

Il confronto non è una classifica terapeutica: ogni livello di prova risponde a una domanda diversa.

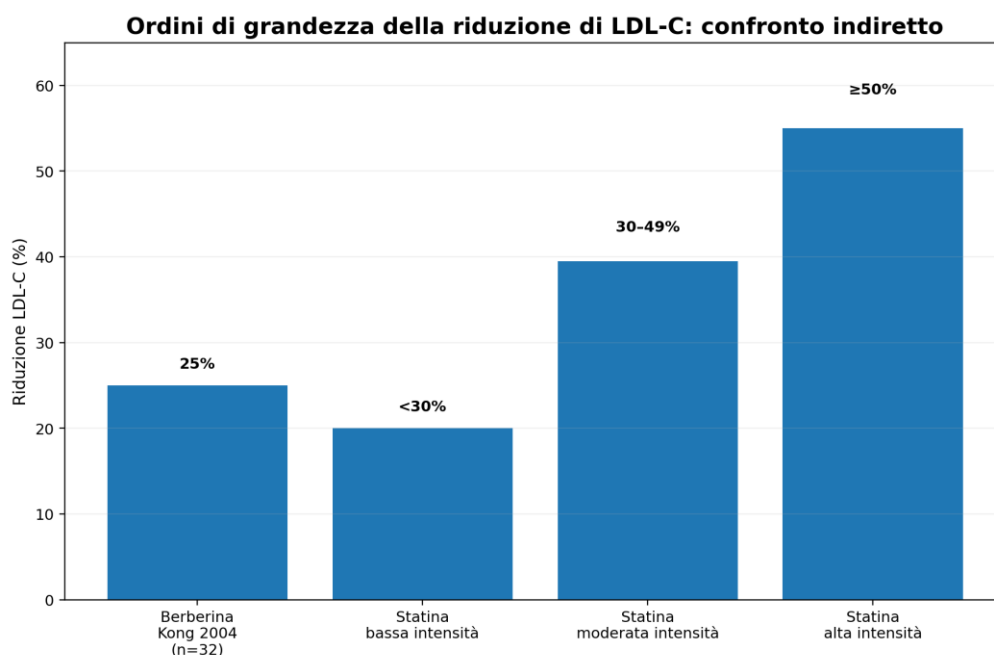
TIPO DI EVIDENZA	BERBERINA	STATINE
Meccanismi molecolari	Numerosi dati preclinici e umani su AMPK, metabolismo glucidico e lipidico, LDLR, PCSK9 e microbiota.	Meccanismo farmacologico ben definito sulla HMG-CoA reduttasi e sulla via del mevalonato; ampia caratterizzazione farmacologica.
Biomarcatori metabolici	RCT e meta-analisi mostrano riduzioni medie di LDL-C, trigliceridi, glicemia e HbA1c; entità variabile fra studi.	Numerosi trial documentano riduzione dose-dipendente del LDL-C; l'entità varia con molecola e intensità.
Outcome cardiovascolari	Dati diretti su infarto, ictus e mortalità ancora limitati e non sufficienti per conclusioni definitive.	Numerosi trial riportano riduzione di eventi in specifiche popolazioni; l'interpretazione richiede rischio assoluto, qualità metodologica, sponsorship e durata.
Sicurezza e tollerabilità	Disturbi gastrointestinali più frequenti; studi generalmente più piccoli e brevi, quindi minore capacità di escludere eventi rari o tardivi.	Dataset ampi e follow-up più lunghi; documentati effetti muscolari, alterazioni delle transaminasi e aumento del rischio di diabete in alcuni contesti.
La solidità dell'evidenza dipende dalla domanda posta: meccanismo, biomarcatore, outcome clinico e sicurezza non sono livelli intercambiabili.		

La gerarchia delle prove distingue meccanismi, biomarcatori, trial e outcome clinici ma non sostituisce la valutazione della qualità metodologica, del rischio assoluto, della sponsorship e della sicurezza.

Un confronto quantitativo deve dichiarare i propri limiti

Nel piccolo studio di Kong del 2004, 32 persone con ipercolesterolemia trattate per tre mesi mostrarono una riduzione media del LDL-C del 25% [8]. Il dato è interessante ma non va trasformato in un confronto di superiorità o inferiorità con le categorie di intensità delle statine, che derivano

da studi differenti per popolazione, dose, durata e disegno. Il grafico seguente visualizza soltanto ordini di grandezza della variazione di LDL-C; non dimostra quale strategia produca il miglior risultato di salute nel singolo soggetto.



Il 25% deriva da un piccolo studio di 3 mesi sulla berberina; le categorie delle statine derivano dalle riduzioni attese nelle linee guida. Non è un confronto head-to-head.

Confronto indiretto delle variazioni di LDL-C. I dati derivano da studi diversi e non costituiscono una gerarchia terapeutica né un confronto diretto di benefici e rischi.

In sintesi

- Statine e berberina convergono sull'aumento dell'attività del recettore LDL attraverso vie differenti.
- Le statine riducono LDL-C in modo dose-dipendente; i trial riportano riduzioni degli eventi in diverse popolazioni, ma la lettura deve includere rischio assoluto, rischio basale, sponsorship, limiti metodologici e profilo di sicurezza.
- La berberina presenta dati favorevoli su lipidi, glicemia e altri biomarcatori; la sua potenzialità clinica va valutata nel contesto del programma complessivo e con la consapevolezza che gli studi sugli outcome cardiovascolari maggiori sono ancora limitati.

8. Associazione con statine e altri ipolipemizzanti

Berberina più statina

Un trial del 2008 ha valutato berberina e simvastatina sia in modelli sperimentali sia in 63 persone con ipercolesterolemia. La combinazione ha prodotto una riduzione del colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), biomcatore lipidico, del 31,8% e ha aumentato l'espressione del low-density lipoprotein receptor (LDLR), recettore epatico di membrana, più delle monoterapie nelle condizioni dello studio [27]. Il risultato sostiene il razionale di complementarità ma la

numerosità ridotta e la breve durata non permettono di ricavare conclusioni sugli eventi cardiovascolari.

Uno studio farmacocinetico del 2018 in volontari sani ha valutato la co-somministrazione di berberina cloridrato con simvastatina o fenofibrato. Gli autori non hanno osservato interazioni farmacocinetiche clinicamente evidenti nelle condizioni studiate e i trattamenti sono stati ben tollerati [28]. Questo dato è rassicurante per quelle specifiche dosi e per quel breve periodo; non elimina la necessità di considerare interazioni in pazienti anziani, politerapici o con insufficienza epatica e renale.

Ezetimibe, PCSK9 e acido bempedoico

Ezetimibe riduce l'assorbimento intestinale del colesterolo attraverso Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), proteina trasportatrice di membrana coinvolta nell'ingresso degli steroli nell'enterocita. Gli anticorpi monoclonali e altre terapie dirette contro la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), proteina secretoria regolatrice del LDLR, riducono la degradazione del recettore. L'acido bempedoico inibisce ATP citrate lyase (ACLY), enzima citosolico posto a monte della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi), enzima limitante della via del mevalonato. Il metabolismo del colesterolo può quindi essere modulato in punti differenti e gli effetti possono risultare additivi quando le vie sono complementari.

In questa rete la berberina agisce in modo più pleiotropico e meno selettivo rispetto ai farmaci diretti contro un singolo bersaglio. L'effetto su LDLR e PCSK9 non coincide con l'inibizione farmacologica diretta di PCSK9 ottenuta con anticorpi o con small interfering RNA (siRNA), piccole molecole di RNA interferente che riducono l'espressione del gene bersaglio. Le diverse strategie vanno quindi confrontate per obiettivo, entità della risposta, sicurezza, contesto clinico e qualità delle prove, non lungo una scala astratta di "forza".

Il caso del riso rosso fermentato

Molti prodotti nutraceutici associano berberina e riso rosso fermentato. La monacolina K del riso rosso fermentato è chimicamente identica alla lovastatina. Quando una combinazione riduce LDL-C del 20–30%, una parte dell'effetto può derivare dalla componente statinica e non può essere attribuita alla sola berberina. La meta-analisi del 2024 sui prodotti contenenti berberina ha mostrato effetti lipidici più robusti in alcune combinazioni rispetto alla berberina isolata [19].

La distinzione possiede anche conseguenze di sicurezza. Un prodotto definito 'naturale' può contenere una sostanza con farmacologia sovrapponibile a un farmaco; il rischio di interazioni e di effetti muscolari o epatici non scompare per l'origine vegetale.

In sintesi

- L'associazione berberina-statina possiede un razionale biochimico e piccoli studi clinici favorevoli ma non dispone di grandi trial sugli outcome.
- Le combinazioni nutraceutiche richiedono l'attribuzione corretta degli effetti alle singole componenti.

- Il riso rosso fermentato può apportare monacolina K con attività di tipo statinico e deve essere valutato come tale.

9. Sistema cardiovascolare oltre il colesterolo

Nei modelli sperimentali la berberina influenza endotelio, ossido nitrico, stress ossidativo, funzione cardiaca e pressione arteriosa. La plausibilità biologica è elevata perché metabolismo glucidico, lipidi, infiammazione e funzione endoteliale condividono numerosi segnali; il punto critico rimane però la distanza fra questi meccanismi e una dimostrazione clinica sugli eventi.

Una revisione sistematica sull'ipertensione ha identificato pochi studi controllati, molto eterogenei per popolazione, intervento e comparatore. Gli autori non hanno ritenuto possibile una meta-analisi affidabile e hanno concluso che l'evidenza non era sufficiente per stabilire efficacia e sicurezza della berberina come trattamento dell'ipertensione [29]. Questo esempio mostra perché un meccanismo promettente non debba essere presentato come indicazione clinica consolidata.

Sul piano clinico, l'effetto cardiovascolare oggi più plausibile passa soprattutto attraverso fattori intermedi come il colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), biomarcatore lipidico, i trigliceridi, la glicemia e alcuni segnali dell'infiammazione di basso grado. Dimostrare che queste variazioni si traducano in meno infarti o ictus richiederebbe trial di outcome molto più grandi e prolungati.

In sintesi

- La berberina influenza diversi meccanismi cardiovascolari nei modelli sperimentali.
- L'evidenza clinica sulla pressione arteriosa rimane insufficiente e non uniforme.
- La riduzione di fattori di rischio non deve essere automaticamente trasformata in un'affermazione di riduzione degli eventi cardiovascolari.

10. Fegato, steatosi metabolica e asse epato-intestinale

Il fegato è esposto precocemente alla quota assorbita di berberina perché riceve il sangue portale proveniente dall'intestino e partecipa al metabolismo della molecola. La steatosi epatica associata a disfunzione metabolica, oggi indicata come metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), denominazione diagnostica di una malattia epatica metabolica, condivide insulino-resistenza, aumento del flusso di acidi grassi, lipogenesi de novo e alterazioni del metabolismo delle lipoproteine.

Un trial multicentrico randomizzato del 2015 ha incluso 184 pazienti con steatosi epatica e ha confrontato intervento sullo stile di vita, stile di vita più pioglitazone e stile di vita più berberina 500 mg tre volte al giorno per 16 settimane. Il gruppo berberina ha mostrato una maggiore riduzione del contenuto di grasso epatico rispetto al solo intervento sullo stile di vita, insieme a miglioramenti di peso, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), indice derivato di insulino-resistenza, e profilo lipidico [30]. Il disegno open-label riduce però la forza con cui il risultato può essere generalizzato.

Un successivo piccolo trial non ha osservato differenze significative sui lipidi, sulla glicemia o sugli enzimi epatici [31]. La discordanza fra gli studi ricorda che popolazione, formulazione, durata e qualità metodologica possono cambiare il risultato. I lavori futuri dovranno distinguere la semplice steatosi dalla steatoepatite e utilizzare misure validate del grasso e della fibrosi.

Microbiota e acidi biliari forniscono un ulteriore collegamento fra intestino e fegato. Nei modelli sperimentali la berberina modifica il metabolismo degli acidi biliari e il segnale del farnesoid X receptor (FXR), recettore nucleare attivato dagli acidi biliari, con conseguenze sulla lipogenesi epatica [11,12]. L'asse intestino-fegato aiuta così a spiegare come una molecola scarsamente assorbita possa produrre effetti anche a livello epatico.

In sintesi

- Il fegato concentra diversi meccanismi d'azione della berberina: lipidi, glucosio, acidi biliari e segnali intestinali.
- Alcuni trial sulla steatosi sono favorevoli, mentre altri non confermano effetti significativi; l'evidenza rimane in evoluzione.
- L'asse intestino-microbiota-acidi biliari-fegato può spiegare una parte degli effetti anche in presenza di bassa biodisponibilità sistemica.

11. Infiammazione, stress ossidativo e immunometabolismo

Metabolismo e infiammazione si influenzano in entrambe le direzioni. Tessuto adiposo viscerale, insulino-resistenza e steatosi possono aumentare segnali pro-infiammatori; a sua volta, l'infiammazione cronica può peggiorare sensibilità insulinica e funzione endoteliale. Nei modelli sperimentali la berberina modula nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), fattore di trascrizione pro-infiammatorio, nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), fattore di trascrizione coinvolto nella risposta antiossidante, inflammasoma e produzione di citochine.

Una meta-analisi dose-risposta del 2023 su berberina e crespino ha incluso 18 trial e circa 1.600 partecipanti. Gli autori hanno osservato riduzioni medie di interleuchina 6 (IL-6), citochina pro-infiammatoria, tumor necrosis factor alfa (TNF- α), citochina pro-infiammatoria, e proteina C-reattiva (CRP), proteina di fase acuta utilizzata come biomarcatore infiammatorio [32]. Un'altra umbrella meta-analysis ha confermato una direzione favorevole per diversi marker [17]. La forte eterogeneità e la frequente presenza di condizioni metaboliche specifiche impediscono però di trasformare il risultato in un generico effetto 'antinfiammatorio' valido in ogni contesto.

La distinzione fra attività antiossidante diretta e risposta adattativa è altrettanto importante. In molti sistemi biologici la berberina modifica l'attività di enzimi antiossidanti e segnali redox; le concentrazioni utilizzate in vitro possono tuttavia superare l'esposizione plasmatica ottenibile con la supplementazione convenzionale.

In sintesi

- La berberina modula diversi segnali dell'immunometabolismo e dello stress ossidativo.
- Le meta-analisi mostrano riduzioni di alcuni biomarcatori infiammatori ma l'eterogeneità limita le generalizzazioni.
- Un effetto sui marker non equivale a una indicazione terapeutica universale contro l'infiammazione.

12. Peso corporeo, composizione corporea e sindrome metabolica

Nella comunicazione commerciale la berberina viene spesso collegata al controllo del peso. I meccanismi proposti comprendono AMP-activated protein kinase (AMPK), enzima della famiglia delle protein chinasi sensibile allo stato energetico, riduzione della lipogenesi, miglioramento della sensibilità insulinica, modulazione del microbiota e possibili effetti sulla spesa energetica. Sul piano clinico però la variazione del peso appare più modesta e meno costante rispetto a quella di alcuni biomarcatori glicolipidici.

Un piccolo trial randomizzato e placebo-controllato in 24 persone con sindrome metabolica ha utilizzato berberina cloridrato 500 mg tre volte al giorno prima dei pasti per tre mesi. Lo studio ha osservato una riduzione di trigliceridi, pressione sistolica, circonferenza vita nelle donne e alcuni indici di metabolismo glucidico [33]. La numerosità era troppo piccola per stimare con precisione l'effetto sul peso e sugli eventi clinici.

La sindrome metabolica riunisce più fattori di rischio e non corrisponde a una singola via biochimica. Anche una modifica moderata di più componenti può quindi avere interesse senza tradursi in una grande perdita di peso. La valutazione dovrebbe comprendere circonferenza vita, trigliceridi, colesterolo associato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C), parametro del profilo lipidico, pressione, glicemia e insulino-resistenza, oltre al semplice numero sulla bilancia.

In sintesi

- La berberina non deve essere descritta come un farmaco dimagrante; l'effetto sul peso è generalmente meno robusto degli effetti su alcuni biomarcatori metabolici.
- Nella sindrome metabolica la valutazione deve considerare più componenti e non soltanto il peso corporeo.
- Gli studi disponibili sono spesso brevi e non permettono conclusioni sugli esiti a lungo termine.

13. Tratto gastrointestinale e attività antimicrobica

La storia d'uso della berberina è strettamente legata ai disturbi gastrointestinali e alla diarrea. La molecola possiede attività antimicrobica in vitro contro numerosi microrganismi e può influenzare



motilità, secrezione e barriera intestinale. L'attività non deve essere interpretata come un antibiotico sistemico equivalente ai farmaci approvati per infezioni definite.

Una revisione sistematica e meta-analisi del 2020 ha incluso 38 studi randomizzati sulla diarrea in adulti e bambini. Gli autori hanno riportato segnali di efficacia sulla guarigione clinica e sulla durata dei sintomi ma la qualità complessiva delle prove variava da moderata a molto bassa; molti studi pediatrici utilizzavano inoltre somministrazione rettale e disegni difficilmente trasferibili alla supplementazione orale occidentale [34].

L'effetto sul microbiota è necessariamente bidirezionale: la stessa attività capace di ridurre alcuni patogeni o funzioni indesiderate può modificare comunità commensali. Non ogni effetto antimicrobico è quindi automaticamente benefico. Diversità funzionale, dieta, farmaci, transito intestinale e condizioni dell'ospite determinano il significato biologico della variazione osservata.

In sintesi

- La berberina possiede attività antimicrobiche e gastrointestinali documentate soprattutto da studi sperimentali e da trial eterogenei.
- Le prove sulla diarrea sono promettenti ma di qualità non uniforme.
- La modulazione del microbiota può essere utile o sfavorevole a seconda del contesto e non deve essere ridotta a una etichetta di 'antibiotico naturale'.

14. Sistema nervoso: potenziale biologico e limiti clinici

La berberina viene studiata in modelli di neuroinfiammazione, ischemia, malattie neurodegenerative e alterazioni dell'umore. I meccanismi proposti comprendono AMP-activated protein kinase (AMPK), enzima della famiglia delle protein chinasi sensibile allo stato energetico, autofagia, funzione mitocondriale, stress ossidativo, segnali infiammatori e asse intestino-cervello. La molecola e alcuni metaboliti possono raggiungere tessuti extraepatici ma l'esposizione cerebrale dopo somministrazione orale rimane limitata e dipende dalla formulazione.

La maggior parte delle evidenze neuroprotettive deriva da colture cellulari e modelli animali. Questi studi sono utili per generare ipotesi e identificare bersagli ma non permettono di presentare la berberina come trattamento di Alzheimer, Parkinson, depressione o ictus. Per queste condizioni servono trial clinici specifici, endpoint validati e valutazione delle interazioni con terapie neurologiche e psichiatriche.

Il tema resta interessante perché collega metabolismo energetico e neurobiologia. Insulino-resistenza, funzione mitocondriale, infiammazione sistemica e microbiota possono influenzare il sistema nervoso; una molecola che modifica questi assi può quindi produrre segnali indiretti anche quando la concentrazione cerebrale rimane bassa. Il passaggio da questo razionale a un'indicazione neurologica richiede però studi clinici dedicati.



In sintesi

- Le ipotesi neuroprotettive della berberina sono biologicamente interessanti ma prevalentemente precliniche.
- Non esiste una base di prove sufficiente per attribuire alla berberina un ruolo terapeutico consolidato nelle principali malattie neurodegenerative o psichiatriche.
- L'asse intestino-metabolismo-cervello rappresenta un'area di ricerca rilevante per studi futuri.

15. Proliferazione cellulare e oncologia: dove finisce la sperimentazione

Numerosi studi in vitro descrivono effetti della berberina su proliferazione, ciclo cellulare, apoptosi, metabolismo tumorale, topoisomerasi e segnali come AMP-activated protein kinase (AMPK), enzima della famiglia delle protein chinasi sensibile allo stato energetico, e mechanistic target of rapamycin (mTOR), protein chinasi serina/treonina che regola crescita e disponibilità di nutrienti. Le concentrazioni impiegate in molti esperimenti cellulari superano però i livelli plasmatici raggiunti con la supplementazione orale convenzionale. Questo scarto farmacocinetico è centrale nell'interpretazione dei risultati.

I modelli animali possono mostrare riduzioni della crescita tumorale con dosi o vie di somministrazione che non corrispondono alla pratica nutraceutica. Le formulazioni liposomiali o nanoparticellari vengono studiate proprio per modificare distribuzione e concentrazione nei tessuti; questi sistemi appartengono allo sviluppo farmacologico e non sono equivalenti a una capsula di berberina cloridrato.

I dati preclinici non giustificano quindi la presentazione della berberina come terapia oncologica. Una linea di ricerca può essere scientificamente solida e promettente senza essere già pronta per l'uso clinico; mantenere questa distinzione tutela sia il rigore del testo sia la sicurezza del paziente.

In sintesi

- Gli effetti antiproliferativi della berberina sono ben rappresentati nella ricerca preclinica.
- Le concentrazioni sperimentali e le formulazioni utilizzate spesso non corrispondono alla supplementazione orale convenzionale.
- I dati disponibili non giustificano l'uso della berberina come sostituto di terapie oncologiche validate.

16. Forme di supplementazione e nuove tecnologie di veicolazione

Berberina cloridrato

La berberina cloridrato rappresenta il riferimento storico della supplementazione e la forma più utilizzata negli studi clinici. Il suo vantaggio principale non è farmacocinetico, bensì documentale: su questa forma esiste la quota maggiore di dati su glicemia, lipidi e tollerabilità. Il limite è la biodisponibilità orale molto bassa; per questo molti trial hanno impiegato dosi complessive comprese fra circa 900 e 1.500 mg al giorno, suddivise in due o tre somministrazioni [18].

Diidroberberina

La diidroberberina è una forma ridotta e più lipofila che attraversa più facilmente la barriera intestinale e viene poi riossidata a berberina. In un piccolo trial crossover su cinque uomini, 100 o 200 mg per dose hanno prodotto una esposizione plasmatica alla berberina maggiore rispetto a 500 mg di berberina cloridrato; lo studio non ha però dimostrato una superiorità clinica su glicemia o insulina, perché era farmacocinetico, acuto e numericamente molto limitato [35]. La maggiore esposizione consente quindi di ipotizzare dosi nominali inferiori ma non autorizza una equivalenza clinica automatica milligrammo per milligrammo.

Fitocomplessi fosfolipidici, micelle ed emulsioni

Le formulazioni fitosomiali, fosfolipidiche, micellari ed emulsionate cercano di aumentare solubilità, permeabilità e tempo di permanenza utile della berberina. In volontari sani, una formulazione fitosomiale ha prodotto un'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC), parametro farmacocinetico dell'esposizione complessiva, circa dieci volte superiore su base molare rispetto alla berberina cloridrato non formulata [36]. Una formulazione micellare ha aumentato sia l'AUC sia la concentrazione plasmatica massima (Cmax), parametro farmacocinetico di picco, e ha ridotto il tempo al picco plasmatico (Tmax), parametro farmacocinetico che descrive la rapidità di assorbimento, da circa 5,6 a 1,1 ore in un piccolo studio crossover [37]. Anche emulsioni con d- α -tocoferil polietilenglicole succinato (TPGS), eccipiente tensioattivo derivato dalla vitamina E, o estratto di Quillaja hanno aumentato l'esposizione sistemica [38].

La tecnologia farmaceutica può quindi superare in parte il limite dell'assorbimento, ma il dato farmacocinetico non coincide con l'efficacia clinica. Un'AUC dieci volte maggiore non implica un beneficio dieci volte maggiore e può aumentare anche l'esposizione sistemica responsabile di interazioni. La dose deve essere riferita alla formulazione effettivamente studiata; è inoltre essenziale distinguere il peso della formulazione dal contenuto reale di berberina. Nel principale studio farmacocinetico sul fitosoma, per esempio, una compressa da 550 mg apportava circa 188 mg di berberina [36].

Quale berberina scegliere?

La scelta non può essere ridotta alla domanda su quale forma venga assorbita di più. La berberina cloridrato possiede la base clinica più ampia; la diidroberberina e le formulazioni ad alta biodisponibilità dispongono di dati farmacocinetici interessanti, ma per molte indicazioni mancano confronti diretti sugli endpoint clinici. Alcuni studi sul fitosoma hanno riportato miglioramenti metabolici in donne con sindrome dell'ovaio policistico, tuttavia i risultati riguardano una popolazione specifica e una formulazione proprietaria che comprende anche altri componenti; non possono quindi essere trasferiti automaticamente alla dislipidemia o al diabete né attribuiti alla sola differenza di assorbimento [44,45].

In termini pratici, una forma ad alta biodisponibilità può risultare utile quando si desidera ridurre la quantità nominale o il carico intestinale, purché la dose sia quella studiata per quel prodotto. La maggiore biodisponibilità non dimostra però, da sola, una maggiore efficacia clinica e non consente di presumere un profilo di interazioni più favorevole.

Forma	Cosa mostrano i dati	Efficacia clinica e limite principale
Berberina cloridrato (HCl)	Forma di riferimento; biodisponibilità orale molto bassa. È la forma su cui si basa la maggior parte dei trial metabolici.	Maggior quantità di dati clinici su lipidi e glicemia; richiede in genere dosi più elevate e può dare disturbi gastrointestinali dose-dipendenti.
Diidroberberina	100–200 mg per dose hanno prodotto una esposizione plasmatica maggiore rispetto a 500 mg di berberina HCl in un piccolo crossover [35].	Dati soprattutto farmacocinetici; non è dimostrata una superiorità clinica su LDL-C, HbA1c o outcome a lungo termine.
Fitosoma / complesso fosfolipidico	AUC circa 10 volte maggiore su base molare rispetto alla forma non formulata nello studio farmacocinetico [36]. Una compressa da 550 mg conteneva circa 188 mg di berberina.	Esistono piccoli studi clinici, soprattutto in PCOS [44,45]; generalizzabilità limitata e formulazioni proprietarie non equivalenti alla sola berberina.
Forma micellare	In un pilot crossover, 500 mg hanno prodotto AUC circa 5,8 volte maggiore, Cmax circa 9,5 volte maggiore e Tmax più breve rispetto alla forma standard [37].	Evidenza clinica sugli endpoint metabolici ancora molto più limitata dei dati di assorbimento; sicurezza a lungo termine non definita.
Forme emulsionate (TPGS / Quillaja)	In un crossover con 800 mg, l'emulsificazione ha aumentato AUC e Cmax senza modificare in modo sostanziale il profilo metabolico [38].	Dati prevalentemente farmacocinetici; non esiste una equivalenza posologica standard con HCl.
Combinazioni nutraceutiche	Possono associare berberina ad altre molecole con effetti lipidici o glucidici.	L'effetto complessivo non consente di attribuire alla sola berberina il risultato; formulazione, dose e interazioni vanno considerate separatamente.

Qualità reale degli integratori: standardizzazione e dose effettiva

La qualità del prodotto incide direttamente sull'esposizione effettiva alla berberina. In un'analisi di 15 integratori commerciali, il contenuto medio misurato era pari al 75% di quello dichiarato, con valori compresi fra il 33% e il 100%; nove prodotti non rientravano nell'intervallo 90–110% rispetto all'etichetta [47]. Un secondo studio, condotto su 18 integratori, ha rilevato la conformità alla quantità dichiarata

soltanto nel 56% dei prodotti e una marcata variabilità della dose giornaliera realmente fornita [48]. Questi dati non consentono di giudicare l'intero mercato ma mostrano che la sola dicitura «berberina» non garantisce uniformità di dose.

Per valutare un integratore conviene considerare almeno quattro elementi: forma chimica, quantità per unità e per dose giornaliera, standardizzazione del principio attivo e disponibilità di controlli analitici sul lotto. Nel caso delle formulazioni proprietarie ad alta biodisponibilità, i dati farmacocinetici sono realmente trasferibili soltanto quando riguardano la stessa formulazione commercializzata; tecnologie simili non sono necessariamente equivalenti. Il prezzo inoltre non rappresenta da solo un indicatore affidabile di qualità [47].

Elemento da verificare	Perché è importante	Indicazione pratica
Forma e quantità	Le forme HCl, diidroberberina e i sistemi ad alta biodisponibilità non sono equivalenti milligrammo per milligrammo.	Verificare la forma utilizzata, i mg per unità e la quantità giornaliera effettiva.
Standardizzazione	Una standardizzazione affidabile riduce la variabilità fra lotti e rende interpretabile il dosaggio.	Preferire prodotti che dichiarano in modo verificabile contenuto e standardizzazione.
Controllo analitico di lotto	Il controllo del lotto consente di verificare identità, potenza e purezza del prodotto finito.	La documentazione analitica del lotto è più informativa di claim generici sulla qualità.
Tecnologia di veicolazione	Un aumento di AUC o Cmax riguarda la specifica formulazione che è stata studiata.	Non trasferire automaticamente i dati farmacocinetici fra prodotti o tecnologie differenti.

L'efficacia reale dipende dunque non soltanto dalla molecola riportata in etichetta, ma anche dalla quantità effettivamente assunta, dalla formulazione, dalla costanza fra lotti e dalla capacità del prodotto di riprodurre le condizioni nelle quali sono stati ottenuti i dati clinici.

In sintesi

- La berberina cloridrato possiede la maggiore quantità di dati clinici ma presenta assorbimento limitato.
- Le nuove formulazioni possono aumentare molto l'esposizione sistemica; la maggiore biodisponibilità non equivale automaticamente a maggiore efficacia clinica.
- I dosaggi non sono trasferibili in modo automatico fra formulazioni differenti.
- La qualità analitica del prodotto è parte dell'efficacia: contenuto reale, standardizzazione e controlli di lotto possono modificare la dose effettivamente assunta.

17. Dose, timing e durata della supplementazione

La maggior parte degli studi metabolici sulla berberina convenzionale ha utilizzato dosi complessive comprese fra 900 e 1.500 mg al giorno; schemi ricorrenti sono 500 mg due volte al giorno o 500 mg tre volte al giorno. In studi sul diabete e sulla sindrome metabolica, 500 mg tre volte al giorno sono stati assunti all'inizio dei pasti principali o prima dei pasti [16,33]. Questi protocolli documentano ciò che è stato studiato, non dimostrano che il pre-pasto sia universalmente superiore ad altri timing.

La suddivisione in due o tre somministrazioni possiede una logica sia farmacocinetica sia gastrointestinale. Una dose singola elevata può accentuare nausea, crampi, diarrea o stipsi; distribuire la quantità giornaliera riduce il carico intestinale e si adatta ai momenti di maggiore richiesta metabolica postprandiale. Quando la tollerabilità è il problema dominante, l'assunzione in prossimità del pasto può risultare più gestibile; non esistono però prove sufficienti per imporre a tutte le formulazioni lo stesso intervallo rispetto al cibo.

La durata degli studi è spesso compresa fra 8 e 16 settimane e raramente raggiunge periodi molto più lunghi. La mancanza di dati estesi limita le conclusioni sulla sicurezza cronica e sulla persistenza dell'effetto. Il trial di Derosa ha mostrato un peggioramento del profilo lipidico durante il washout e un nuovo miglioramento dopo la reintroduzione; questo andamento suggerisce che l'effetto dipenda dalla prosecuzione dell'esposizione [39].

Nella pratica conviene partire da quattro elementi: obiettivo, formulazione, tollerabilità e parametro da rivalutare. Il dosaggio deve riferirsi alla quantità effettiva di berberina e alla tecnologia di veicolazione utilizzata; nei soggetti sensibili sul piano intestinale una titolazione graduale può migliorare la tollerabilità. Una formulazione più biodisponibile non deve essere semplicemente sostituita alla berberina cloridrato (HCl, forma salina della berberina) conservando lo stesso numero di milligrammi.

Dose e timing: che cosa è stato realmente studiato

Gli studi non seguono uno schema unico. La berberina HCl è stata spesso somministrata prima o all'inizio dei pasti; la diidroberberina è stata valutata con i pasti in un protocollo farmacocinetico; il fitosoma è stato studiato sia a digiuno, per descriverne l'assorbimento, sia prima o dopo i pasti negli studi clinici. Una formulazione micellare è stata invece somministrata a digiuno per caratterizzarne la farmacocinetica. Questa eterogeneità non consente oggi di attribuire a ciascuna tecnologia un timing clinicamente «ottimale» dimostrato.

Forma / evidenza	Dose o schema studiato	Timing studiato e significato
Berberina HCl	500 mg 2–3 volte/die; 900–1.500 mg/die ricorrono in numerosi trial.	Prima o all'inizio dei pasti in diversi studi metabolici [16,33]. È un protocollo frequente, non una prova di superiorità assoluta del pre-pasto.
Diidroberberina	100 o 200 mg per dose nel pilot crossover [35].	Tre dosi con colazione, pranzo e cena; quarta dose con un pasto-test. Il protocollo definisce l'assorbimento, non il timing clinico ottimale.

Fitosoma / fosfolipidi	550 mg di formulazione ≈188 mg di berberina per compressa nello studio farmacocinetico [36]; 550 mg 2 volte/die in studi sulla sindrome dell'ovaio policistico [44,45].	Farmacocinetica: somministrazione a digiuno. Studi clinici: prima di pranzo e cena [44] oppure dopo colazione e cena [45]. Non emerge un unico timing superiore.
Forma micellare	500 mg in singola dose nello studio pilota farmacocinetico [37].	Somministrata dopo digiuno notturno, con prosecuzione del digiuno per 4 h; protocollo utile per confrontare l'assorbimento, non come raccomandazione quotidiana.
Forme emulsionate	800 mg in singola dose crossover [38].	Studio farmacocinetico; i dati dimostrano aumento dell'esposizione ma non definiscono una regola specifica rispetto ai pasti.

Le dosi riportate descrivono schemi di ricerca e non sostituiscono una valutazione individuale.

Cicli orientativi di assunzione nelle principali situazioni metaboliche

Le durate utilizzate negli studi non definiscono un «ciclo ideale» valido per ogni persona. La maggior parte dei trial metabolici osserva periodi compresi fra 8 e 16 settimane; negli studi sulla dislipidemia la durata varia più ampiamente, da circa 4 a 24 settimane, mentre nei protocolli su sindrome metabolica, diabete di tipo 2, steatosi epatica e sindrome dell'ovaio policistico ricorrono spesso intervalli di circa 12–16 settimane [16,18,19,30,33,44,45]. Per questo motivo è più corretto ragionare per periodi di trattamento seguiti da una verifica obiettiva, anziché proporre pause automatiche prive di una base sperimentale.

Il primo periodo di assunzione dovrebbe essere abbastanza lungo da consentire al parametro scelto di modificarsi in modo misurabile. Alla fine del ciclo iniziale si confrontano i valori con quelli di partenza e si decide se proseguire, modificare la formulazione o interrompere. Una prosecuzione oltre tre o quattro mesi può essere presa in considerazione quando esistono un obiettivo ancora attuale, una risposta documentata e una buona tollerabilità; i dati sulla sicurezza e sull'efficacia a lungo termine restano però meno solidi rispetto a quelli disponibili per l'impiego di breve e medio periodo.

Situazione	Primo ciclo orientativo	Rivalutazione utile	Prosecuzione e criteri pratici
Dislipidemia / ipertrigliceridemia	8–12 settimane. Le meta-analisi comprendono studi di circa 4–24 settimane; numerosi trial ricadono nell'intervallo 8–18 settimane [18,19].	Profilo lipidico; colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), parametro lipidico, e trigliceridi. L'apolipoproteina B (ApoB), proteina strutturale delle lipoproteine aterogene, è utile quando disponibile, soprattutto se il quadro metabolico è complesso.	Se la risposta è misurabile e la tollerabilità è buona, si può proseguire e rivalutare dopo altri 2–3 mesi. Una pausa programmata non è necessaria. La berberina non sostituisce una terapia ipolipemizzante indicata in base al rischio cardiovascolare.

Situazione	Primo ciclo orientativo	Rivalutazione utile	Prosecuzione e criteri pratici
Insulino-resistenza, prediabete o sindrome metabolica	Circa 12 settimane. Un trial nella sindrome metabolica ha utilizzato tre mesi di trattamento [33].	Glicemia a digiuno, insulina e Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), indice derivato di insulino-resistenza, quando appropriato; emoglobina glicata (HbA1c), biomarcatore dell'esposizione media al glucosio, dopo circa tre mesi; circonferenza vita e trigliceridi completano la lettura metabolica.	In presenza di beneficio documentato si può impostare un ulteriore periodo di 8–12 settimane. Se il soggetto assume farmaci ipoglicemizzanti, il controllo della glicemia deve essere più ravvicinato.
Diabete di tipo 2 come supporto alla terapia	Circa 12 settimane nei trial classici; uno studio pilota ha utilizzato tre mesi [16].	Glicemia a digiuno e post-prandiale, HbA1c, eventuali episodi di ipoglicemia e tollerabilità gastrointestinale.	La prosecuzione richiede coordinamento con la terapia farmacologica, perché il miglioramento della glicemia può modificare il fabbisogno terapeutico. Non è opportuno impostare cicli autonomi senza monitoraggio clinico.
Steatosi epatica associata a disfunzione metabolica	12–16 settimane rappresentano un intervallo ragionevole; il principale trial clinico ha utilizzato 16 settimane [30].	Alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e gamma-glutamyl transferasi (GGT), enzimi utilizzati come biomarcatori epatici; profilo lipidico, glicemia e insulino-resistenza; peso e circonferenza vita. La valutazione strumentale del grasso epatico va riservata ai casi in cui sia clinicamente indicata.	Se i parametri migliorano e il programma nutrizionale e motorio prosegue, la supplementazione può essere rivalutata a blocchi di circa tre mesi. L'assenza di un segnale obiettivo invita a riconsiderare l'utilità del trattamento.
Sindrome dell'ovaio policistico con componente metabolica	8–12 settimane. Studi con formulazioni fosfolipidiche o fitosomiali hanno utilizzato 60–90 giorni [44,45].	Regolarità mestruale, glicemia e insulina, HOMA-IR quando indicato, profilo lipidico e, se pertinenti all'obiettivo clinico, androgeni e sex hormone-binding globulin (SHBG), proteina plasmatica di trasporto degli ormoni sessuali.	La prosecuzione va individualizzata. In caso di ricerca di gravidanza serve una gestione medica specifica; la supplementazione non va proseguita in gravidanza.
Supporto cardiometabolico generale	8–12 settimane, purché esista un obiettivo misurabile. Un uso indefinito "preventivo" senza parametro da seguire ha scarso valore informativo.	Si sceglie prima dell'inizio il parametro coerente con l'obiettivo: lipidi, glicemia, HbA1c, pressione, circonferenza vita o altri indicatori pertinenti.	Se dopo il primo ciclo non emerge un beneficio misurabile, è preferibile interrompere o rivedere l'impostazione. Se il beneficio è presente, la decisione di continuare dipende dal rischio individuale, dalla tollerabilità e dalle alternative disponibili.

Il concetto di ciclo non deve essere confuso con la necessità di un washout periodico. Un trial su soggetti a basso rischio cardiovascolare ha utilizzato tre mesi di berberina, due mesi di sospensione e altri tre mesi di trattamento [39]; questo disegno ha mostrato che l'effetto può attenuarsi durante la sospensione e ricomparire alla ripresa, ma non dimostra che il washout migliori efficacia o sicurezza. La pausa può essere utile quando serve a chiarire tollerabilità, interazioni o reale necessità della supplementazione, mentre non esistono prove sufficienti per raccomandarla sistematicamente.

Questi intervalli hanno quindi valore orientativo e derivano soprattutto dalle durate studiate. La situazione clinica, la formulazione scelta, l'associazione con farmaci e la risposta individuale restano i criteri decisivi per stabilire durata e prosecuzione.

In sintesi

- Nella berberina HCl ricorrono soprattutto 900–1.500 mg/die, suddivisi in due o tre dosi.
- Il rapporto con i pasti varia secondo studio e formulazione; nessun timing è dimostrato come universalmente superiore.
- Le forme ad alta biodisponibilità richiedono dosi specifiche della formulazione; l'equivalenza milligrammo per milligrammo con HCl non è valida.
- Un primo ciclo di 8–12 settimane è coerente con molti trial metabolici; nella steatosi epatica i protocolli clinici arrivano spesso a 12–16 settimane.
- Le pause periodiche non sono obbligatorie: la prosecuzione va decisa dopo una rivalutazione obiettiva di efficacia, tollerabilità e interazioni.

18. Sicurezza, effetti indesiderati e interazioni

Tollerabilità gastrointestinale

Gli effetti indesiderati più comuni sono gastrointestinali: stipsi, diarrea, dolore o crampi addominali, nausea e meteorismo. Nella meta-analisi placebo-controllata di Blais, gli eventi gastrointestinali comparivano in una quota variabile dei partecipanti e nessuno studio riportava eventi gravi attribuiti alla berberina nel breve periodo [18]. La mancanza di segnali gravi in trial brevi non equivale a una dimostrazione di sicurezza illimitata nel lungo periodo.

Citocromi e trasportatori

La berberina può interagire con enzimi di metabolismo e trasportatori. Uno studio crossover nell'uomo ha somministrato 300 mg tre volte al giorno per due settimane e ha osservato una riduzione dell'attività di CYP2D6, CYP2C9 e CYP3A4, tre isoenzimi del citocromo P450 appartenenti a una famiglia enzimatica coinvolta nel metabolismo di numerosi farmaci [40]. La rilevanza clinica dipende dal medicinale associato, dal suo indice terapeutico e dalla dose di berberina.

L'interazione con ciclosporina rappresenta un esempio concreto. Studi in trapiantati renali e volontari hanno osservato un aumento dell'esposizione alla ciclosporina durante co-somministrazione con berberina, compatibile con un coinvolgimento dell'isoenzima CYP3A4 e della glicoproteina P (P-gp), trasportatore di efflusso di membrana dipendente dall'adenosina trifosfato (ATP), nucleotide energetico [41,42]. I farmaci con stretto indice terapeutico richiedono quindi particolare cautela.

Con le statine il quadro è meno lineare. La berberina può inibire CYP3A4 in studi di attività enzimatica, mentre uno studio farmacocinetico specifico non ha osservato un'interazione clinicamente evidente con simvastatina nelle condizioni sperimentali testate [28,40]. Non si può quindi concludere né che l'interazione sia inevitabile né che sia assente: il rischio dipende dalla

statina utilizzata, dalla dose, dalla durata, dalla suscettibilità individuale e dalla presenza di altre terapie.

Trasportatori OCT/MATE e interazioni farmacocinetiche emergenti

L'attenzione non riguarda soltanto la glicoproteina P. La berberina può interagire anche con trasportatori di cationi organici: organic cation transporter 1 (OCT1/SLC22A1) e organic cation transporter 2 (OCT2/SLC22A2) sono proteine di membrana coinvolte nella distribuzione e nell'eliminazione di diversi composti cationici; multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1/SLC47A1) è un trasportatore di efflusso importante soprattutto per la secrezione renale ed epatica. In sistemi cellulari e nel ratto, la berberina ha inibito il trasporto della metformina mediato da OCT1, OCT2 e MATE1, modificandone la farmacocinetica [52].

Il meccanismo è plausibile, ma i dati disponibili non consentono di quantificare nello stesso modo l'interazione nell'uomo. Una revisione del 2026 propone di considerare congiuntamente quattro assi: citocromi, trasportatori, additività farmacodinamica e possibili effetti mediati da microbiota e barriera intestinale. La rilevanza clinica cresce soprattutto quando il farmaco associato possiede uno stretto indice terapeutico oppure quando coesistono fragilità, politerapia o ridotta funzione d'organo [51].

Elettrofisiologia cardiaca: canale hERG/KCNH2, intervallo QT e prudenza clinica

Il gene KCNH2, storicamente indicato come human ether-à-go-go-related gene (hERG), codifica la subunità principale del canale del potassio cardiaco Kv11.1, proteina di membrana essenziale per la ripolarizzazione ventricolare. In modelli sperimentali, la berberina può inibire la corrente hERG e ridurre la presenza del canale sulla membrana cellulare; entrambe le azioni possono prolungare la durata del potenziale d'azione e forniscono una base biologica per un possibile allungamento dell'intervallo QT [50].

I dati complessivi non sono univoci. Una recente revisione sistematica, basata in larga parte su studi preclinici, descrive sia effetti antiaritmici sia possibili effetti indesiderati quali prolungamento del QT, bradicardia e ipotensione [49]. Questo segnale non dimostra un rischio elevato alle comuni dosi nutraceutiche ma giustifica prudenza nei soggetti con QT lungo noto, bradicardia significativa, disturbi elettrolitici, cardiopatie predisponenti o terapie che prolungano il QT. In questi contesti l'associazione merita una valutazione specifica.

Popolazioni che richiedono particolare prudenza

Gravidanza, allattamento e prima infanzia richiedono particolare prudenza perché i dati di sicurezza sono insufficienti e la letteratura storica comprende segnalazioni relative al metabolismo della bilirubina. Una valutazione professionale è opportuna anche in presenza di grave compromissione epatica o renale, nell'anziano in politerapia e nei soggetti che assumono immunosoppressori, anticoagulanti, antiaritmici o altri farmaci con stretto indice terapeutico.

Anche la qualità del prodotto entra nel profilo di sicurezza. Quantità effettiva di berberina, purezza e affidabilità della standardizzazione possono differire fra integratori; per una molecola dotata di attività farmacologica, questi elementi non sono accessori ma parte integrante della valutazione del rischio.

La formulazione modifica anche il profilo di esposizione

L'aumento della biodisponibilità può permettere di ridurre la quantità nominale necessaria per ottenere una determinata esposizione sistemica; nello stesso tempo può aumentare la quota disponibile per interagire con enzimi, trasportatori e farmaci concomitanti. I piccoli studi sulle formulazioni fitosomiali o micellari mostrano una buona tollerabilità nel breve periodo, ma non dimostrano che tali forme siano intrinsecamente più sicure della HCl nel lungo termine [36,37,46]. Il profilo di sicurezza va quindi riferito alla dose effettiva, alla formulazione e alle terapie associate, non al solo numero di milligrammi riportato in etichetta.

Area	Possibile problema	Approccio prudente
Gastrointestinale	Nausea, diarrea, stipsi, crampi	Riduzione/titolazione della dose; rivalutazione della formulazione
CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4	Modifica dell'esposizione a farmaci metabolizzati da questi enzimi	Controllare terapie concomitanti e indice terapeutico
P-gp	Possibile aumento della biodisponibilità di alcuni substrati	Particolare cautela con farmaci critici come ciclosporina
Farmaci ipoglicemizzanti	Possibile additività sulla glicemia	Monitorare glicemia e sintomi, soprattutto con insulina/secretagoghi
Gravidanza/allattamento	Dati di sicurezza insufficienti	Evitare uso non necessario senza indicazione professionale
Forme ad alta biodisponibilità	Esposizione sistemica maggiore a parità o a minore dose nominale; possibile modifica del rischio di interazioni	Usare la dose studiata per la formulazione; evitare equivalenze automatiche con HCl e rivalutare le terapie concomitanti
OCT1/OCT2 e MATE1	Possibile modifica del trasporto di metformina e di altri substrati; le evidenze sono soprattutto precliniche.	Valutare con maggiore attenzione associazioni complesse e funzione renale o epatica; il dato sperimentale non equivale automaticamente a un'interazione clinica.
QT / hERG-KCNH2	Possibile alterazione della ripolarizzazione, soprattutto nei soggetti predisposti o durante terapie concomitanti.	Usare particolare cautela in presenza di QT lungo, bradicardia, squilibri elettrolitici o farmaci che prolungano il QT.
Additività farmacodinamica	Gli effetti su glicemia, pressione arteriosa o frequenza cardiaca possono sommarsi a quelli delle terapie concomitanti.	Monitorare i parametri pertinenti e rivalutare la combinazione se compaiono sintomi o riduzioni eccessive dei valori.

In sintesi

- Gli effetti indesiderati più frequenti sono gastrointestinali e spesso dipendono dalla dose.
- La berberina può modulare CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4 e P-gp; le interazioni diventano più importanti con farmaci a stretto indice terapeutico.
- Le categorie vulnerabili e la politerapia richiedono una valutazione individuale più rigorosa.
- Il rischio di interazione non riguarda soltanto CYP e P-gp: OCT1/OCT2, MATE1, additività farmacodinamica e vulnerabilità individuale possono modificare il profilo di sicurezza.
- Il segnale sperimentale su hERG/KCNH2 e QT non dimostra un rischio uniforme alle dosi nutraceutiche, ma giustifica cautela nei soggetti predisposti e nelle associazioni con altri farmaci proaritmici.

19. Medicina del terreno, obiettivi e monitoraggio

La berberina non è un intervento isolato

Nel programma di medicina del terreno la berberina non rappresenta il centro della strategia ma uno dei possibili strumenti. Il primo livello resta la correzione dei determinanti modificabili: qualità degli alimenti, distribuzione dei macronutrienti, orari dei pasti, movimento quotidiano, allenamento aerobico e di forza secondo i principi dell'exercise physiology, composizione corporea, esposizione alla luce, sonno, ritmi circadiani, gestione dello stress, fumo e consumo di alcol. La risposta al nutraceutico va letta dentro questa rete e non separata da essa.

A esempio, una riduzione dei trigliceridi ottenuta mentre il soggetto modifica contemporaneamente composizione della dieta, peso, attività fisica e durata del sonno non può essere attribuita interamente alla berberina. Nello stesso tempo, il successo del programma complessivo è clinicamente più importante dell'attribuzione esclusiva del merito a una singola componente. Per questo il monitoraggio deve registrare sia i biomarcatori sia le principali modificazioni dello stile di vita.

La personalizzazione comprende anche il momento in cui utilizzare la berberina. In alcuni soggetti può servire come supporto iniziale mentre si costruiscono nuove abitudini; in altri può essere impiegata per cicli mirati quando persiste una specifica alterazione metabolica; in altri ancora può non aggiungere un beneficio misurabile. La prosecuzione automatica non è un obiettivo della medicina del terreno: l'obiettivo è migliorare il funzionamento complessivo dell'organismo e ridurre, quando possibile, la dipendenza da interventi non necessari.

La supplementazione acquista significato quando parte da un obiettivo definito e da un parametro misurabile. Per un obiettivo lipidico, il colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C), biomarcatore lipidico, e l'apolipoproteina B (ApoB), proteina strutturale presente sulle particelle aterogene, descrivono aspetti complementari del carico aterogeno; trigliceridi e colesterolo associato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C), altro parametro del profilo lipidico, completano la valutazione. Nei soggetti con rischio cardiovascolare aumentato, lipoproteina(a) [Lp(a)], particella lipoproteica geneticamente determinata, pressione arteriosa, fumo, funzione renale, diabete e storia familiare influenzano la decisione più della risposta a un singolo nutraceutico.

Per un obiettivo glucidico si possono utilizzare in modo selettivo glicemia a digiuno, emoglobina glicata, insulina e Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), indice derivato di insulino-resistenza. HOMA-IR non sostituisce la valutazione clinica. Nella steatosi metabolica, inoltre, transaminasi normali non escludono malattia; peso, circonferenza vita, ecografia o tecniche quantitative e indici di fibrosi possono risultare più informativi a seconda del caso.

Una prima rivalutazione dopo 8–12 settimane è coerente con la durata di molti trial metabolici. Il confronto deve avvenire, per quanto possibile, in condizioni simili e deve documentare anche i cambiamenti simultanei di alimentazione, peso, allenamento, sonno, stress e farmaci. Se il parametro scelto non migliora, proseguire indefinitamente l'intervento diventa difficile da giustificare; se migliora, il risultato va interpretato nel contesto del programma complessivo, evitando di attribuire automaticamente alla sola berberina ciò che può derivare dalla somma degli interventi.

Il monitoraggio diventa ancora più importante quando la berberina viene utilizzata insieme a farmaci. In questo caso l'obiettivo non è soltanto verificare l'efficacia ma anche evitare un'eccessiva riduzione di glicemia o pressione, riconoscere disturbi gastrointestinali e identificare eventuali variazioni di farmaci con stretto indice terapeutico.

Obiettivo	Parametri utili	Intervallo pratico di rivalutazione
Dislipidemia	LDL-C, ApoB, trigliceridi, HDL-C; eventuale non-HDL-C	Circa 8–12 settimane
Metabolismo glucidico	Glicemia, HbA1c; insulina/HOMA-IR quando indicato	HbA1c dopo circa 3 mesi
Steatosi metabolica	Peso, vita, ALT/AST, imaging o indici di fibrosi secondo il caso	In funzione della gravità e della metodica
Tollerabilità/interazioni	Sintomi GI, terapia concomitante, eventuali livelli plasmatici di farmaci critici	Precoce dopo l'introduzione e dopo variazioni di dose

In sintesi

- La berberina va inserita, quando indicata, in un programma di medicina del terreno che comprenda alimentazione, exercise physiology, ritmi circadiani, sonno e gestione dello stress.
- Ogni supplementazione dovrebbe avere un obiettivo definito e un parametro di verifica.
 - Il rischio cardiovascolare complessivo non può essere ridotto alla sola concentrazione di LDL-C.
 - Una rivalutazione dopo circa 8–12 settimane è coerente con molti studi metabolici sulla berberina.

20. Mappa delle evidenze: dove i dati sono più solidi e dove restano preliminari

Le pubblicazioni sulla berberina sono numerose ma la qualità metodologica non è omogenea. Un'overview del 2025 ha esaminato 54 revisioni sistematiche relative a 70 outcome distribuiti in nove aree cliniche. Secondo A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2), strumento metodologico per

valutare la qualità delle revisioni sistematiche, una sola revisione è risultata di alta qualità, otto di bassa qualità e quarantacinque di qualità molto bassa. Con Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), sistema strutturato per giudicare la certezza delle prove, la maggior parte degli outcome è stata classificata come evidenza bassa; soltanto una quota minore ha raggiunto livelli moderati o alti [43].

Per interpretare questa letteratura conviene tenere separate tre domande: esiste un segnale biologico? Esistono studi clinici nell'uomo? Esistono prove robuste su outcome clinici rilevanti e di lunga durata? La mappa seguente nasce per rispondere a queste domande e non per assegnare un voto complessivo alla berberina. In questo modo, la riduzione di un biomarcatore non viene confusa con la prevenzione documentata di un evento clinico.

Area	Stato dell'evidenza umana	Lettura corretta
Dislipidemia	Numerosi RCT e meta-analisi mostrano riduzioni medie di LDL-C e trigliceridi.	Le prove sono utili per i biomarcatori, ma non dimostrano da sole una riduzione di infarto, ictus o mortalità.
Diabete tipo 2 / controllo glicemico	Diversi studi e sintesi mostrano segnali su glicemia, HbA1c e insulino-resistenza.	L'effetto metabolico è plausibile e clinicamente studiato; qualità e dimensione dei trial restano però variabili.
MASLD e sindrome metabolica	Studi clinici e revisioni riportano miglioramenti di parametri metabolici e, in alcuni studi, epatici.	I risultati sono promettenti, ma meno standardizzati rispetto ai principali biomarcatori lipidici e glicemici.
Tratto gastrointestinale	Esistono dati clinici per alcune indicazioni, oltre a una lunga tradizione d'uso.	Popolazioni, cause dei sintomi e formulazioni sono eterogenee; le conclusioni non vanno generalizzate.
PCOS	Trial e meta-analisi descrivono segnali metabolici, ormonali e riproduttivi.	È un'area promettente, ma i risultati risentono del rischio di bias, delle formulazioni diverse e della sovrapposizione degli studi.
Eventi cardiovascolari maggiori	Mancano grandi trial di outcome paragonabili a quelli disponibili per le statine.	La riduzione di LDL-C non può essere trasformata in equivalenza di protezione cardiovascolare.

Area	Stato dell'evidenza umana	Lettura corretta
Neurologia e oncologia	Prevalgono dati preclinici o clinici preliminari per molte indicazioni.	Il razionale biologico non costituisce, da solo, un'indicazione terapeutica consolidata.

Sindrome dell'ovaio policistico: segnali promettenti ma non conclusivi

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), condizione clinico-endocrina caratterizzata da combinazioni variabili di iperandrogenismo, disfunzione ovulatoria e morfologia ovarica policistica, rappresenta una delle aree emergenti di studio. Trial condotti con berberina convenzionale o con formulazioni fitosomiali hanno descritto variazioni favorevoli della sensibilità insulinica, di alcuni parametri metabolici e di alcuni indicatori ormonali [44,45]. Una meta-analisi del 2024 di studi randomizzati ha inoltre rilevato possibili miglioramenti dell'ovulazione e del tasso di gravidanza quando la berberina veniva impiegata come trattamento aggiuntivo, insieme a riduzioni del testosterone totale e dell'ormone luteinizzante [53].

Questi risultati richiedono però una lettura prudente. Gli studi inclusi presentano incertezze sul rischio di bias, utilizzano protocolli e associazioni differenti e non definiscono una strategia universale per dose e durata. I dati ottenuti nella PCOS non possono quindi essere estesi automaticamente a tutte le condizioni di infertilità. Nelle donne che possono iniziare una gravidanza occorre inoltre rivalutare specificamente la sicurezza, perché la supplementazione non va considerata automaticamente proseguibile durante la gestazione.

In sintesi

- La letteratura è ampia ma la qualità metodologica delle sintesi disponibili è molto eterogenea.
- Le prove sono più utili per alcuni biomarcatori metabolici che per gli outcome clinici maggiori.
- La PCOS è un'area promettente, ma i risultati non giustificano generalizzazioni né equivalenze terapeutiche.

Conclusioni

La berberina offre un buon esempio di farmacologia nutraceutica complessa. Intestino, microbiota, fegato, mitocondri, AMP-activated protein kinase (AMPK), metabolismo glucidico e metabolismo lipidico partecipano a una rete di effetti che non può essere ridotta a un singolo bersaglio. Anche la bassa biodisponibilità, apparentemente soltanto un limite, ha contribuito a mettere in evidenza il ruolo dell'intestino, dei metaboliti e della distribuzione tissutale.

Il confronto con le statine è utile soltanto se resta multidimensionale. Berberina e statine intervengono su passaggi differenti del metabolismo lipidico e possono entrambe modificare LDL-C, ma una variazione del biomarcatore non esaurisce il giudizio clinico. Per le statine esiste un ampio corpus di trial sugli eventi cardiovascolari; la sua interpretazione deve però considerare rischio assoluto, popolazione, durata, conflitti di interesse, possibili bias, ritrattazioni specifiche e profilo degli effetti indesiderati. Per la berberina gli studi sugli outcome maggiori sono molto meno

numerosi, mentre risultano più sviluppati i dati metabolici e sui biomarcatori. Queste differenze descrivono lo stato delle prove e non autorizzano una gerarchia terapeutica universale.

Un uso razionale richiede una formulazione con composizione nota, un obiettivo misurabile e un controllo nel tempo di efficacia, tollerabilità e possibili interazioni. Le formulazioni a maggiore biodisponibilità rappresentano un progresso tecnologico interessante ma devono dimostrare che l'aumento dell'esposizione si traduca in un vantaggio clinico reale, non soltanto in una curva farmacocinetica più alta.

Le questioni ancora aperte sono concrete: servono studi più grandi e più lunghi, formulazioni standardizzate, biomarcatori di risposta e, quando appropriato, outcome clinici. Il microbiota potrà diventare uno strumento di personalizzazione soltanto se le associazioni osservate verranno trasformate in test riproducibili. Proprio per questo la berberina è un modello interessante: una molecola naturale può essere studiata con lo stesso rigore richiesto alla farmacologia moderna senza attribuirle né meno né più di quanto dimostrino i dati.

La versione più matura di questo ragionamento comprende qualità analitica del prodotto, vulnerabilità individuale e medicina del terreno. Una dose teoricamente corretta perde significato se il contenuto reale è molto diverso dall'etichetta; allo stesso modo, una supplementazione ben tollerata non compensa alimentazione inadeguata, sedentarietà, perdita dei ritmi circadiani, sonno insufficiente o stress cronico. La potenzialità della berberina emerge soprattutto quando biochimica, formulazione, alimentazione, exercise physiology, composizione corporea, ritmi biologici, gestione dello stress, obiettivo clinico e monitoraggio vengono considerati nello stesso quadro.

In sintesi

- La berberina possiede una farmacologia multifattoriale che coinvolge intestino, metabolismo energetico e clearance delle lipoproteine.
- I trial sulle statine e gli studi sulla berberina rispondono a domande e hanno profondità differenti; il confronto richiede outcome, rischio assoluto, sicurezza, qualità metodologica e contesto d'uso, senza trasformare una singola dimensione in un verdetto complessivo.
- La qualità della formulazione, il monitoraggio e la valutazione delle interazioni sono parte integrante di un uso razionale; la supplementazione va inserita in un programma di medicina del terreno e non considerata come intervento isolato.

Glossario

Il glossario raccoglie le principali sigle e i termini tecnici del volume. Per le entità molecolari viene indicata anche la natura biologica - enzima, recettore, fattore di trascrizione, proteina, trasportatore o parametro - così la sigla non rimane separata dalla funzione che rappresenta.

Sigla / termine	Natura	Significato e ruolo
ABCB1	Gene	ATP-binding cassette sub-family B member 1; gene che codifica la glicoproteina P, trasportatore di efflusso di membrana.
ACC	Enzima	Acetil-CoA carbossilasi; enzima lipogenico che catalizza la formazione di malonil-CoA.
ACLY	Enzima	ATP citrate lyase; enzima citosolico che produce acetil-CoA dal citrato ed è bersaglio dell'acido bempedoico.
AMP	Nucleotide	Adenosina monofosfato; nucleotide che aumenta relativamente quando la disponibilità energetica cellulare si riduce.
AMPK	Enzima / protein chinasi	AMP-activated protein kinase; sensore dello stato energetico cellulare che modula vie anaboliche e cataboliche.
AMSTAR-2	Strumento metodologico	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2; strumento per valutare criticamente la qualità metodologica delle revisioni sistematiche.
ApoB	Proteina strutturale	Apolipoproteina B; principale proteina strutturale delle lipoproteine aterogene.
ATP	Nucleotide energetico	Adenosina trifosfato; principale molecola di trasferimento energetico della cellula.
AUC	Parametro farmacocinetico	Area under the curve; area sotto la curva concentrazione-tempo, misura dell'esposizione sistemica complessiva.
Cmax	Parametro farmacocinetico	Concentrazione plasmatica massima raggiunta dopo la somministrazione.
CRP	Proteina / biomarcatore	C-reactive protein, proteina C-reattiva; proteina di fase acuta utilizzata come biomarcatore dell'infiammazione.
CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Enzimi	Isoenzimi della famiglia del citocromo P450 coinvolti nel metabolismo di numerosi farmaci.
ERK	Protein chinasi	Extracellular signal-regulated kinase; chinasi della famiglia MAPK coinvolta nella trasduzione del segnale.
FXR	Recettore nucleare	Farnesoid X receptor; recettore attivato dagli acidi biliari che regola metabolismo lipidico, glucidico e omeostasi biliare.
GRADE	Sistema di valutazione dell'evidenza	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; metodo strutturato per giudicare la certezza complessiva delle prove.

Sigla / termine	Natura	Significato e ruolo
HbA1c	Biomarcatore	Emoglobina glicata; riflette l'esposizione media al glucosio nei mesi precedenti.
HDL-C	Parametro lipidico	Colesterolo associato alle lipoproteine ad alta densità.
hERG / KCNH2	Gene e canale ionico	KCNH2 è il gene che codifica la subunità principale del canale del potassio cardiaco Kv11.1, storicamente indicato come hERG; partecipa alla ripolarizzazione ventricolare.
HMG-CoA	Metabolita	3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A; intermedio della via del mevalonato.
HMG-CoA reduttasi	Enzima	Enzima limitante della via del mevalonato e bersaglio farmacologico delle statine.
HNF1α	Fattore di trascrizione	Hepatocyte nuclear factor 1 alpha; partecipa, fra l'altro, alla regolazione trascrizionale di PCSK9.
HOMA-IR	Indice derivato	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; indice calcolato a partire da glicemia e insulina a digiuno.
IL-6	Citochina	Interleuchina 6; mediatore della risposta infiammatoria e immunitaria.
LDL	Lipoproteina	Low-density lipoprotein; particella lipoproteica che trasporta colesterolo nel circolo.
LDL-C	Parametro lipidico	Colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità.
LDLR	Recettore di membrana	Low-density lipoprotein receptor; recettore che media la captazione cellulare delle LDL, soprattutto nel fegato.
Lp(a)	Lipoproteina / biomarcatore	Lipoproteina(a); particella lipoproteica in larga parte geneticamente determinata e associata al rischio cardiovascolare.
MAPK	Famiglia di protein chinasi	Mitogen-activated protein kinase; famiglia di chinasi coinvolte nella trasduzione di segnali extracellulari.
MASLD	Entità clinica	Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; steatosi epatica associata a disfunzione metabolica.
MATE1 / SLC47A1	Trasportatore di membrana	Multidrug and toxin extrusion protein 1; trasportatore di efflusso coinvolto nella secrezione di cationi organici, soprattutto a livello renale ed epatico.
mRNA	Acido nucleico	Messenger RNA, RNA messaggero; trascritto che porta l'informazione dal DNA alla sintesi proteica.
mTOR	Protein chinasi	Mechanistic target of rapamycin; chinasi serina/treonina che integra disponibilità di nutrienti, crescita e autofagia.
NF-κB	Fattore di trascrizione	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; regolatore di numerosi geni della risposta infiammatoria.

Sigla / termine	Natura	Significato e ruolo
NPC1L1	Proteina trasportatrice	Niemann-Pick C1-like 1; proteina di membrana coinvolta nell'assorbimento intestinale degli steroli e bersaglio di ezetimibe.
Nrf2	Fattore di trascrizione	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; regola geni della risposta antiossidante e citoprotettiva.
OCT1 / SLC22A1	Trasportatore di membrana	Organic cation transporter 1; trasportatore di cationi organici espresso soprattutto nel fegato e coinvolto nella captazione di diversi substrati.
OCT2 / SLC22A2	Trasportatore di membrana	Organic cation transporter 2; trasportatore di cationi organici espresso soprattutto nel rene e coinvolto nella captazione tubulare di diversi substrati.
P-gp	Trasportatore di membrana	Glicoproteina P; trasportatore di efflusso ATP-dipendente codificato dal gene ABCB1.
PCOS	Entità clinico-endocrina	Polycystic ovary syndrome, sindrome dell'ovaio policistico; quadro eterogeneo caratterizzato da combinazioni di iperandrogenismo, disfunzione ovulatoria e morfologia ovarica policistica.
PCSK9	Proteina secretoria	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; proteina che favorisce la degradazione lisosomiale del LDLR.
QT	Parametro elettrocardiografico	Intervallo dell'elettrocardiogramma che comprende depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare; il suo prolungamento può aumentare il rischio di specifiche aritmie in soggetti predisposti.
RCT	Disegno di studio	Randomized controlled trial; studio clinico randomizzato e controllato.
siRNA	Acido nucleico regolatorio	Small interfering RNA; piccole molecole di RNA che riducono l'espressione di uno specifico gene bersaglio.
SREBP2	Fattore di trascrizione	Sterol regulatory element-binding protein 2; regola geni coinvolti nella sintesi e nella captazione del colesterolo.
TGR5 / GPBAR1	Recettore di membrana	Recettore accoppiato a proteina G attivato dagli acidi biliari; partecipa alla segnalazione metabolica.
Tmax	Parametro farmacocinetico	Tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima dopo la somministrazione; descrive la rapidità dell'assorbimento.
TNF- α	Citochina	Tumor necrosis factor alpha; citochina pro-infiammatoria.
TPGS	Eccipiente / tensioattivo	d- α -tocoferil polietilenglicole succinato; derivato della vitamina E utilizzato per aumentare solubilità e dispersione di alcune formulazioni.

Nota: il glossario facilita la lettura ma non sostituisce le definizioni contestuali presenti alla prima occorrenza delle sigle nei singoli capitoli.

Bibliografia

1. PubChem. Berberine. PubChem Compound Summary for CID 2353. National Library of Medicine. Aggiornamento consultato 2026.
2. Grycová L, Dostál J, Marek R. Quaternary protoberberine alkaloids. *Phytochemistry*. 2007;68(2):150–175. doi:10.1016/j.phytochem.2006.10.004.
3. Jiang W, et al. Plant protoberberine alkaloids: structural diversity, biosynthesis, synthesis, biological activity, structure-activity relationships and clinical applications of berberine. *Phytochemistry*. 2026; doi:10.1016/j.phytochem.2025.114690.
4. Cui Y, Zhou Q, Jin M, Jiang S, Shang P, Dong X, Li L. Research progress on pharmacological effects and bioavailability of berberine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2024;397(11):8485–8514. doi:10.1007/s00210-024-03199-0.
5. Mirhadi E, Rezaee M, Malaekheh-Nikouei B. Pharmacokinetic of berberine, the main constituent of *Berberis vulgaris* L.: a comprehensive review. *Phytother Res*. 2023;37:577–598. PMID: 36221815.
6. Feng R, et al. Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota. *Sci Rep*. 2015;5:12155. PMID: 26174047.
7. Spinozzi S, et al. Berberine and its metabolites: relationship between physicochemical properties and plasma levels after administration to human subjects. *J Nat Prod*. 2014;77(4):766–772. doi:10.1021/np400607k.
8. Kong W, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med*. 2004;10(12):1344–1351. doi:10.1038/nm1135.
9. Li H, et al. Hepatocyte nuclear factor 1 α plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem*. 2009;284:28885–28895. PMID: 19687008.
10. Dong B, et al. Inhibition of PCSK9 transcription by berberine involves down-regulation of hepatic HNF1 α protein expression through the ubiquitin-proteasome degradation pathway. *J Biol Chem*. 2015;290(7):4047–4058. doi:10.1074/jbc.M114.597229.
11. Tian Y, et al. Berberine directly affects the gut microbiota to promote intestinal farnesoid X receptor activation. *Drug Metab Dispos*. 2019;47(2):86–93. doi:10.1124/dmd.118.083691.
12. Sun R, et al. Orally administered berberine modulates hepatic lipid metabolism by altering microbial bile acid metabolism and the intestinal FXR signaling pathway. *Mol Pharmacol*. 2017. PMID: 27932556.
13. Zhang Y, et al. Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes: the PREMOTÉ study. *Nat Commun*. 2020;11:5015. doi:10.1038/s41467-020-18414-8.
14. Guo Y, et al. Gut microbiota specifically mediates the anti-hypercholesterolemic effect of berberine and facilitates prediction of cholesterol-decreasing efficacy in patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2022. PMID: 35499044.
15. Turner N, et al. Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for activation of AMPK and improved insulin action. *Diabetes*. 2008;57(5):1414–1418. doi:10.2337/db07-1552.
16. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008;57(5):712–717. doi:10.1016/j.metabol.2008.01.013.

17. Nazari A, et al. The effect of berberine supplementation on glycemic control and inflammatory biomarkers in metabolic disorders: an umbrella meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther.* 2024;46. doi:10.1016/j.clinthera.2023.10.019.
18. Blais JE, Huang X, Zhao JV. Overall and sex-specific effect of berberine for the treatment of dyslipidemia in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Drugs.* 2023;83(5):403–427. doi:10.1007/s40265-023-01841-4.
19. Hernandez AV, et al. Impact of berberine or berberine combination products on lipoprotein, triglyceride and biological safety marker concentrations in patients with hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *J Diet Suppl.* 2024;21(2):242–259. doi:10.1080/19390211.2023.2212762.
20. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014;88:3–11. doi:10.1016/j.phrs.2014.03.002.
21. Welder G, Zineh I, Pacanowski MA, Troutt JS, Cao G, Konrad RJ. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res.* 2010;51(9):2714–2721. doi:10.1194/jlr.M008144.
22. Khera AV, et al. Effects of niacin, statin, and fenofibrate on circulating PCSK9 levels in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2015;115. PMID: 25432415.
23. Grundy SM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation.* 2019;139:e1082–e1143. High-intensity statins reduce LDL-C by $\geq 50\%$; moderate intensity by 30–49%.
24. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–1681. PMID: 21067804.
25. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581–590. PMID: 22607822.
26. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025.
27. Kong WJ, et al. Combination of simvastatin with berberine improves the lipid-lowering efficacy. *Metabolism.* 2008;57(8):1029–1037. doi:10.1016/j.metabol.2008.01.037.
28. Li G, et al. Pharmacokinetic interactions and tolerability of berberine chloride with simvastatin and fenofibrate: an open-label, randomized, parallel study in healthy Chinese subjects. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:129–139. doi:10.2147/DDDT.S185487.
29. Suadoni MT, Atherton I. Berberine for the treatment of hypertension: a systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2021;42:101287. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101287.
30. Yan HM, et al. Efficacy of berberine in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134172. doi:10.1371/journal.pone.0134172.
31. Nejati L, Movahedi A, Salari G, Moeineddin R, Nejati P. The effect of berberine on lipid profile, liver enzymes, and fasting blood glucose in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Med J Islam Repub Iran.* 2022;36:39. doi:10.47176/mjiri.36.39.
32. Vahedi-Mazdabadi Y, et al. Effects of berberine and barberry on selected inflammatory biomarkers in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized clinical trials. *Phytother Res.* 2023;37(12):5541–5557. doi:10.1002/ptr.7998.

33. Pérez-Rubio KG, et al. Effect of berberine administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013. PMID: 23808999.
34. Yu M, Jin X, Liang C, et al. Berberine for diarrhea in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820961299. doi:10.1177/1756284820961299.
35. Moon JM, Ratliff KM, Hagele AM, Stecker RA, Mumford PW, Kerksick CM. Absorption kinetics of berberine and dihydroberberine and their impact on glycemia: a randomized, controlled, crossover pilot trial. *Nutrients*. 2021;14(1):124. doi:10.3390/nu14010124.
36. Petrangolini G, Corti F, Ronchi M, Arnoldi L, Allegrini P, Riva A. Development of an innovative berberine food-grade formulation with an ameliorated absorption: in vitro evidence confirmed by healthy human volunteers pharmacokinetic study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:7563889. doi:10.1155/2021/7563889.
37. Solnier J, et al. Characterization and pharmacokinetic assessment of a new berberine formulation with enhanced absorption in vitro and in human volunteers. *Pharmaceutics*. 2023. PMID: 38004546.
38. Yagiz Y, Wang GP, Gu L. Emulsification by vitamin E TPGS or Quillaja extract enhanced absorption of berberine without affecting its metabolism in humans. *Food Funct*. 2022;13(23):12135–12143. doi:10.1039/d2fo02288e.
39. Derosa G, D'Angelo A, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, Maffioli P. Effects of berberine on lipid profile in subjects with low cardiovascular risk. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(4):475–482. doi:10.1517/14712598.2013.776037.
40. Guo Y, et al. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:213–217. doi:10.1007/s00228-011-1108-2.
41. Wu X, et al. Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: clinical and pharmacokinetic study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:567–572. PMID: 16133554.
42. Xin HW, et al. The effects of berberine on the pharmacokinetics of cyclosporin A in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28. PMID: 16541194.
43. Shi L, et al. Berberine and health outcomes: an overview of systematic reviews. *BMC Complement Med Ther*. 2025;25:147. doi:10.1186/s12906-025-04872-4.
44. Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, et al. Berberine Phospholipid Is an Effective Insulin Sensitizer and Improves Metabolic and Hormonal Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A One-Group Pretest-Post-Test Explanatory Study. *Nutrients*. 2021;13(10):3665. doi:10.3390/nu13103665.
45. Di Pierro F, Sultana R, Eusaph AZ, et al. Effect of Berberine Phytosome on reproductive, dermatologic, and metabolic characteristics in women with polycystic ovary syndrome: a controlled, randomized, multi-centric, open-label clinical trial. *Front Pharmacol*. 2023;14:1269605. doi:10.3389/fphar.2023.1269605.
46. Ibi A, Chang C, Kuo YC, et al. A 30-Day Randomized Crossover Human Study on the Safety and Tolerability of a New Micellar Berberine Formulation with Improved Bioavailability. *Metabolites*. 2025;15(4):240. doi:10.3390/metabo15040240.

47. Funk RS, Singh RK, Winefield RD, Ruisinger JF, Moriarty PM, Backes JM. Variability in Potency Among Commercial Preparations of Berberine. *J Diet Suppl.* 2018;15(3):343–351. doi:10.1080/19390211.2017.1347227.
48. Danoun S, Balayssac S, Gilard V, Martino R, Malet-Martino M. Quality evaluation of berberine food supplements with high-field and compact 1H NMR spectrometers. *J Pharm Biomed Anal.* 2023;223:115161. doi:10.1016/j.jpba.2022.115161.
49. Masoumi S, Moetazedian M, Jafari S, Heidari-Soureshjani S, Sherwin CMT. Mechanistic Effects and Complications of Berberine on Cardiac Arrhythmias: A Systematic Review. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol.* 2026;21(2):117–132. doi:10.2174/0127724328346501250404175826.
50. Yan M, Zhang K, Shi Y, Feng L, Lv L, Li B. Mechanism and pharmacological rescue of berberine-induced hERG channel deficiency. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5737–5747. doi:10.2147/DDDT.S91561.
51. Dumitru CN, Marcu T, Dumitru AO, et al. Berberine-Drug Interactions: Mechanisms, Clinical Relevance and Risk Stratification—A Narrative Review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2026;19(8):1313. doi:10.3390/ph19081313.
52. Shi R, Xu Z, Xu X, Jin J, Zhao Y, Wang T, Li Y, Ma Y. Organic cation transporter and multidrug and toxin extrusion 1 co-mediated interaction between metformin and berberine. *Eur J Pharm Sci.* 2019;127:282–290. doi:10.1016/j.ejps.2018.11.010.
53. Ha S, Song X. Berberine as adjuvant therapy for treating reduced fertility potential in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Explore (NY).* 2024;20(6):103040. doi:10.1016/j.explore.2024.103040.

54. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016. PMID: 27838722.
55. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med*. 2007;4(6):e184. doi:10.1371/journal.pmed.0040184.
56. Naci H, Dias S, Ades AE. Industry sponsorship bias in research findings: a network meta-analysis of LDL cholesterol reduction in randomised trials of statins. *BMJ*. 2014;349:g5741. doi:10.1136/bmj.g5741.
57. Diamond DM, Ravnskov U. How statistical deception created the appearance that statins are safe and effective in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):201–210. doi:10.1586/17512433.2015.1012494.
58. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, et al. Cholesterol Lowering, Cardiovascular Diseases, and the Rosuvastatin-JUPITER Controversy: A Critical Reappraisal. *Arch Intern Med*. 2010;170(12):1032–1036. doi:10.1001/archinternmed.2010.184.
59. Retraction notice to “Prediction of cardiovascular events in statin-treated patients by lipid and non-lipid biomarkers”. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1750. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.006.
60. Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022;400(10355):832–845. doi:10.1016/S0140-6736(22)01545-8.
61. Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(5):306–319. PMID: 38554713.
62. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Berberine. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Updated 6 October 2020. PMID: 33242239.
63. Wang X, Li J, Wang T, et al. Associations between statins and adverse events in secondary prevention of cardiovascular disease: pairwise, network, and dose-response meta-analyses of 47 randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:929020. doi:10.3389/fcvm.2022.929020.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.