Potencjalne możliwości wykorzystania berberyny w przeciwdziałaniu insulinooporności i w cukrzycy typu 2

Potential berberine effect in the insulin resistance prevention and type 2 diabetes treatment

Michalina Mróz¹, Katarzyna Pastusiak², Paweł Bogdański²

¹Studenckie Koło Naukowe Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Abstrakt

Insulinooporność to stan zmniejszonej wrażliwości tkanek docelowych na działanie insuliny, mimo jej prawidłowego lub podwyższonego stężenia w surowicy krwi. Jest ważnym czynnikiem w patogenezie zespołu metabolicznego, w tym stanu przedcukrzycowego i cukrzycy typu 2, a także chorób sercowo-naczyniowych oraz zespołu policystycznych jajników. Wzrasta zainteresowanie wykorzystaniem środków pochodzenia roślinnego w leczeniu pacjentów z chorobami metabolicznymi. Jednymi z nich są rośliny z rodziny berberysowatych zawierające alkaloidy izochinolinowe, takie jak berberyna. Sugeruje się, iż berberyna może wpływać na zmniejszenie insulinooporności, gospodarkę węglowodanową oraz metabolizm lipidów. Naukowcy wykazali, że ten roślinny alkaloid może tłumić różnicowanie adipocytów i wspomagać redukcję masy ciała. Inne właściwości berberyny obejmują działanie hipotensyjne oraz ochronne wobec śródbłonna naczyniowego. W artykule skoncentrowano się przede wszystkim na przedstawieniu potencjalnych możliwości wykorzystania berberyny w przeciwdziałaniu insulinooporności w cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe

berberyna • insulinooporność • cukrzyca typu 2 • zespół metaboliczny • hiperglikemia

Otrzymano: 30.10.2020, Zaakceptowano: 14.07.2021

Abstract

Insulin resistance is a state of decreased sensitivity of target tissues to the action of insulin, despite its normal or increased concentration in blood serum. It is a significant factor in the pathogenesis of the metabolic syndrome, including pre-diabetes and type 2 diabetes, as well as cardiovascular diseases and polycystic ovary syndrome. Nowadays, interest in the use of plant-based agents in the treatment of metabolic diseases is constantly increasing. One of these agents are plants from the berberry family containing isoquinoline alkaloids such as berberine. Current scientific evidence suggests that berberine may have a positive effect on the reduction of insulin resistance, carbohydrate metabolism and lipid metabolism. Scientists have shown that this plant alkaloid could suppress adipocyte differentiation and promote weight reduction. Other effects of berberine include a hypotensive effect and a protective on the vascular endothelium. This review largely focuses on presenting the potential use of berberine in the prevention of insulin resistance and treatment of type 2 diabetes.

Keywords

berberine • insulin resistance • type 2 diabetes • metabolic syndrome • hyperglycemia

Received: 30.10.2020, Accepted: 14.07.2021

* Corresponding author e-mail: michalina.mroz@gmail.com

Berberyna (berberine, BBR), alkaloid izochinolinowy, należy do naturalnie występującej klasy protoberberyn. Znajduje się w roślinach z rodziny *Berberidaceae* (berberysowate), *Papaveraceae* (makowate) i *Ranunculaceae* (jaskrowate), w tym *Arcangelisia flava*, *Berberis vulgaris* (berberys pospolity, berberys zwyczajny), *B. aristata* (berberys indyjski, kurkuma drzewna), *B. lycium*, *B. crataegi*, *Mahonia aquifolium* (mahonia pospolita, mahonia ostolistna, ościół pospolity), *Hydrastis canadensis* (gorzknik kanadyjski) i *Coptis chinensis* (cynowód chiński). Zawartość BBR w liściach i korzeniu *B. vulgaris* wynosi 1,5–2%. Prawdopodobnie jest wchłaniana z przewodu pokarmowego, jednak jej biodostępność po podaniu doustnym jest niewielka. Przemiana w postać zjonizowaną zachodzi w warunkach fizjologicznych, a samoagregacja przy niskim pH. Badania wskazują, iż BBR jest przekształcana przez mikrobiotę jelitową do postaci dihydroberberyny, która cechuje się znacznie lepszą wchłaniałością. Dystrybucja tego alkaloidu odbywa się w wątrobie, nerkach, mięśniach, płucach, mózgu, sercu, trzustce oraz tkance tłuszczowej. W metabolizmie wątrobowym, przez oksydacyjną demetylację i glukuronidację, powstaje berberrubina, talalifendina, demetylenoberberyna i jatrorryzyna oraz ich formy glukoronidowe. CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2E1 i CYP2C19 to główne cytochromy biorące udział w metabolizmie BBR. Jej metabolity są wydalone z kałem, moczem i żółcią. Prawdopodobnie BBR wchodzi w interakcje z metforminą (metformin, MET), ketokonazolem, digoksyną i cyklosporyną A, w związku z czym należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego podawania tych preparatów. Kobiety w ciąży, karmiące piersią oraz małe dzieci powinny unikać jej stosowania. Toksyczność *B. vulgaris* i BBR zależy od eksperymentalnego gatunku zwierząt, dawki i sposobu podawania, a także źródła substancji. Ryzyko toksyczności po podaniu doustnym jest mniejsze niż iniekcja domięśniowa lub dootrzewnowa. Wyniki badań na zwierzętach i *in vitro* wykazały, że suplementacja BBR przypuszczalnie wywołuje zaburzenia i owrzodzenia przewodu pokarmowego, immuno-, foto-, neuro- oraz kardiotoxyczność w sposób zależny od dawki [1, 2].

Wzrastająca liczba dowodów naukowych sugeruje, iż BBR może się charakteryzować wielokierunkowym działaniem farmakologicznym, m.in. bakteriobójczym, przeciwzapalnym, hipoglikemicznym, hipotensyjnym, hipocholesterolemicznym, a nawet przeciwnowotworowym. Ponadto substancja ta wykazuje korzystny wpływ na insulinoporność (insulin resistance, IR), gospodarkę węglowodanową oraz metabolizm lipidów [1].

Korzystając z baz danych PubMed oraz Google Scholar z okresu 2010–2020 omówiono piśmiennictwo pod kątem potencjalnego wykorzystania BBR w przeciwdziałaniu IRI cukrzycy typu 2 (type 2 diabetes, T2D).

Wyjaśnienie potencjału zastosowania BBR w IR

Badania *in vitro*

W licznych badaniach przedstawiano mechanizmy działania BBR na poziomie komórkowym, zwłaszcza w komórkach wątroby, adipocytach i miocytach. Wyniki wybranych badań *in vitro* zestawiono w tabeli 1.

Glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) jest silnie zależnym od glukozy insulinotropowym hormonem uwalnianym z jelitowych komórek L. Wywiera istotny wpływ na regulację metabolizmu glukozy, stymulując wydzielanie insuliny, promując proliferację komórek beta, a także hamując uwalnianie glukagonu, opróżnianie żołądka oraz przyjmowanie pokarmu. Wyniki badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że BBR moduluje wydzielanie i biosyntezę GLP-1 częściowo przez regulację ekspresji genu proglukagonu i konwertazy prohormonu 3. W proces ten są zaangażowane również niektóre ścieżki sygnałowe, w tym szlak zależny od kinazy białkowej C. Wyjaśnienie mechanizmów kontrolujących wydzielanie GLP-1 za pośrednictwem BBR może ułatwić zrozumienie działania przeciwcukrzycowego tego alkaloidu [3]. Efekt hipoglikemiczny BBR występuje także wskutek zwiększenia ekspresji receptora insuliny (insulin receptor, InsR) w różnych liniach komórkowych [4]. Xing i wsp. wskazują, że BBR poprawia insulinowrażliwość w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (non alcoholic fatty liver disease, NAFLD) prawdopodobnie przez regulację poziomu substratu receptora insuliny, podstawowej cząsteczki na szlaku sygnałowym insuliny. Wyniki tego badania sugerują, że BBR może mieć zastosowanie w NAFLD [5]. Dane pochodzące z innej pracy badawczej wskazują, że BBR poprawia profil glikemiczny przez bezpośrednie hamowanie glukoneogenezy w wątrobie, prawdopodobnie w wyniku inhibicji mitochondriów. Potwierdza to, że BBR polepsza metabolizm glukozy za pośrednictwem szlaku niezależnego od insuliny [6].

Udowodniono, że etanolowy ekstrakt z korzeni *B. vulgaris* i chlorek berberyny hamują aktywność alfa-glukozydazy wprost proporcjonalne do ich stężenia. Ponadto działanie było silniejsze dla *B. vulgaris*. BBR, jako potencjalny inhibitor alfa-glukozydazy, skutecznie opóźnia wchłanianie węglowodanów i hamuje poposiłkową hiperglikemię, co przyczynia się do lepszej kontroli T2D [7]. Podobne działanie, w hamowaniu aktywności alfa-amylazy, wykazano dla metanolowego ekstraktu *B. vulgaris* [8]. Stwierdzono także, że metanolowy ekstrakt z kory kurkumy (*B. aristata*) może hamować aktywność dipeptydylopeptydazy typu 4, zapobiegając inhibicji GLP-1, a tym samym BBR może być potencjalnym lekiem przeciwcukrzycowym [9].

Tabela 1. Wyniki wybranych badań *in vitro* przedstawiające potencjalne działanie berberyny przeciwko cukrzycy i innym chorobom metabolicznym

Autor	Rok	Rodzaj badanego materiału	Efekt BBR (p<0,05)	Piśmiennictwo
Yu i wsp.	2010	Ludzkie komórki NCI-H716 1 μ M, 10 μ M, i 100 μ M BBR, 2h; 100 μ M BBR, 24h	↑ sekrecji GLP-1 ↑ ekspresji genu proglukagonu i PC3	[3]
Zhang i wsp.	2010	CEM T-limfocyty, HCT-116 komórki raka okrężnicy, SW1990 komórki trzustki, HT1080 komórki włókniakomięsaka, 293T komórki fibroblastów BBR (10 μ g/mL), 12h	↑ ekspresji InsR mRNA we wszystkich liniach komórkowych	[4]
Xing i wsp.	2011	Hepatocyty pochodzące od: Grupa kontrolna – zdrowe samce szczura Wistar (n=10) Szczury z NAFLD – BRR (187.5 mg/kg mc/d), 4 tygodnie (n=10) Szczury z NAFLD – pioglitazon (10 mg/kg mc/d), 4 tygodnie (n=10) Szczury z NAFLD – sól fizjologiczna (3 ml/kg mc/d), 4 tygodnie (n=10)	↓ zawartości TG w wątrobie ↓ stłuszczenia i stanu zapalnego w wątrobie ↑ ekspresji IRS-2 mRNA	[5]
Xia i wsp.	2011	Hepatocyty pochodzące od zdrowych samców szczura Sprague-Dawley i szczurów z DM indukowaną STZ na HFD; BBR = 380 mg/kg mc/d, 5 tygodni (n=6)	↓ ekspresji białka FoXO1, SREBP1 i ChREBP ↓ ekspresji, PEPCK i G6P-azy ↓ FAS ↓ akumulacji lipidów w wątrobie	[6]
Abd El-Wahab i wsp.	2013	Homogenat wątroby pochodzący od myszy Balb/c (n=6) Ekstrakt etanolowy z korzeni <i>B. vulgaris</i> i chlorek berberyny w stężeniach: 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 i 1.0 mg/ml	↓ aktywności α -glukozydazy (przy czym hamowanie wywołane przez ekstrakt <i>B. vulgaris</i> było ↑ niż hamowanie przez chlorek berberyny)	[7]
Boudjelthia i wsp.	2017	Metanolowy i wodny ekstrakt <i>B. vulgaris</i> o stężeniach: 1.6, 2.4, 3.2, 4.8 i 6.4 mg/ml	↓ aktywności α -amylazy (przy czym hamowanie wywołane przez metanolowy ekstrakt było ↑ niż przez ekstrakt wodny)	[8]
Chakrabarti i wsp.	2011	DPP-4 pochodząca ze świńskiej nerki Metanolowy ekstrakt z kory <i>B. aristata</i> o stężeniach: 2.5, 40, 80 μ g/ml	↓ aktywności DPP-4	[9]
Jiang i wsp.	2015	Tkanki wątroby pochodzące od samców szczurów Wistar: Grupa kontrolna – zdrowe szczury (n=8) Szczury z DM indukowaną STZ (n=8) Szczury z DM indukowaną STZ + BBR (156 mg/kg mc/d), 12 tygodni (n=8) Szczury z DM indukowaną STZ + MET (184 mg/kg mc/d), 12 tygodni (n=8) Szczury z DM indukowaną STZ + AICAR (0.5 mg/kg mc/d), 12 tygodni (n=8)	↑ ekspresji białka LKB1, AMPK, p-AMPK i p-TORC2 ↓ ekspresji białka PEPCK i G-6-P	[10]
Furriana i wsp.	2017	Ludzkie komórki wątroby HepG2 Ekstrakt z korzenia <i>B. microphylla</i> (10, 5, 2.5 i 1.25 x 10 ⁻³ μ g/ μ L), 24h BBR (0.25 x 10 ⁻³ μ g/ μ L), 24h MET (0.25 x 10 ⁻³ μ g/ μ L), 24h	↑ wychwyty glukozy w komórkach HepG2 z i bez IR Aktywacja fosforylacji AMPK	[11]
Xu i wsp.	2014	Ludzkie komórki raka wątroby HepG2 i myszy mioblast szkieletowy C2C12 BBR (5–40 μ mol/L), 24h MET (1–10 μ mol/L), 24h	Hamowanie kompleksu I łańcucha oddechowego ↓ syntezy ATP ↑ uwalnianie mleczanu i ↑ zużycia glukozy w sposób zależny od dawki ↑ fosforylacji AMPK i syntazy acetylo-koenzymowej	[12]

Autor	Rok	Rodzaj badanego materiału	Efekt BBR (p<0,05)	Piśmiennictwo
Zhang i wsp.	2018	Pierwotne hepatocyty pochodzące od dorosłych myszy BBR (0, 5, 10 µM), 6-8 h	Hamowanie aktywności kompleksu I łańcucha oddechowego (dehydrogenazy NADH) ↑ AMP poprzez hamowanie deacetylazy SIRT-3 ↑ wychwyt glukozy związany z AMPK inhibicja cykazy adenylowej ↓ poziomu cAMP i aktywności PKA degradacja enzymu PEPCK1 blokowanie indukowanej glukagonem wątrobowej glukoneogenezy	[13]
Liu i wsp.	2018	Hepatocyty, jelito cienkie pochodzące od samców szczura Wistar Grupa kontrolna: zdrowe szczury na NCD (n=10) Otyłe szczury na HFD + BBR: 200 mg/kg mc/d, 8 tygodni (n=10) Otyłe szczury na HFD + woda destylowana, 8 tygodni (n=10)	↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , ↓ <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> spp. w jelicie ↓ TLR4, TNF-α w wątrobie ↑ InsR i IRS-1 mRNA w wątrobie	[14]
Zhong i wsp.	2020	Hepatocyty pochodzące od: Myszy ob/ob i myszy C57Bl/6J z DM indukowaną STZ BBR (0-10 µM)	↓ PEPCK, G6P-azy i PGC1α ↓ fosforylacji CREB u myszy ob/ob ↓ podstawowej i indukowanej glukagonem produkcji glukozy ↓ cAMP i bromo-cAMP ↓ fosforylacji CREB stymulowanej forskoliną	[15]
Liu i wsp.	2010	Ludzkie komórki Caco-2 cells pochodzące od gruczołakoraka jelita grubego BBR (2, 10, 50 µM), 5 dni Akarboza (50 µM), 5 dni	↓ aktywności disacharydaz (sacharazy i maltazy) ↓ ekspresji kompleksu sacharaza-izomaltazy mRNA	[16]
Gong i wsp.	2017	Węzły chłonne/jelito cienkie pochodzące od: Zdrowe szczury na normalnej diecie (0,5% karboksymetylocelulozy), 9 tygodni (n=12) Samce szczura Wistar z DM indukowaną STZ na HFD (0,5% karboksymetylocelulozy), 9 tygodni (n=12) Samce szczura Wistar z DM indukowaną STZ na HFD (BBR, 375 mg/kg mc/d), r-r BBR rozp. w wodzie zaw. 0,5% karboksymetylocelulozy, 9 tygodni (n=12) Samce szczura Wistar z DM indukowaną STZ na HFD (BBR, 187,5 mg/kg mc/d), 9 tygodni (n=12) Samce szczura Wistar z DM indukowaną STZ na HFD (BBR, 93,75 mg/kg mc/d), 9 tygodni (n=12) Samce szczura Wistar z DM indukowaną STZ na HFD (MET, 184 mg/kg mc/d), 9 tygodni (n=12)	↓ liczby CD11b + CD68+ i % ↑ makrofagów w węzłach chłonnych krezkowych % ↑ liczby limfocytów T regulacyjnych (Treg) w węzłach chłonnych krezkowych ↓ ekspresji IL-1β, MIF i TNF-α mRNA w jelicie ↑ ekspresji IL-4 i IL-10 mRNA w jelicie ↑ ekspresji tzw. białek „tight junction” (połączeń ścisłych) – OCLN i ZO-1 w jelicie ↓ ekspresji białka TLR4 i MyD88 ↓ fosforylacji IKKβ (IKK2) ↓ LBP i CD14 mRNA w jelicie	[17]
Zhang i wsp.	2011	Mięśnie szkieletowe pochodzące od samców myszy KKay na HFD z DM: Grupa kontrolna – sól fizjologiczna (250 mg/kg mc/d), 4 tygodnie (n=8) Grupa z BBR (250 mg/kg mc/d), 4 tygodnie (n=8)	↑ ekspresji genu GLUT-4, MAPK8, MAPK14, PPARα, UCP2 i HNF-4α ↓ ekspresji genu PPARγ, CCAAT/CEBP, PGC i rezystyny	[18]
Gomes i wsp.	2012	Mysi mioblast szkieletowy C2C12 BBR (różne parametry = różne dawki = różny czas ekspozycji na BBR)	↑ aktywności SDH, COX, ATPazy i syntazy cytrynianowej ↑ włókien mięśniowych typu IIA (glikolityczno-tlenowych) nieznaczące ↓ włókien mięśniowych typu IIB (glikolitycznych) ↑ wskaźnika NAD ⁺ /NADH	[19]

Autor	Rok	Rodzaj badanego materiału	Efekt BBR (p<0,05)	Piśmiennictwo
Mi i wsp.	2019	Podwzgórze/przysadka/mięśnie szkieletowe pochodzące od samców szczura Sprague-Dawley: Zdrowe szczury na normalnej diecie, 4 tygodnie (n=9) Szczury z DM indukowaną STZ na HFD (0,5% karboksymetylocelulozy, 50 mg/kg mc/d), 4 tygodnie (n=12) Szczury z DM indukowaną STZ na HFD (BBR, 200 mg/kg mc/d), 4 tygodnie (n=12) Szczury z DM indukowaną STZ na HFD (MET, 200 mg/kg mc/d), 4 tygodnie (n=12)	↓ poziomu oreksyny-A, OX2R i CRH w podwzgórzu ↓ poziomu ACTH w przysadce mózgowej ↑ ekspresji GLUT4 mRNA w mięśniach szkieletowych	[20]
Chen et al.	2010	Adipocyty 3T3-L1 i miocyty L6 pochodzące od myszy db/db BBR (różne parametry = różne dawki = różny czas ekspozycji na BBR)	↑ zdolności wychwyty glukozy przez adipocyty 3T3-L1 i miocyty L6 ↓ aktywności PTP1B w adipocytach 3T3-L1 ↑ fosforylacji InsR, IRS1 i PKB w adipocytach 3T3-L1	[21]
Yang et al.	2012	Preadipocyty pochodzące z tkanki tłuszczowej sieciowej (komponenta trzewnej tkanki tłuszczowej) pacjentów z MS (n=9) BBR (0, 0.1, 1, 10 μM)	↓ różnicowania preadipocytów ↓ ekspresji PPARγ2, lipazy lipoproteinowej, C/EBPα, adiponektyny i leptyny mRNA ↓ sekrecji leptyny i adiponektyny podczas różnicowania preadipocytów	[22]
Chang et al.	2013	Komórki kardiomiocytów H9c2 pochodzące od szczurów z i bez IR BBR (5–20 μM); 24 h	↑ podstawowego i stymulowanego insuliną zużycia glukozy w komórkach H9c2 z IR aktywacja AMPK ↑ wskaźnika p-AMPK/AMPK	[23]

ACTH – hormon adrenokortykotropowy/kortykotropina (adrenocorticotrophic hormone, corticotropin), **AICAR** – 5-aminoimidazolo-4-karboxamid 1-β-D-rybofuranosyd (5-aminoimidazole-4-carboxamide 1-β-D-ribofuranoside), **AMP** – adenozy-5'-monofosforan (adenosine monophosphate), **AMPK** – kinaza aktywowana 5'AMP (5AMP-activated protein kinase), **ATP** – adenozy-5'-trifosforan (adenosine triphosphate), **BBR** – berberyna (berberine), **cAMP** – cykliczny adenozy-3',5'-monofosforan (3',5'-cyclic adenosine monophosphate), **CCAAT/CEBP** – białko wiążące się z sekwencją CCAAT (CCAAT enhancer binding protein), **CD** – antygen różnicowania komórkowego, kompleks różnicowania (cluster of differentiation), **ChREBP** – białko wiążące sekwencję odpowiedzi na węglowodany (carbohydrate-responsive element-binding protein), **COX** – oksydaza cytochromu C (cytochrome C oxidase), **CREB** – białko wiążące element odpowiedzi na cAMP (cAMP response element-binding protein), **CRH** – hormon uwalniający kortykotropinę, kortykoliberyna, (corticotropin-releasing hormone, corticoliberin), **DM** – cukrzyca (diabetes mellitus), **DPP-4** – dipeptydylopeptyza 4 (dipeptidyl peptidase 4), **FAS** – syntaza kwasów tłuszczowych (fatty acid synthase), **FOXO1** – czynnik transkrypcyjny uczestniczący w regulacji glukoneogenezy i glikogenolizy oraz adipogenezy (forkhead box protein O1), **GLP-1** – glukagonopodobny peptyd 1 (glucagon-like peptide-1), **GLUT** – transporter glukozy (glucose transporter), **G6P** – glukozo-6-fosforan (glucose-6-phosphate), **HFD** – dieta wysokotłuszczowa (high fat diet), **HNF-4α** – wątrobowy czynnik jądrowy 4α (hepatic nuclear factor 4α), **IKKβ (IKK2)** – kinaza IκB (IκB kinase β), **IL** – interleukina (interleukin), **InsR** – receptor insuliny (insulin receptor), **IR** – insulinooporność (insulin resistance), **IRS** – substrat receptora insuliny (insulin receptor substrate), **LBP** – białko wiążące lipopolisacharyd (lipopolysaccharide binding protein), **LKB1** – kinaza wątrobową B1 (liver kinase B1), **MAPK** – kinaza białkowa aktywowana mitogenami (mitogen-activated protein kinase), **MET** – metformina (metformin), **MIF** – czynnik hamujący migrację makrofagów (macrophage migration inhibitory factor), **mRNA** – matrycowy RNA, rodzaj kwasu rybonukleinowego (messenger RNA), **MS** – zespół metaboliczny (metabolic syndrome), **MyD88** – gen 88 pierwotnej odpowiedzi różnicowania szpiku (myeloid differentiation primary response gene 88), **NADH** – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy, forma zredukowana (nicotinamide adenine dinucleotide), **NAD⁺** – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy, forma utleniona, **NCD** – zwyczajowa dieta (normal chow diet), **OCN** – okcludyna (occludin), **OX2R** – receptor oreksyny typu 2 (orexin receptor type 2), **p-AMPK** – fosforylowana AMPK (phosphorylated AMPK), **PC3** – konwertaza prohormonu 3 (prohormone convertase 3), **PEPCK** – karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa (phosphoenolpyruvate carboxykinase), **PGC1α** – koaktywator PPAR1α (PPARγ coactivator 1α), **PKA** – kinaza białkowa A (protein kinase A), **PKB** – kinaza białkowa B (protein kinase B), **PPAR** – receptory aktywowane przez proliferatory peroksisomów (peroxisome proliferator-activated receptor), **p-TORC2** – fosforylowany współczynnik transkrypcji regulowany przez CREB (phosphorylated CREB regulated transcription coactivator 2), **PTP-1B** – białkowa fosfataza tyrozynowa (protein tyrosine phosphatase), **SDH** – dehydrogenaza bursztynianowa (succinate dehydrogenase), **SIRT** – sirtuiny (sirtuins), **SREBP** – białko wiążące sterolowy element regulatorowy (sterol regulatory element-binding protein), **STZ** – streptozotocyna (streptozotocin), **TG** – triglicerydy (triglycerides), **TLR4** – receptor Toll-podobny typu 4 (Toll-like receptor-4), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor), **UCP2** – rozprzegacz protonów (uncoupling protein 2), **ZO-1** – białko połączeń ścisłych (zonula occludens-1, tight junction protein-1).

Kinaza aktywowana 5'AMP (5'AMP-activated protein kinase, AMPK) jest bardzo oszczędnym czujnikiem stanu energii komórkowej, który występuje u prawie wszystkich eukariontów. Po aktywacji AMPK promuje procesy kataboliczne (glikoliza, utlenianie kwasów tłuszczowych itp.), jednocześnie wyłączając szlak anaboliczny (synteza glikogenu, cholesterolu i białka itp.). Ekstrakt z korzenia *B. mycophylla* ma działanie hipoglikemiczne i stymuluje wychwyt glukozy w komórkach HepG2 z i bez IR przez stymulację białka AMPK. W związku z tym uważa się, że aktywacja AMPK odpowiada za mechanizm działania BBR [11]. Ponadto BBR i MET promują metabolizm glukozy przez stymulowanie glikolizy – prawdopodobnie w wyniku hamowania mitochondrialnego kompleksu I łańcucha oddechowego w komórkach wątrobowych i mięśniowych, niezależnie od aktywacji AMPK [12].

Przez hamowanie deacetylazy sirtuiny BBR promuje wychwyt glukozy i hamuje glukoneogenezę oraz prowadzi do dysfunkcji mitochondriów i kumulacji adenosyno-5'-monofosforanu (adenosine monophosphate, AMP) w hepatocytach myszy. Regulacja szlaków związanych z mitochondriami może być nowym podejściem do opracowywania leków przeciwcukrzycowych [24].

Badania sugerują, iż BBR może zmniejszać IR, częściowo także przez modulowanie mikrobioty jelitowej wraz z hamowaniem sygnalizacji lipopolisacharyd (lipopolysaccharides, LPS) Toll-podobny receptor typu 4/czynnik martwicy nowotworu α w wątrobie [14]. Zhong i wsp. wykazali, że BBR zmniejsza hiperglikemię przez hamowanie wątrobowego szlaku glukagonu u myszy z T2D [15]. Przypuszcza się, że hipoglikemiczne działanie BBR jest związane z poprawą funkcjonowania hormonów jelitowych oraz zmniejszeniem mechanicznych uszkodzeń błony śluzowej jelit i bariery immunologicznej [17]. BBR wpływa hamująco na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza i zwiększa ekspresję białek – transporterów glukozy (glucose transporter 4, GLUT-4) w mięśniach szkieletowych samców szczura Sprague-Dawley. Może to być jednym z mechanizmów działania BBR w celu poprawy insulinowrażliwości oraz regulacji metabolizmu glukozy i lipidów w T2D [20].

Na podstawie badań Chen i wsp. dowiedli, że BBR naśladuje działanie insuliny przez wzrost zdolności do pobierania glukozy przez adipocyty 3T3-L1 i miocyty L6 w sposób niezależny od insuliny, hamując aktywność fosfatazy białkowo-tyrozynowej 1B, a zwiększając fosforylację InsR, substratu receptora insuliny i kinazy białkowej B w adipocytach 3T3-L1 [21].

Wyniki badania Chang i wsp. sugerują, że BBR poprawia insulinowrażliwość w komórkach kardiomiocytów częściowo przez stymulację aktywności AMPK [23].

Badania *in vivo* na zwierzętach

Ekstrakty z gatunków *Berberis* i ich składniki, zwłaszcza alkaloidy, zostały przebadane pod kątem potencjalnego wpływu na gospodarkę węglowodanową na modelach zwierzęcych *in vivo*. Wyniki wybranych badań przedstawiono w tabeli 2.

Wykazano korzystny wpływ BBR na homeostazę glukozy i markery IR u samców szczurów Wistar z cukrzycą indukowaną streptozotocyną (streptozotocin, STZ) [25]. BBR znacznie poprawia funkcję mitochondriów w zwierzęcych i komórkowych modelach IR oraz T2D. Dane te wskazują także na rolę sirtuiny-1 i biogenezy mitochondriów w profilaktycznym działaniu BBR na IR indukowaną dietą [19]. Ponadto BBR moderuje metabolizm glukozy i lipidów poprzez mechanizm wielościeżkowy, który obejmuje szlaki, takie jak: AMPK-p38 MAPK (kinaza białkowa aktywowana mitogenami, mitogen-activated protein kinase)–GLUT-4, N-końcowe kinazy c-Jun/kinazy aktywowane stresem oraz receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów α [18]. Mechanizmy odpowiedzialne za wyniki leczenia BBR mogą być związane z hamowaniem glukoneogenezy poprzez szlak sygnałowy kinazy wątrobowej B1 – współczynnika transkrypcji regulowanego przez CREB (CREB regulated transcription coactivator, TOCR2) [10]. Dowody z badań *in vivo* i *in vitro* wskazują, że BBR tłumi aktywność disacharydaz i ekspresję mRNA kompleksu sacharaza-izomaltaza z korzystnymi wynikami metabolicznymi w stanach cukrzycowych. Działanie hamujące, przynajmniej częściowo, obejmuje szlak zależny od kinazy białkowej A [16]. Wykazano, że zastosowanie stałych nanocząsteczek lipidowych w celu zwiększenia absorpcji i biodostępności BBR, a osłabienia potencjalnych działań niepożądanych, wzmacnia również jej działanie przeciwcukrzycowe [26]. Równie korzystne wydaje się połączenie BBR z oligomerycznymi proantocyjanidynami, które należą do związków o silnych właściwościach przeciwutleniających. Kombinacja taka znacznie poprawia wchłanianie jelitowe i skuteczność hipoglikemicznej BBR [13]. Badacze dowiedli również, że BBR chroni przed kwasicią mleczanową związaną z leczeniem MET u szczurów z cukrzycą indukowaną STZ. Zaobserwowano również poprawę insulinowrażliwości i enzymów wątrobowych [27].

Badania *in vivo* ludzi

Istnieje niewiele badań oceniających zastosowanie BBR wśród ludzi. Badania pilotażowe, przedkliniczne i kliniczne, sugerują korzystne działanie wyciągów *Berberis* i izolowanych związków na T2D i inne choroby metaboliczne, co przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 2. Wyniki wybranych badań *in vivo* przedstawiające potencjalne działanie berberyny przeciwko cukrzycy i innym chorobom metabolicznym

Autor	Rok	Badana grupa	Dawka substancji oraz liczba zwierząt	Czas leczenia	Efekt (p<0,05)	Piśmiennictwo
Yu i wsp.	2010	Zdrowe samce szczura Sprague–Dawley	Grupa kontrolna – placebo BBR 60 mg/kg mc/d BBR 120 mg/kg mc/d	5 tygodni	↓ stężenia glukozy na czczo ↓ pobierania pokarmu ↑ wydzielania GLP-1 indukowanego obciążeniem glukozą ↑ ekspresję mRNA proglukagonu w jelicie krętym w sposób zależny od dawki ↑ proliferacji komórek L w jelicie	[3]
Chen i wsp.	2011	Samce szczura Wistar	Szczury z DM indukowaną STZ; BBR 100 mg mc/kg/d chlorek berberyny rozp. w wodzie zaw. 0,5% karboksymetylocelulozy (n=7) Szczury z DM wywołaną STZ; 0,5% karboksymetylocelulozy (n=8) Grupa kontrolna – zdrowe szczury: 0,5% karboksymetylocelulozy (n=10)	7 tygodni	↓ stężenia glukozy na czczo i w OGTT ↓ CRP Hamowanie aktywności DPP-4 i PTP-1B przez BBR	[25]
Gomes i wsp.	2012	Samce szczura Sprague Dawley	Standardowa dieta, 12 tygodni HFD, 12 tygodni HFD + BBR (100 mg/kg mc/d), 4 tygodnie	4 tygodnie	↓ masy ciała ogółem, FFM i FM ↓ stężenia insuliny na czczo ↓ stężenia leptyny ↑ stężenia adiponektyny ↓ wskaźnika leptyna/adiponektyna	[19]
Zhang i wsp.	2011	Otyle samce myszy KKay z DM na HFD	Grupa kontrolna – sól fizjologiczna: 250 mg/kg mc/d (n=8) BBR: 250 mg/kg mc/d (n=8)	4 tygodnie	↓ stężenia glukozy i insuliny na czczo ↓ stężenia glukozy w OGTT ↓ HOMA-IR	[18]
Jiang i wsp.	2015	Samce szczura Wistar	Grupa kontrolna – zdrowe szczury (n=8) Szczury z DM indukowaną STZ (n=8) Szczury z DM indukowaną STZ + BBR (156 mg/kg mc/d), 12 tygodni (n=8) Szczury z DM indukowaną STZ + MET (184 mg/kg mc/d), 12 tygodni (n=8) Szczury z DM indukowaną STZ + AICAR (0.5 mg/kg mc/d), 12 tygodni (n=8)	12 tygodni	↓ stężenia glukozy w OGTT ↓ stężenia insuliny na czczo ↓ HOMA-IR	[10]
Liu i wsp.	2010	Samce szczura Sprague Dawley	Szczury z DM indukowaną STZ – placebo, 5 tygodni (n=6) Szczury z DM indukowaną STZ + BBR (100 mg/kg mc/d), 5 tygodni (n=6) Szczury z DM indukowaną STZ + BBR (200 mg/kg mc/d), 5 tygodni Szczury z DM indukowaną STZ + Akarboza (40 mg/kg mc/2x/d), 5 tygodni (n=6) Zdrowe szczury + placebo, 5 tygodni (n=6) Zdrowe szczury + BBR (100 mg/kg mc/d), 5 tygodni (n=6) Zdrowe szczury + BBR (200 mg/kg mc/d), 5 tygodni Zdrowe szczury + Akarboza (40 mg/kg mc/2x/d), 5 tygodni (n=6)	5 tygodni	↓ aktywności disacharydaz w jelicie ↓ ekspresji kompleksu sacharaza-izomaltaza mRNA w jelicie ↓ przyjmowania pokarmu ↓ masy ciała ↓ stężenia glukozy i insuliny na czczo ↓ poposiłkowego stężenia glukozy we krwi po doustnym podaniu sacharozy lub maltozy	[16]

Autor	Rok	Badana grupa	Dawka substancji oraz liczba zwierząt	Czas leczenia	Efekt (p<0,05)	Piśmiennictwo
Xue i wsp.	2013	Samce myszy db/db z DM	Grupa kontrolna: sól fizjologiczna (n=10) BBR: 100 mg/kg mc/d (n=10) BBR-SLNs: 50 mg mc/kg mc/d (n=10) BBR-SLNs :100 mg/kg mc/d (n=10)	4 tygodnie	↓ stężenia glukozy i insuliny na czczo ↓ HOMA-IR ↓ stężenia glukozy w IPGTT ↓ stężenia insuliny w IPITT	[26]
Zhang i wsp.	2018	Samce myszy db/db z DM	Grupa kontrolna: 0,9% soli fizjologicznej (n=10) BBR: 200 mg/kg mc/d rozp. w 0,5% r-r karboksymetylocelulozy sodowej (n=10) BBR: 200 mg/kg mc/d + OPCs: 60 mg/kg mc/d (n=10) MET: 150 mg/kg mc/d (n=10)	4 tygodnie	↓ stężenia glukozy na czczo ↓ stężenia glukozy w OGTT ↓ stężenia insuliny w IPITT	[13]
Almani et al.	2017	Samce szczura Wistar	Grupa kontrolna- zdrowe szczury: 0,9% soli fizjologicznej (n=10) Szczury z DM indukowaną STZ (n=15) Szczury z DM – MET: 100 mg/kg mc/2x/d (n=15) Szczury z DM- MET: 100 mg/kg/2x/d + BBR: 50 mg/kg mc/2x/d (n=15) Szczury z DM- MET: 100 mg/kg/2x/d + BBR: 100 mg/kg mc/2x/d (n=15)	28 dni	↓ stężenia glukozy i insuliny na czczo ↓ HbA1c ↓ HOMA-IR	[27]

AICAR – 5-aminoimidazolo-4-karboxyamid 1-β-D-rybofuranosyd (5-aminoimidazole-4-carboxamide 1-β-D-ribofuranoside), **BBR** – berberyna (berberine), **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein), **DM** – cukrzyca (diabetes mellitus), **DPP-4** – dipeptydylopeptyza 4 (dipeptidyl peptidase 4), **HbA1c** – hemoglobina glikowana A1c (glycated hemoglobin, hemoglobin A1c), **FFM** – beztłuszczowa masa ciała (free fat mass), **FM** – masa tkanki tłuszczowej (fat mass), **HFD** – dieta wysokotłuszczowa (high fat diet), **IPGTT** – dootrzewnowy test tolerancji glukozy (intraperitoneal glucose tolerance test), **IPITT** – dootrzewnowy test tolerancji insuliny (intraperitoneal insulin tolerance test), **MET** – metformina (metformin), **mRNA** – matrycowy RNA, rodzaj kwasu rybonukleinowego (messenger RNA), **OGTT** – doustny test obciążenia glukozą (oral glucose tolerance test), **OPCs** – oligomeryczne proantocyjanidyny (oligomeric proanthocyanidins), **PTP-1B** – białkowa fosfataza tyrozynowa (protein tyrosine phosphatase), **SLNs** – stałe nanocząsteczki lipidowe (solid lipid nanoparticles), **STZ** – streptozotocyna (streptozotocin)

Tabela 3. Wyniki wybranych badań klinicznych przedstawiające potencjalne działanie berberyny przeciwko cukrzycy i innym chorobom metabolicznym

Autor	Rok	Badana grupa	Liczba pacjentów oraz dawka substancji	Czas leczenia	Efekt (p<0,05)	Piśmiennictwo
Yang i wsp.	2012	Pacjenci z MS	BBR; 0,3 g 3x/d (n=37)	3 miesiące	↓ BMI ↓ obwodu talii ↓ TG ↓ stężenia glukozy i insuliny na czczo ↓ HOMA-IR ↓ HbA1c ↓ leptyny ↓ wskaźnika leptyna/adiponektyna	[22]
Perez-Rubio i wsp.	2013	Pacjenci z MS	BBR 0,5 g 3x/d (n=12) placebo (n=12)	3 miesiące	↓ BMI ↓ obwodu talii ↓ stężenia glukozy na czczo ↓ AUC glukozy ↓ AUC insuliny ↓ insulinogenic index ↑ wskaźnika Matsudy	[28]
Chen i wsp.	2016	Pacjenci z T2D	BBR: 0,3 g/3x/d (n=30)	8 tygodni	↓ BMI ↓ stężenia glukozy i insuliny na czczo ↓ HbA1c ↓ ekspresji TNF-α, CRP i LPS, ↑ <i>Bifidobacterium</i> ogółem, <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. adolescentis</i> w kale	[29]

Autor	Rok	Badana grupa	Liczba pacjentów oraz dawka substancji	Czas leczenia	Efekt (p<0,05)	Piśmiennictwo
Memon i wsp.	2018	Pacjenci z T2D	BBR; 0,5 g 3x/d (n=100) MET; 0,5 g 3x/d (n=100)	3 miesiące	↓ masy ciała ↓ stężenia glukozy i insuliny na czczo ↓ HbA1c ↓ HOMA-IR ↓ stężenia metylogliksalu	[30]
Sheng i Xie	2010	Pacjenci z T2D	BBR: 0,5 g 3x/d + MET: 0,5 g 3x/d + glipizyd: 5 mg 2x/d (n=30) MET: 0,5 g 3x/d + glipizyd: 5 mg 2x/d (n=30)	3 miesiące	↓ stężenia glukozy na czczo ↓ HOMA-IR ↓ TNF-α ↓ IL-6 ↓ CRP	[31]
Zhang i wsp.	2010	Pacjenci z T2D	BBR: 0,5 g/2x/d (n=50) MET: 0,75 g/2x/d (n=26) Rozyglitazon: 4 mg/d (n=21)	2 miesiące	↓ stężenia glukozy i insuliny na czczo ↓ HbA1c	[4]
		Pacjenci z T2D/ IFG i WZWB/WZWC	BBR: 1g/d (n=35)		↓ stężenia glukozy na czczo	
Cao i Su	2019	Pacjenci z MS	BBR 4 tabl. 3x/d (n=40) Tradycyjna farmakoterapia MS (n=40)	1 miesiąc	↓ stężenia glukozy na czczo ↓ popołytkowego stężenia glukozy ↓ HOMA-IR ↓ hs-CRP ↓ IL-6 ↓ TNF-α	[32]
Shidfar i wsp.	2012	Pacjenci z T2D	Ekstrakt z owoców <i>Berberis vulgaris</i> (BBR); 3 g – 0,5 g 3x/d (n=21) Placebo – laktoza (n=21)	3 miesiące	↓ stężenia glukozy i insuliny na czczo ↓ HOMA-IR	[33]
Di Pierro i wsp.	2012	Pacjenci z T2D	Berberol® (<i>Berberis aristata</i> , berberys indyjski – 0,5 g BBR oraz <i>Sylibum marianum</i> , sylimaryna – 105 mg) 2x/d (n=22)	6 miesięcy	↓ HbA1c ↓ stężenia insuliny na czczo ↓ HOMA-IR	[34]
Derosa i wsp.	2013	Pacjenci z nadwagą i dyslipidemią o niskim ryzyku sercowo-naczyniowym	Berberol® 2x/d Placebo	3 miesiące	↓ stężenia insuliny na czczo ↓ HOMA-IR ↓ stężenia rezystyny i RBP-4 ↑ stężenia adiponektyny	[35]
Di Pierro i wsp.	2015	Pacjenci z T2D i hipercholesterolemią nietolerującą statyn	Berberol® 2x/d (n=15) Berberol® + statyna 2x/d (n=15) Berberol® + ezetymib 2x/d (n=15)	12 miesięcy	↓ stężenia glukozy na czczo ↓ HbA1c	[36]
Guarino i wsp.	2017	Pacjenci z MS	Berberol® 2x/d (n=68) Placebo 2x/d (n=68)	52 tygodnie	↓ HOMA-IR ↓ obwodu talii ↓ %TF ↓ %VF ↓ HbA1c	[37]

AUC – pole pod krzywą (area under the curve), **BBR** – berberyna (berberine), **BMI** – wskaźnik masy ciała (body mass index), **CRP** – białko C-reaktywne (C-reactive protein), **HbA1c** – hemoglobina glikowana A1c (glycated hemoglobin, hemoglobin A1c), **hs-CRP** – wysokoczułe CRP (high-sensitivity CRP), **IFG** – nieprawidłowa glikemia na czczo (impaired fasting glucose), **IL** – interleukina (interleukin), **LPS** – lipopolisacharyd (lipopolysaccharides), **MET** – metformina (metformin), **MS** – zespół metaboliczny (metabolic syndrome), **RBP-4** – białko wiążące retinol typu 4 (retinol-binding protein 4), **T2D** – cukrzyca typu 2 (type 2 diabetes), **TF** – całkowita zawartość tłuszczu (total fat), **TG** – triglicerydy (triglycerides), **TNF-α** – czynnik martwicy nowotworu (tumor necrosis factor), **VF** – tłuszcz trzewny (visceral fat), **WZW** – wirusowe zapalenie wątroby (viral hepatitis)

Suplementacja BBR może poprawiać wrażliwość na insulinę przez hamowanie magazynowania tłuszczu i modyfikację profilu adipocytokiny w ludzkich preadipocytach u pacjentów z zespołem metabolicznym (metabolic syndrome, MS) [22]. Podawanie BBR, w porównaniu z placebo, prowadziło do remisji zespołu metabolicznego oraz

wzrostu wrażliwości na insulinę w wyniku zmniejszenia: obwodu talii, skurczowego ciśnienia krwi, triglicerydów i całkowitego wydzielania insuliny [28]. Nowe dane naukowe wskazują na istotny udział mikrobioty jelitowej w rozwoju T2D. Tezę tę potwierdzają Chen i wsp., którzy wykazali poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej i

lipidowej w wyniku modulacji *Bifidobacterium*, TNF- α i LPS po zastosowaniu 8-tygodniowej suplementacji BBR u pacjentów z T2D [29]. W porównaniu z MET, BBR skuteczniej obniżała poziom metyloglikosalu, będącego zaawansowanym produktem glikacji, w surowicy i IR przez lepszą kontrolę glikemii u nowo zdiagnozowanych pacjentów z T2D [30]. Badanie Sheng i Xie wykazało znaczące korzyści zdrowotne z dołączenia suplementacji BBR do tradycyjnej farmakoterapii T2D obejmującej MET i glipizyd. U pacjentów zaobserwowano redukcję: stężenia glukozy na czczo, insulinooporności, TNF- α , interleukiny-6 oraz białka C-reaktywnego [31]. Natomiast Zhang i wsp. dowiedli, że skuteczność BBR w obniżaniu m.in. stężenia glukozy na czczo oraz poziomu hemoglobiny glikowanej była podobna do skuteczności MET i rozyglitazonu w T2D. Zaobserwowano również poprawę parametrów metabolicznych u pacjentów z T2D, nieprawidłową glikemią na czczo oraz wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C [4]. Natomiast w innym badaniu porównującym suplementację BBR z tradycyjną farmakoterapią MS stwierdzono, że BBR skuteczniej reguluje poziom glukozy i lipidów we krwi, poprawia IR oraz zmniejsza poziom odpowiedzi zapalnych w organizmie u pacjentów z MS [32]. Trzymiesięczna codzienna podaż 3 g wyciągu z owoców *B. vulgaris* może korzystnie wpływać na parametry gospodarki lipidowej, węglowodanowej oraz całkowitą pojemność antyoksydacyjną u pacjentów z T2D [33]. Natomiast sześciomiesięczna suplementacja preparatem Berberol®, zawierającym ekstrakt z *B. aristata* oraz *S. marianum*, miała pozytywny wpływ na parametry glikemiczne i lipidowe u osób chorujących na T2D [34]. Skuteczność tego preparatu nutraceutycznego w poprawie parametrów metabolicznych, w tym m.in. IR, zbadano kilkakrotnie [35, 36, 37].

Metaanaliza i przegląd systemowy dziewięciu randomizowanych badań kontrolnych wykazała obiecującą rolę BBR u pacjentek z zespołem policystycznych jajników z insulinoopornością. Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy między BBR a MET w łagodzeniu IR, poprawie metabolizmu węglowodanów i lipidów oraz zaburzeniach układu rozrodczego. MET w połączeniu z BBR nie wykazała lepszych wyników niż sama MET. Konieczne są dalsze bardziej szczegółowe badania w celu potwierdzenia działania i bezpieczeństwa BBR w przebiegu zespołu policystycznych jajników z insulinoopornością [38].

Podsumowanie

Na podstawie wyników licznych badań *in vitro* i *in vivo* wydaje się, że BBR może potencjalnie doskonale uzupełniać leczenie niefarmakologiczne IR czy T2D. Jednak dotychczasowe

badania prowadzono głównie *in vitro* lub na modelu zwierzęcym, a ich stopień wiarygodności jest niski. Wobec tego potrzebne są dobrze zaprojektowane, wieloosrodkowe randomizowane badania kliniczne, w celu oceny wpływu BBR na gospodarkę węglowodanową, ustalenia dawki terapeutycznej oraz potencjalnych działań niepożądanych.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

Piśmiennictwo

- [1] Rad S.Z., Rameshrad M., Hosseinzadeh H.: Toxicology effects of *Berberis vulgaris* (barberry) and its active constituent, berberine: A review. Iran J. Basic. Med. Sci., 2017; 20: 516-529
- [2] Wojciechowska I.: Berberys pospolity – roślina ozdobna i lecznicza. Kosmos. Problemy Nauk Biol., 2017; 66: 487-490
- [3] Yu Y., Liu L., Wang X., Liu X., Xie L., Wang G.: Modulation of glucagon-like peptide-1 release by berberine: *in vivo* and *in vitro* studies. Biochem. Pharmacol., 2010; 79: 1000-1006
- [4] Zhang H., Wei J., Xue R., Wu J.D., Zhao W., Wang Z.Z., Wang S.K., Zhou Z.X., Song D.Q., Wang Y.M. i wsp.: Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. Metabolism, 2010; 59: 285-292
- [5] Xing L.J., Zhang L., Liu T., Hua Y.Q., Zheng P.Y., Ji G.: Berberine reducing insulin resistance by up-regulating IRS-2 mRNA expression in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) rat liver. Eur. J. Pharmacol., 2011; 668: 467-471
- [6] Xia X., Yan J., Shen Y., Tang K., Yin J., Zhang Y., Yang D., Liang H., Ye J., Weng J.: Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis. PLoS One, 2011; 6: e16556
- [7] Abd El-Wahab A.E., Ghareeb D.A., Sarhan E.E., Abu-Serie M.M., El Demellawy M.A.: *In vitro* biological assessment of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine: Antioxidants, anti-acetylcholinesterase, anti-diabetic and anticancer effects. BMC Complement. Altern. Med., 2013; 13: 218
- [8] Boudjelthia K., Hammadi K., Kouidri M., Djebli N.: Evaluation of antidiabetic activity of two plants *Berberis vulgaris* and *Zygophyllum geslini*. J. Phys. Chem. Biophys., 2017; 7: 236
- [9] Chakrabarti R., Bhavtaran S., Narendra P., Varghese N., Vanchhawng L., Shihabudeen M.S., Thirumurgan K.: Dipeptidyl peptidase-IV inhibitory activity of *Berberis aristata*. J. Nat. Prod., 2011; 4: 158-163
- [10] Jiang S.J., Dong H., Li J.B., Xu L.J., Zou X., Wang K.F., Lu F.E., Yi P.: Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. World J. Gastroenterol., 2015; 21: 7777-7785

- [11] Furriancan M.C., Alvear M., Zambrano T., Fajardo V., Salazar L.A.: Hypoglycemic effect of *Berberis microphylla* G Forst root extract. Trop. J. Pharm. Res., 2017; 16: 2179-2184
- [12] Xu M., Xiao Y., Yin J., Hou W., Yu X., Shen L., Liu F., Wei L., Jia W.: Berberine promotes glucose consumption independently of AMP-activated protein kinase activation. PLoS One, 2014; 9: e103702
- [13] Zhang H., Wang X., Wang T., Chen K., Wang H., Jia Q., Li Y.: Enhancement of berberine hypoglycemic activity by oligomeric proanthocyanidins. Molecules, 2018; 23: 3318
- [14] Liu D., Zhang Y., Liu Y., Hou L., Li S., Tian H., Zhao T.: Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2018; 126: 513-520
- [15] Zhong Y., Jin J., Liu P., Song Y., Zhang H., Sheng L., Zhou H., Jiang B.: Berberine attenuates hyperglycemia by inhibiting the hepatic glucagon pathway in diabetic mice. Oxid. Med. Cell. Longev., 2020; 2020: 6210526
- [16] Liu L., Yu Y.L., Yang J.S., Li Y., Liu Y.W., Liang Y., Liu X.D., Xie L., Wang G.J.: Berberine suppresses intestinal disaccharidases with beneficial metabolic effects in diabetic states, evidences from in vivo and in vitro study. Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 2010; 381: 371-381
- [17] Gong J., Hu M., Huang Z., Fang K., Wang D., Chen Q., Li J., Yang D., Zou X., Xu L. i wsp.: Berberine attenuates intestinal mucosal barrier dysfunction in type 2 diabetic rats. Front Pharmacol., 2017; 8: 42
- [18] Zhang Q., Xiao X., Feng K., Wang T., Li W., Yuan T., Sun X., Sun Q., Xiang H., Wang H.: Berberine moderates glucose and lipid metabolism through multipathway mechanism. Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2011; 2011: 924851
- [19] Gomes A.P., Duarte F.V., Nunes P., Hubbard B.P., Teodoro J.S., Varela A.T., Jones J.G., Sinclair D.A., Palmeira C.M., Rolo A.P.: Berberine protects against high fat diet-induced dysfunction in muscle mitochondria by inducing SIRT1-dependent mitochondrial biogenesis. Biochem. Biophys. Acta, 2012; 1822: 185-195
- [20] Mi J., He W., Lv J., Zhuang K., Huang H., Quan S.: Effect of berberine on the HPA-axis pathway and skeletal muscle GLUT4 in type 2 diabetes mellitus rats. Diabetes Metab. Syndr. Obes., 2019; 12: 1717-1725
- [21] Chen C., Zhang Y., Huang C.: Berberine inhibits PTP1B activity and mimics insulin action. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2010; 397: 543-547
- [22] Yang J., Yin J., Gao H., Xu L., Wang Y., Xu L., Li M.: Berberine improves insulin sensitivity by inhibiting fat store and adjusting adipokines profile in human preadipocytes and metabolic syndrome patients. Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2012; 2012: 363845
- [23] Chang W., Zhang M., Li J., Meng Z., Wei S., Du H., Chen L., Hatch G.M.: Berberine improves insulin resistance in cardiomyocytes via activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase. Metabolism, 2013; 62: 1159-1167
- [24] Zhang B., Pan Y., Xu L., Tang D., Dorfman R.G., Zhou Q., Yin Y., Li Y., Zhou L., Zhao S. i wsp.: Berberine promotes glucose uptake and inhibits gluconeogenesis by inhibiting deacetylase SIRT3. Endocrine, 2018; 62: 576-587
- [25] Chen Y., Wang Y., Zhang J., Sun C., Lopez A.: Berberine improves glucose homeostasis in streptozotocin-induced diabetic rats in association with multiple factors of insulin resistance. ISRN Endocrinol., 2011; 2011: 519371
- [26] Xue M., Yang M.X., Zhang W., Li X.M., Gao D.H., Ou Z.M., Li Z.P., Liu S.H., Li X.J., Yang S.Y.: Characterization, pharmacokinetics, and hypoglycemic effect of berberine loaded solid lipid nanoparticles. Int. J. Nanomedicine, 2013; 8: 4677-4687
- [27] Almani S.A., Memon I.A., Shaikh T.Z., Khoharo H.K., Ujjan I.: Berberine protects against metformin-associated lactic acidosis in induced diabetes mellitus. Iran J. Basic Med. Sci., 2017; 20: 511-515
- [28] Pérez-Rubio K.G., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Robles-Cervantes J.A., Espinel-Bermúdez M.C.: Effect of berberine administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. Metab. Syndr. Relat. Disord., 2013; 11: 366-369
- [29] Chen L., Lu W., Li Y.: Berberine ameliorates type 2 diabetes via modulation of *Bifidobacterium species*, tumor necrosis factor- α , and lipopolysaccharide. Int. J. Clin. Exp. Med., 2016; 9: 9365-9372
- [30] Memon M.A., Khan R.N., Riaz S., Ain Q.U., Ahmed M., Kumar N.: Methylglyoxal and insulin resistance in berberine-treated type 2 diabetic patients. J. Res. Med. Sci., 2018; 23: 110
- [31] Sheng Z.X., Xie D.H.: Therapeutic effect of berberine on the levels of inflammatory factors in type 2 diabetic patients. New Med., 2010; 4: 177-180
- [32] Cao C., Su M.: Effects of berberine on glucose-lipid metabolism, inflammatory factors and insulin resistance in patients with metabolic syndrome. Exp. Ther. Med., 2019; 17: 3009-3014
- [33] Shidfar F., Ebrahimi S.S., Hosseini S., Heydari I., Shidfar S., Hajhassani G.: The effects of *Berberis vulgaris* fruit extract on serum lipoproteins, apoB, apoA-I, homocysteine, glycemic control and total antioxidant capacity in type 2 diabetic patients. Iran J. Pharm. Res., 2012; 11: 643-652
- [34] Di Pierro F., Villanova N., Agostini F., Marzocchi R., Soverini V., Marchesini G.: Pilot study on the additive effects of berberine and oral type 2 diabetes agents for patients with suboptimal glycemic control. Diabetes Metab. Syndr. Obes., 2012; 5: 213-217
- [35] Derosa G., Bonaventura A., Bianchi L., Romano D., D'Angelo A., Fogari E., Maffioli P.: Effects of *Berberis aristata*/*Silybum marianum* association on metabolic parameters and adipocytokines in overweight dyslipidemic patients. J. Biol. Regul. Homeost. Agents, 2013; 27: 717-728
- [36] Di Pierro F., Bellone I., Rapacioli G., Putignano P.: Clinical role of a fixed combination of standardized *Berberis aristata* and *Silybum marianum* extracts in diabetic and hypercholesterolemic patients intolerant to statins. Diabetes Metab. Syndr. Obes., 2015; 8: 89-96
- [37] Guarino G., Strollo F., Carbone L., Della Corte T., Letizia M., Marino G., Gentile S.: Bioimpedance analysis, metabolic effects and

safety of the association *Berberis aristata*/*Silybum marianum*: A 52-week double-blind, placebo-controlled study in obese patients with type 2 diabetes. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2017; 31: 495-502

- [38] Li M.F., Zhou X.M., Li X.L.: The effect of berberine on polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance (PCOS-IR): A meta-analysis and systematic review. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 2018; 2018: 2532935