



Mirtillo

Vaccinium myrtillus

Nome botanico

Vaccinium myrtillus L. (Ericaceae)

Parti usate

Bacche.

Componenti principali

Pigmenti antocianici (delfinidolo, cianidolo, malvidolo, petunidolo). Flavonoidi. Acidi organici. Acido idroccinnamico e idrossibenzoico. Vitamina C. Tannini. Pectine. Terpeni.

Attività farmacologica

Attività regolatrice del microcircolo e antiessudativa. Azione protettiva della retina.

Impiego clinico

Affaticamento visivo (debole visione notturna, retinopatie, miopia). Trattamento sintomatico dell'insufficienza venosa degli arti inferiori. Trattamento coadiuvante della diarrea acuta aspecifica e delle infezioni urinarie. Trattamento di lievi infiammazioni delle mucose orofaringee.

Controindicazioni

Nessuna controindicazione nota.

Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Nessuna nota.

Interazioni

Nessuna nota.

Effetti indesiderati

Nessuno degno di nota.

Note Bibliografiche

Composizione

Le bacche di *Vaccinium Myrtillus* contengono come componenti principali gli antociani, pigmenti colorati di natura glucosidica le cui antocianine sono rappresentate da delphinidina, cianidina, petunidina, peonidina e malvidina, glicosidate con vari zuccheri per un totale di almeno 15 composti diversi. Sono inoltre presenti tannini catechinici; leucoantociani; flavonoidi (quercitrina, asperuloside, isoquercitrina, astragalina); zuccheri; acidi organici (succinico, malico, citrico, chinico, lattico, ossalico); pectine; sali minerali; vitamine, principalmente vitamina C.

Farmacocinetica

Le bacche di Mirtillo dopo somministrazione orale mostrano un assorbimento rapido, raggiungendo il picco ematico in circa 15 minuti, anche se la biodisponibilità risulta essere modesta. Gli antocianosidi sono eliminati sia per via epatica sia per via renale. Il tempo di eliminazione dal plasma degli antocianosidi è di circa 2 ore. Pertanto la persistenza degli antocianosidi nella cute e nella retina è decisamente prolungata, il che giustifica la loro azione capillaroprotettiva sia a livello cutaneo che a livello retinico¹.

Attività biologiche ed impieghi clinici descritti in letteratura

Le attività biologiche e gli effetti clinici descritti per il *Vaccinium myrtillus* sono:

Attività sul microcircolo. Alcuni componenti del fitocomplesso di *Vaccinium myrtillus*, gli antocianosidi sono composti notoriamente attivi sul microcircolo. Somministrati per via orale, gli antocianosidi regolano la funzionalità del microcircolo e la contrazione ritmica (apertura - chiusura) della muscolatura liscia delle arteriole, che controlla il flusso ematico attraverso i vari distretti circolatori². L'effetto è sperimentalmente evidente in modelli di ischemia-riperfusion: a seguito di un periodo di ischemia per chiusura dell'arteriola afferente, i leucociti aderiscono alle pareti capillari e, mediante la liberazione locale di citochine e di autacoidi, aumentano la permeabilità capillare e fanno perdere alle arteriole precapillari il controllo ritmico del flusso ematico. Gli effetti sono completamente antagonizzati

¹ Bruneton J. *Pharmacognosie et phytochimie plantes medicinales*. Ed. Lavoisier, Paris, 1993.

² "The effects of *Vaccinium Myrtillus* anthocyanosides (VMA)... on arteriolar vasomotion were assessed in cheek pouch microcirculation of anesthetized hamsters and in skeletal muscle microvasculature of unanesthetized hamster skin fold window preparation. VMA induced vasomotion in cheek pouch arterioles and terminal arterioles with higher frequency in smaller vessels. In the skeletal muscle arteriolar networks VMA increased vasomotion frequency and amplitude in all vessel orders. **The results indicate that VMA are effective in promoting and enhancing arteriolar rhythmic diameter changes, that play a role in the redistribution of microvascular blood flow and interstitial fluid formation.**" (Colantuoni A, Bertuglia S, Magistretti MJ, Donato L. *Effects of Vaccinium Myrtillus anthocyanosides on arterial vasomotion*. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 905-9).

dalla somministrazione per via orale di antocianosidi³. Inoltre è stato provato in modelli *in vitro* che l'estratto del frutto del mirtillo ricco di antocianine è in grado di inibire enzimi proteolitici quali l'elastasi e collagenasi, due enzimi proteolitici deputati alla distruzione del collagene, rendendo il tessuto connettivo più stabile ed elastico. Questo effetto viene esplicato sia facilitando i legami crociati tra le fibre di collagene e rendendole più resistenti all'azione della collagenasi, sia diminuendo la sintesi del collagene polimerico⁴. Gli antocianosidi agiscono a livello della membrana basale della parete dei vasi sanguigni, riducendo il livello delle glicoproteine accumulate, e migliorando la resistenza e l'elasticità della parete vasale.

Insufficienza venosa cronica. L'uso degli antocianosidi del *Vaccinium myrtillus*, trova ampia conferma clinica soprattutto nel trattamento degli edemi, specialmente a livello perimalleolare, caratterizzati da elevata permeabilità capillare⁵. La somministrazione della droga riattiva il microcircolo locale, migliora il deflusso venoso e facilita la rimozione dei liquidi interstiziali, riducendo l'edema. Gli antociani sono quindi in grado di aumentare la resistenza e diminuire la permeabilità dei microvasi. In vari studi clinici è stata dimostrata una riduzione sintomatica quali parestesie, dolore e pesantezza e miglioramenti dell'edema e senso di pesantezza agli arti inferiori⁶. Per queste proprietà, il *Vaccinium myrtillus*, da un punto di vista terapeutico, può risultare altamente indicato nel trattamento della insufficienza venosa cronica e delle sue complicanze quali: varici, varicoflebiti, tromboflebiti, ed edemi. La droga è in grado di incrementare la motilità del microcircolo arterioso sia a livello cutaneo sia al livello muscolare (in particolare di quella striata).

³ "The effects of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides (VMA) on ischaemia reperfusion injury were investigated in the hamster cheek pouch microcirculation. Ischaemia was induced by clamping the cheek pouch for 30 min followed by 30 min of reperfusion... VMA were orally administered for 2 and 4 weeks. The number of adhering leukocytes to venular vessel walls, the perfused capillary length, the increase in permeability, the arteriolar diameter changes were determined. Ischaemia and reperfusion were associated with increased number of leukocytes sticking to venules, decreased number of perfused capillaries, and increased permeability. VMA decreased the number of leukocytes sticking to the venular wall and preserved the capillary perfusion; the increase in permeability was significantly reduced after reperfusion. VMA saved the arteriolar tone and induced the appearance of rhythmic diameter changes of arterioles. **These results demonstrate the ability of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides to reduce microvascular impairments due to ischaemia reperfusion injury, with preservation of endothelium, attenuation of leukocyte adhesion and improvement of capillary perfusion.**" (Bertuglia S, Malandrino S, Colantuoni A. Effect of *Vaccinium myrtillus* anthocyanosides on ischaemia reperfusion injury in hamster cheek pouch microcirculation. *Pharmacol Res* 1995; 31: 183-7).

⁴ *American Herbal Pharmacopoeia and therapeutic compendium. Bilberry Fruit. standards of analysis, quality control, and therapeutics.* 2001 ed. Roy Upton Herbalist.

⁵ "Edema due to increased capillary permeability (ICP) may be diffuse or localized... Fluid retention subcutaneous edema and diffused swelling) is predominant in lower limbs; it is worsened by orthostatism and warmth and alleviated by decubitus and cold, with important weight variations between morning and evening... This abnormality is present in several diseases. Idiopathic orthostatic edema (IOE) is frequent and often unrecognized, occurring mainly in women, often associated with luteal insufficiency. Iatrogenic complications(diuretic and laxative abuses) are frequently superimposed. **ICP may be corrected by vitamins P (rutin, anthocyanosides, diosmin, Ginkgo biloba extracts...).** **Vit "P" and Ginkgo biloba extracts were able topartially improve CP and the clinical troubles.**" (Lagrué G, Behar A, Maurel A. Edematous syndromes caused by capillary hyperpermeability. *Diffuse angioedema. J Mal Vasc* 1989; 14: 231-5)

⁶ *ESCOP Monographs. Myrtilli fructus. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition, Thieme, 2003.*

Attività antiaterogena. È stato dimostrato in un modello *in vivo* che un estratto del frutto di mirtillo ricco di antocianine somministrato per via intraperitoneale in dosi di 100 mg/kg per 45 giorni a conigli alimentati con una dieta iperlipidica ha ridotto la proliferazione della tonaca intima e il deposito di calcio e lipidi sulla parete dell'aorta⁷. Questa attività sembra essere legata al contenuto ricco in antocianine attraverso un meccanismo non ancora del tutto chiarito⁸.

Funzionalità della retina e acutezza visiva. È noto da tempo che gli estratti di Mirtillo sono in grado di migliorare la visione notturna, infatti l'uso degli antociani in oculistica deriva dall'osservazione che, durante la Seconda Guerra Mondiale, i piloti della RAF che consumavano grandi quantità di marmellata di Mirtillo sembravano avere una migliore visione notturna. Infatti, gli antocianosidi facilitano la rigenerazione della rodopsina, pigmento retinico essenziale per la visione in condizioni di scarsa luminosità. Le successive ricerche farmacologiche hanno mostrato una serie di attività degli antocianosidi del Mirtillo sugli enzimi retinici, in particolare su l'enzima lattato-deidrogenasi (LDH), che favorirebbe una rapida rigenerazione dei pigmenti retinici agendo così sull'acuità visiva^{9,10}. Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia terapeutica del *Vaccinium myrtillus* e degli antocianosidi in 12 soggetti con retinopatia diabetica. La retinopatia diabetica è essenzialmente caratterizzata da una aumentata formazione di capillari e di tessuto interstiziale: al termine del trattamento, i soggetti hanno mostrato una ridotta sintesi di collagene nella retina e un miglioramento del quadro clinico¹¹. Inoltre una somministrazione orale di un estratto standardizzato del frutto di mirtillo a 480 mg/die per 180 giorni in 10 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e retinopatia non proliferativa ha migliorato la retinopatia diabetica con una marcata riduzione o scomparsa delle emorragie retiniche¹². In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, 40 pazienti affetti da retinopatia diabetica o ipertensiva sono stati trattati con 320 mg/die di un estratto standardizzato del frutto di Mirtillo o di placebo per 30 giorni. Il risultato è stato di un generale miglioramento dei quadri oftalmoscopici

⁷ Kadar A, Robert L, Miskulin M, Tixier JM, Brechemier D, Robert AM. Influence of anthocyanoside treatment on the cholesterol-induced atherosclerosis in the rabbit. *Arterial Wall* 1979; 5:187-206.

⁸ Xia X, Ling W, Ma J, Xia M, Hou M, Wang Q, Zhu H, Tang Z An anthocyanin-rich extract from black rice enhances atherosclerotic plaque stabilization in apolipoprotein E-deficient mice. *J Nutr.* 2006 Aug; 136(8):2220-5.

⁹ Wichtl M. B. *Myrtilli fructus succus. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals.* 3[°]e. CRC Press.2004; 411-413.

¹⁰ Kramer JH. Anthocyanosides of *Vaccinium myrtillus* (bilberry) for night vision--a systematic review of placebo-controlled trials. *Surv Ophthalmol.* 2004 Jan-Feb; 49(1):38-50.

¹¹ "Diabetic retinopathy can lead to blindness. This is due to an abnormally increased synthesis of connective tissue in order to a) repair leaking capillaries and b) formation of new capillaries. Twelve adult diabetics were treated with anthocyanosides for two months... **Anthocyanosides help to prevent diabetics from injuries caused by malfunction of synthesis-activities throughout normal diabetic medical treatment.**" (Boniface R, Robert AM. Effect of anthocyanins on human connective tissue metabolism in the human. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996; 209:368-72).

¹² Orsucci PL, Rossi M, Sabbatini G, Menci S, Berni M. Trattamento della retinopatia diabetica con antocianosidi. *Indagine preliminare. Clin Ocul* 1983;4:377-81.

e angiografici nel 77-90% dei pazienti trattati¹³. L'estratto di Mirtillo ha infine, migliorato anche la sensibilità retinica¹⁴ e le funzioni elettrofisiologiche in pazienti affetti da miopia¹⁵.

Antisettico urinario e antidiarroico. Estratti di *Vaccinium myrtillus* inibiscono l'adesione di colibacilli a livello intestinale e della vescica, inibendo l'adesività dell'*Escherichia coli*¹⁶ all'epitelio vescicale mediata da alcune lectine note ai più con il nome di adesine¹⁷. È possibile che il *Vaccinium myrtillus* eserciti una attività antidiarroica attraverso questo meccanismo. Per gli stessi motivi, il *Vaccinium myrtillus* è utilizzato nel trattamento delle cistiti e delle cistopieliti recidivanti. Prevenendo l'adesione dell'*Escherichia coli* alla parete delle vie urinarie, il *Vaccinium myrtillus* rimuove il più frequente responsabile di infezione, specialmente nella donna, e contribuisce al miglioramento del quadro clinico. Grazie alla presenza di composti fenolici, l'estratto di Mirtillo, possiede una buona attività antimicrobica¹⁸, ed è indicato anche nei confronti di infezioni da *Giardia duodenalis* e *Cryptosporidium parvum*, parassiti della famiglia dei protozoi, e causa di forme diarroiche nel mondo¹⁹.

¹³ Perossini M, Guidi S, Chiellini S, Siravo D. Studio clinico sull'impiego degli antocianosidi del mirtillo (*Tegens*) nel trattamento delle microangiopatie retiniche di tipo diabetico ed ipertensivo. *Ann Ottal Clin Ocul* 1987;113:1173-90.

¹⁴ Spadea L, Giagnoli B, D'Amico M, Dragani T, Balestrazzi E. Antocianosidi del mirtillo ad alto dosaggio: risposte elettrofisiologiche nel soggetto normale, modesto miope e grande miope. *Clin Ocul* 1991;3:122-5.

¹⁵ Contestabile MT, Appolloni R, Suppressa F, D'Alba E, Pecorelli B. Trattamento prolungato con antocianosidi del mirtillo ad alto dosaggio: risposte elettrofisiologiche nel paziente miope. *Boll Ocul* 1991; 70:1157-69.

¹⁶ "Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC), first described in the 1940's and 1950's, remain an important cause of severe infantile diarrhoea in many parts of the developing world... **Following initial mucosal attachment, EPEC secrete 'signalling' proteins and express a surface adhesin, intimin, to produce 'attaching & effacing' lesions in the enterocyte brush border membrane characterised by localised destruction of brush border microvilli**, intimate bacterial adhesion and cytoskeletal reorganisation and accretion beneath attached bacteria. The pathophysiology of EPEC diarrhoea is also complex and probably results from a combination of epithelial cell responses including both electrolyte secretion and structural damage." (Knutton S. *Cellular responses to enteropathogenic Escherichia coli infection*. *Biosci Rep* 1995; 15: 469-79).

¹⁷ Ofek I, Goldhar J, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *Adv Exp Med Biol* 1996;408: 179-83.

¹⁸ "Antimicrobial activity and mechanisms of phenolic extracts of 12 Nordic berries were studied against selected human pathogenic microbes. The most sensitive bacteria on berry phenolics were *Helicobacter pylori* and *Bacillus cereus*. *Campylobacter jejuni* and *Candida albicans* were inhibited only with phenolic extracts of cloudberry, raspberry, and strawberry, which all were rich in ellagitannins. Cloudberry extract gave strong microbicidal effects on the basis of plate count with all studied strains. However, fluorescence staining of liquid cultures of virulent *Salmonella* showed viable cells not detectable by plate count adhering to cloudberry extract, whereas *Staphylococcus aureus* cells adhered to berry extracts were dead on the basis of their fluorescence and plate count. Phenolic extracts of cloudberry and raspberry disintegrated the outer membrane of examined *Salmonella* strains as indicated by 1-N-phenyl-naphthylamine (NPN) uptake increase and analysis of liberation of [14C]galactose-lipopolysaccharide. Gallic acid effectively permeabilized the tested *Salmonella* strains, and significant increase in the NPN uptake was recorded. The stability of berry phenolics and their antimicrobial activity in berries stored frozen for a year were examined using *Escherichia coli* and nonvirulent *Salmonella enterica* sv. Typhimurium. The amount of phenolic compounds decreased in all berries, but their antimicrobial activity was not influenced accordingly." (Nohynek LJ, Alakomi HL, Kähkönen MP, Heinonen M, Helander IM, Oksman-Caldentey KM, Puupponen-Pimiä RH. *Berry phenolics: antimicrobial properties and mechanisms of action against severe human pathogens*. *Nutr Cancer*. 2006; 54(1):18-32.)

¹⁹ "The protozoan parasites *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium parvum* are common causes of diarrhoea, worldwide. Effective drug treatment is available for *G. duodenalis*, but with anecdotal evidence of resistance or reduced compliance. There is no effective specific chemotherapeutic intervention for *Cryptosporidium*. Recently, there has been renewed interest in the

Attività antiossidante e antimutagena. In analogia con altri fitocomplessi, anche per il *Vaccinium myrtillus* è descritta un'attività antiossidante²⁰, antimutagena²¹ e preventiva della formazione di tumori sperimentali e spontanei^{22,23}.

antimicrobial properties of berries and their phenolic compounds but little work has been done on their antiparasitic actions. The effect of various preparations of blueberry (*Vaccinium myrtillus*) extract on *G. duodenalis* trophozoites and *C. parvum* oocysts were investigated. Pressed blueberry extract, a polyphenolic-rich blueberry extract, and a commercially produced blueberry drink (Bouvrage) all demonstrated anti-giardial activity. The polyphenol-rich blueberry extract reduced trophozoite viability in a dose dependent manner. At 167 microgml(-1), this extract performed as well as all dilutions of pressed blueberry extract and the Bouvrage beverage (9.6+/-2.8% live trophozoites remaining after 24h incubation). The lowest dilution of blueberry extract tested (12.5% v/v) contained >167 microgml(-1) of polyphenolic compounds suggesting that polyphenols are responsible for the reduced survival of *G. duodenalis* trophozoites. The pressed blueberry extract, Bouvrage beverage and the polyphenolic-rich blueberry extract increased the spontaneous excystation of *C. parvum* oocysts at 37 degrees C, compared to controls, but only at a dilution of 50% Bouvrage beverage, equivalent to 213 microgml(-1) gallic acid equivalents in the polyphenolic-rich blueberry extract. Above this level, spontaneous excystation is decreased. We conclude that water soluble extracts of blueberries can kill *G. duodenalis* trophozoites and modify the morphology of *G. duodenalis* and *C. parvum*." (Anthony JP, Fyfe L, Stewart D, McDougall GJ, Smith HV. The effect of blueberry extracts on *Giardia duodenalis* viability and spontaneous excystation of *Cryptosporidium parvum* oocysts, in vitro. *Methods*. 2007 Aug; 42(4):339-48.)

²⁰ "Our experiments showed that 18 h restraint stress could induce serious liver damage, with an increase in plasma alanine aminotransferase (ALT) level (107.68 +/- 3.19 U/L vs 18.08 +/- 1.46 U/L). Meanwhile, we observed increased malondialdehyde (MDA) levels and lowered oxygen radical absorbance capacity (ORAC) values in plasma and liver of restraint mice compared with starved mice. Bilberry extract (containing 42.04% anthocyanins) was oral administrated to mice at 50, 100, and 200 mg/(kg x day) for five days, which remarkably decreased plasma ALT level to 17.23 +/- 2.49 U/L at the dose of 200 mg/(kg x day) and thus alleviated stress-induced liver damage. In addition, bilberry extracts increased glutathione (GSH) and vitamin C levels and significantly decreased MDA and nitric oxide (NO) levels in the liver tissues. These results suggest that bilberry extract plays an important role in protecting against restraint stress-induced liver damage by both scavenging free radicals activity and lipid peroxidation inhibitory effect. This study showed the beneficial health effects of bilberry extract through its antioxidative action." (Bao L, Yao XS, Yau CC, Tsi D, Chia CS, Nagai H, Kurihara H. Protective effects of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) extract on restraint stress-induced liver damage in mice. *J Agric Food Chem*. 2008 Sep 10; 56(17):7803-7.)

²¹ Edenharter R, Kurz P, John K, Burgard S, Seeger K. In vitro effect of vegetable and fruit juices on the mutagenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, 2-amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline and 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline. *Food Chem Toxicol* 1994; 32: 443-59.

²² "Active surveillance is an emerging management option for the rising number of men with low-grade, clinically localized prostate cancer. However, 30-40% of men on active surveillance will progress to high-grade disease over 5 y. With the ultimate aim of developing a food-based chemoprevention strategy to retard cancer progression in these otherwise healthy men, we have developed a blend of food extracts commonly consumed in Mediterranean countries and East Asia. The effect of the food extracts known as Blueberry Punch (BBP) on prostate cancer cell growth and key signaling pathways were examined in vitro and in vivo. BBP reduced prostate cancer cell growth in a dose-dependent manner (0.08-2.5%) at 72 h in vitro due to the reduction in cell proliferation and viability. Prostate cancer cell xenograft-bearing mice, administered 10% BBP in drinking water for 2 wk, had a 25% reduction in tumor volume compared with the control (water only). In vitro, BBP reduced protein concentrations in 3 signaling pathways necessary for the proliferation and survival of prostate cancer cells, namely androgen receptor, phospho-protein kinase B/protein kinase B, and phospho-cytosolic phospholipase A(2)alpha. The downstream effectors of these pathways, including prostate-specific antigen and glycogen synthase kinase 3beta, were also reduced. Thus, this palatable food supplement is a potential candidate for testing in clinical trials and may ultimately prove effective in retarding the progression of low-grade, early-stage prostate cancer in men managed by active surveillance." (Singh J, Xie C, Yao M, Hua S, Vignarajan S, Jardine G, Hambly BD, Sved P, Dong Q. Food Extracts Consumed in Mediterranean Countries and East Asia Reduce Protein Concentrations of Androgen Receptor, Phospho-Protein Kinase B, and Phospho-Cytosolic Phospholipase A2[alpha] in Human Prostate Cancer Cells. *J Nutr*. 2010; 140(4):786-91.

²³ "Naturally occurring anthocyanins possess colorectal cancer chemopreventive properties in rodent models. We investigated whether mirtocyan, an anthocyanin-rich standardized bilberry extract, causes pharmacodynamic changes consistent with chemopreventive efficacy and generates measurable levels of anthocyanins in blood, urine, and target tissue. Twenty-five

In modelli sperimentali *in vitro* ha mostrato indurre anche l'apoptosi²⁴. Per quanto concerne l'attività antiossidante è stata dimostrata oltre che *in vitro*²⁵ anche in modelli sperimentali *in vivo*, un pretrattamento orale in topi con 250 o 500 mg/kg di un estratto del frutto di Mirtillo ricco di antocianine, ha inibito la perossidazione lipidica epatica stimolata da una miscela di FeCl₂, acido ascorbico e ADP. Il contenuto di malondialdeide nel fegato è stato ridotto in modo significativo ($p < 0,05$)²⁶.

colorectal cancer patients scheduled to undergo resection of primary tumor or liver metastases received mirtocyan 1.4, 2.8, or 5.6 grams (containing 0.5-2.0 grams anthocyanins) daily for 7 days before surgery. Bilberry anthocyanins were analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC) with visible or mass spectrometric detection. Proliferation was determined by immunohistochemistry of Ki-67 in colorectal tumor. Concentrations of insulin-like growth factor (IGF)-I were measured in plasma. Mirtocyan anthocyanins and methyl and glucuronide metabolites were identified in plasma, colorectal tissue, and urine, but not in liver. Anthocyanin concentrations in plasma and urine were roughly dose-dependent, reaching approximately 179 ng/gram in tumor tissue at the highest dose. In tumor tissue from all patients on mirtocyan, proliferation was decreased by 7% compared with preintervention values. The low dose caused a small but nonsignificant reduction in circulating IGF-I concentrations. In conclusion, repeated administration of bilberry anthocyanins exerts pharmacodynamic effects and generates concentrations of anthocyanins in humans resembling those seen in Apc(Min) mice, a model of FAP adenomas sensitive to the chemopreventive properties of anthocyanins. Studies of doses containing <0.5 gram bilberry anthocyanins are necessary to adjudicate whether they may be appropriate for development as colorectal cancer chemopreventive agents." (Thomasset S, Berry DP, Cai H, West K, Marczylo TH, Marsden D, Brown K, Dennison A, Garcea G, Miller A, Hemingway D, Steward WP, Gescher AJ. Pilot study of oral anthocyanins for colorectal cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2009; 2(7):625-33.)

²⁴ "Among ethanol extracts of 10 edible berries, bilberry extract was found to be the most effective at inhibiting the growth of HL60 human leukemia cells and HCT116 human colon carcinoma cells *in vitro*. **Bilberry extract induced apoptotic cell bodies and nucleosomal DNA fragmentation in HL60 cells.** The proportion of apoptotic cells induced by bilberry extract in HCT116 was much lower than that in HL60 cells, and DNA fragmentation was not induced in the former. Of the extracts tested, that from bilberry contained the largest amounts of phenolic compounds, including anthocyanins, and showed the greatest 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging activity. Pure delphinidin and malvidin, like the glycosides isolated from the bilberry extract, induced apoptosis in HL60 cells. These results indicate that the bilberry extract and the anthocyanins, bearing delphinidin or malvidin as the aglycon, inhibit the growth of HL60 cells through the induction of apoptosis. Only pure delphinidin and the glycoside isolated from the bilberry extract, but not malvidin and the glycoside, inhibited the growth of HCT116 cells." (Katsube N, Iwashita K, Tsushida T, Yamaki K, Kobori M. Induction of apoptosis in cancer cells by Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) and the anthocyanins. *J Agric Food Chem*. 2003 Jan 1; 51(1):68-75.)

²⁵ "A blueberry extract (A) and two anthocyanin-derived extracts (B and C) were prepared. The contents of polyphenols, flavonoids, anthocyanins, and anthocyanin-derived pigments of the extracts were determined for the first time. The pigment profile of blueberry extract A corresponded to 15 anthocyanins, whereas extract B was mainly composed of anthocyanin-pyruvic acid adducts of the blueberry original anthocyanins and extract C was mainly composed of the respective vinylpyranoanthocyanin-catechins (portisins). The extracts' abilities to inhibit lipid peroxidation, induced by 2,2'-azobis(2-methyl-propanimidamide) dihydrochloride in a liposomal membrane system were examined. The antioxidant capacities of the extracts were evaluated through monitoring oxygen consumption and by measuring the formation of conjugated dienes. All of the extracts provided protection of membranes against peroxy radicals by increasing the induction time of oxidation. This effect increased with the polyphenol content and with the structural complexity of the anthocyanin-derived pigments of the extracts. The pigments present in extract C seemed to induce a higher protection of the liposome membranes toward oxidation. In addition, the antiradical properties and the reducing power of the extracts were determined by using DPPH and FRAP methods, respectively. The results from these assays were in agreement with those obtained with the liposome membranes." (Faria A, Oliveira J, Neves P, Gameiro P, Santos-Buelga C, de Freitas V, Mateus N. Antioxidant properties of prepared blueberry (*Vaccinium myrtillus*) extracts. *J Agric Food Chem*. 2005 Aug 24; 53(17):6896-902.)

²⁶ Martín-Aragón S, Basabe B, Benedi JM, Villar AM. *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of *Vaccinium myrtillus*. *Pharmaceut Biol* 1999;37:109-13.

Altre attività. Modelli sperimentali dimostrano che gli antocianosidi inibiscono sia *in vitro* sia *in vivo* l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP, collagene e dall'acido arachidonico, mediante un'induzione della prostaglandina I₂ (PGI₂) a livello delle pareti dei capillari. Sono anche degli inibitori della fosfodiesterasi deputata alla demolizione dell'AMP ciclico, con conseguente aumento di quest'ultimo. Questo effetto potrebbe spiegare, almeno in parte, l'inibizione dell'aggregazione piastrinica. L'effetto vasoprotettivo potrebbe in parte essere dovuto all'attività antinfiammatoria mostrata dalle antocianine contro l'edema della zampa del ratto indotto da sostanze irritanti quali carragenina, ialuronidasi ed anche istamina²⁷. Infine, in uno studio clinico condotto in donne affette da dimenorrea, è stato somministrato un estratto di Mirtillo ricco in antocianine per tre giorni prima e durante il ciclo mestruale. Il risultato è stato di un significativo miglioramento del dolore lombosacrale/pelvico, nella tensione mammaria, nausea e pesantezza degli arti inferiori²⁸.

Tollerabilità. La lunga consuetudine dell'uso alimentare è abbastanza indicativa dell'elevata sicurezza di impiego della droga, che in base ai dati di letteratura risulta essere molto ben tollerata.



²⁷ ESCOP Monographs. *Mytilli fructus*. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Second edition, Thieme, 2003.

²⁸ Monograph. *Vaccinium myrtillus* (bilberry). *Altern Med Rev*. 2001; 6(5):500-504.