Skuteczność berberyny w wybranych chorobach metabolicznych

Efficacy of berberine in certain metabolic disorders

dr n. farm. Wiesława Lewgowd[1], prof. dr hab. n. farm Andrzej Stańczak[2]
[1] em. pracownik Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
[2] Zakład Farmacji Aptecznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ORCID: Wiesława Lewgowd – 0000-0003-0801-8902; Andrzej Stańczak – 0000-0001-8589-6149

DOI: 10.57591/GP.202505.03 E-ISSN 2353-8600; ISSN 1230-4719; nr art. GP.202505.03

Abstract
Berberine is a natural isoquinoline alkaloid with a broad spectrum of pharmacological activities and has been used for centuries in Traditional Chinese Medicine and Ayurveda. Contemporary scientific research has confirmed its antibacterial, antifungal, and anti-inflammatory properties, as well as its hypoglycaemic and cholesterol-lowering effects. Furthermore, berberine improves the lipid profile, supports weight loss, and exhibits hepatoprotective and hypouricemic properties. This review provides an up-to-date summary of berberine's pharmacological profile, findings from animal model experiments, clinical trials, and its use in the management of certain metabolic disorders, including type 2 diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, hyperlipidemia, and gout.
Keywords: berberine, type 2 diabetes, hyperlipidaemia, non-alcoholic fatty liver disease, gout.
Streszczenie
Berberyna to naturalny alkaloid izochinolinowy o szerokim spektrum aktywności farmakologicznej, stosowany od wieków w tradycyjnej medycynie chińskiej i ajurwedzie. Współczesne badania potwierdziły jej właściwości przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwzapalne, a także działanie hipoglikemizujące i obniżające poziom cholesterolu. Ponadto berberyna wpływa na poprawę profilu lipidowego, wspiera redukcję masy ciała, wykazuje działanie hepatoprotekcyjne i hipourykemiczne. Niniejszy przegląd stanowi aktualne podsumowanie przekroju farmakologicznego berberyny, eksperymentów na modelach zwierzęcych, badań klinicznych oraz wykorzystania w terapii niektórych chorób metabolicznych, w tym cukrzycy typu 2, otyłości, niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, hiperlipidemii i dny moczanowej.
Słowa kluczowe: berberyna, cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, dna moczanowa.

Wprowadzenie

Berberyna (BBR, 5,6-dihydro-9,10-dimetoksybenzo[*g*]-1,3-benzodioksolo[5,6-*a*]chinolizynium) jest substancją stałą o barwie żółtej i gorzkim smaku, powszechnie stosowaną w postaci ekstraktów/wywarów lub w formulacjach złożonych w tradycyjnej medycynie chińskiej i ajurwedzie [1]. Jej intensywny kolor sprawił, że była również masowo używana w Indiach do barwienia drewna, wełny i skóry. Natomiast żółta fluorescencja została w późniejszych wiekach wykorzystana do barwienia preparatów histologicznych [2].

BBR jest naturalnym alkaloidem izochinolinowym występującym w liściach, łodygach, kłączach i korzeniach przedstawicieli rodziny *Annonaceae*, *Menispermaceae*, *Papaveraceae*, *Berberidaceae*, *Ranunculaceae* i *Rutaceae*. Jej bogatym źródłem są przede wszystkim korzenie i łodygi roślin z rodziny *Berberidaceae*, w tym *Berberis aristata*, *Berberis petiolaris*, *Berberis vulgaris*, *Berberis liceum*. Obfituje w nią także: *Tinospora cordifolia*, *Argemone mexicana*, *Hydrastis canadensis*, *Coptis chinensis*, *Coptis teeta*, *Mahonia aquifolium* i *Xanthorhiza simplicissima* [3].

BBR jest alkaloidem o szerokiej gamie istotnych cech farmakologicznych. Współczesne badania potwierdziły jej właściwości: przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze, przeciwzapalne, hipotensyjne, hepatoprotekcyjne, antyoksydacyjne, normalizujące glikemię i lipidemię oraz działanie ochronne na układ sercowo-naczyniowy i ośrodkowy układ nerwowy (OUN) [4]. Została przetestowana klinicznie w leczeniu biegunki, jaglicy, cukrzycy typu 2 (T2D), hipercholesterolemii i zastoinowej niewydolności serca. Alkaloid ten był również badany pod kątem profilaktyki choroby wrzodowej żołądka, a także zastosowania w neurologii, kardiologii i onkologii [5].

Profil farmakokinetyczny BBR

Niewątpliwą wadą BBR w czystej postaci, która ogranicza zastosowanie kliniczne, jest niska biodostępność *per os*, wynosząca poniżej 1% podanej dawki. Wynika ona z kilku uwarunkowań, w tym: samoagregacji, która zmniejsza rozpuszczalność BBR w przewodzie pokarmowym i przepuszczalność w jelitach, zjawiska *efflux'u* zależnego od glikoproteiny P (P-gp) eliminującej ją do środowiska zewnątrzkomórkowego oraz metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie [6]. I choć pozajelitowa podaż może zwiększyć poziom tej substancji we krwi, badania kliniczne wykazały, że niesie to ze sobą poważne, niepożądane następstwa, takie jak gwałtowny spadek ciśnienia krwi, a nawet zatrzymanie oddechu. Tak więc droga doustna jest kliniczną alternatywą podawania BBR [7].

Niska biodostępność BBR i słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego wykazane na modelach zwierzęcych pozostaje jednak w sprzeczności z udokumentowaną aktywnością farmakologiczną, co może wskazywać, że BBR pokonuje bariery biologiczne także na innej drodze. Rozwiązanie tej zagadki może tkwić w przekształcaniu BBR do lepiej przyswajalnej dihydroberberyny (dhBBR), której szybkość wchłaniania jest pięciokrotnie większa. Proces ten zachodzi w przewodzie pokarmowym z udziałem reduktaz wytwarzanych przez mikrobiotę jelitową. Uwzględniając jednak fakt, że dhBBR nie jest identyfikowana w osoczu, uważa się, że po pokonaniu nabłonka jelitowego dochodzi do ponownej konwersji formy zredukowanej do BBR w efekcie nieenzymatycznego utlenienia przy udziale wieloaspektowych czynników, takich jak anion ponadtlenkowy i jony metali [8]. Inna z prezentowanych koncepcji zakłada, że BBR działa na drodze wzrostu transkrypcji genów odpowiedzialnych za produkcję mucyny pełniącej w jelicie grubym funkcję ochronną i odżywczą dla mikrobioty jelitowej [9]. Jak udowodniono, zwiększenie poziomu mikroorganizmów zasiedlających jelito grube, w tym szczepu *Akkermansia muciniphila* wspierającego integralność bariery jelitowej, jest odwrotnie proporcjonalne do występowania T2D, zespołu metabolicznego związanego z otyłością i przewlekłego stanu zapalnego o niewielkim nasileniu [10].

Z krwią BBR jest dystrybuowana do wątroby, nerek, mięśni, płuc, mózgu, serca, trzustki oraz tkanki tłuszczowej, przy czym stężenie BBR i jej metabolitów w tkankach jest wyższe niż w osoczu [11]. Metabolizowana jest w wątrobie przy udziale izoenzymów cytochromu P450 (CYP) przez demetylację oksydacyjną oraz glukuronidację z udziałem UDP-glukuronylotransferazy i wydalana w postaci dziewięciu głównych metabolitów, w tym berberrubiny (główny metabolit), talifendiny, demetylenoberberiny, jatroryzyny, palmatyny. Metabolity BBR wywierają podobne efekty farmakologiczne i są wydalane z moczem, żółcią oraz kałem. Ich całkowita eliminacja z ustroju wynosi 41,2% w ciągu 84 godzin [4,12,13].

Profil bezpieczeństwa i interakcje BBR

Wiedza na temat skuteczności terapeutycznej BBR sięga ponad 3000 lat. Przeprowadzone badania kliniczne potwierdzają jej profil bezpieczeństwa z zerowym wskaźnikiem śmiertelności i brakiem lub niewielkim udziałem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Należą do nich: biegunka, zaparcia, gazy jelitowe i rozstrój żołądka. Na podstawie prowadzonych prac ustalono, że może być bezpiecznie stosowana u ludzi dorosłych do dwóch lat w dawkach dobowych do 1500 mg [14]. Nie odnotowano także

żadnych efektów genotoksycznych, cytotoksycznych ani mutagennych. BBR jest jednak przeciwwskazana w ciąży. Przenika bowiem przez łożysko, prowadząc do uszkodzeń płodu, a u noworodków narażonych na jej działanie do rozwoju żółtaczki jąder podkorowych mózgu (łac. *kernicterus*). Uwzględniając zatem bezpieczeństwo niemowląt i małych dzieci, nie należy jej także stosować podczas karmienia piersią, gdyż przechodzi do mleka matek. Jeśli chodzi o starsze dzieci i młodzież – nie ma wystarczających, wiarygodnych dowodów, aby móc stwierdzić, czy podawanie BBR w tych grupach wiekowych jest bezpieczne [12].

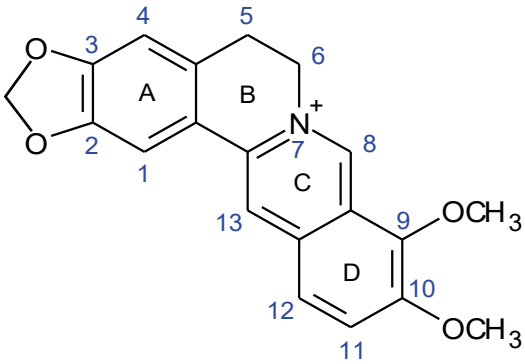
Choć bezpieczeństwo BBR jest stosunkowo wysokie, wchodzi ona w interakcje z różnymi produktami leczniczymi i dlatego należy ją stosować ostrożnie, najlepiej po konsultacji lekarskiej, aby uniknąć działań niepożądanych. Jak wykazano, BBR:

- w połączeniu ze statynami zwiększa ich kardiotoksyczność poprzez hamowanie CYP3A4, kluczowego izoenzymu metabolizmu leków oraz blokowanie kanału potasowego hERG, który odgrywa istotną rolę w repolaryzacji serca [15];
- zastępuje bilirubinę w wiązaniu z albuminą; należy więc w przypadku żółtaczki unikać wszelkich produktów zawierających BBR [16];
- wchodzi w interakcje z antybiotykami makrolidowymi, co potencjalnie może skutkować arytmią [17];
- hamuje aktywność wątrobowych enzymów CYP, prowadząc do pośredniej toksyczności leków podawanych jednocześnie z BBR i na tej drodze metabolizowanych; ta interakcja jest wyjątkowo istotna w przypadku produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym, które mogą zwiększać nadmiernie swoje stężenie w osoczu [18].

W tab. 1 zaprezentowano kilka potwierdzonych klinicznie interakcji BBR z lekami [12].

Profil farmakodynamiczny BBR

Aktywność farmakologiczna BBR jest ściśle powiązana z jej budową chemiczną (ryc. 1). Jest to cząsteczka czteropierścieniowa A, B, C i D, przy czym atomy węgla C2 i C3 pierścienia A tworzą grupę metylenodioksy, odpowiedzialną za większość działań biologicznych, w tym aktywność przeciwnowotworową [19]. Pierścień C zawiera czwartorzędową strukturę amoniową (z N^+ w pierścieniu aromatycznym), która jest niezbędna do aktywności przeciwbakteryjnej [3].



Rycina 1. Struktura chemiczna BBR

W pierścieniu D do atomu węgla C9 i C10 przyłączone są grupy metoksylowe. Pozycja C9 wpływa na działanie neuroprotekcyjne, natomiast pozycje C8-C13 są udokumentowane jako wysoce podatne na modyfikacje strukturalne, prowadzące do uzyskania pochodnych BBR o lepszych właściwościach farmakologicznych i farmakokinetycznych [4,20].

Obecnie badania nad modyfikacją strukturalną BBR koncentrują się głównie na poprawie biodostępności na drodze transformacji powszechnie stosowanych chlorowodorków lub siarczanów BBR w sole kwasów organicznych, w tym kwasu fumarowego i bursztynowego [21]. Ponadto w celu poprawy biodostępności proponowane są strategie wykorzystujące nowoczesne nośniki substancji aktywnych (np. liposomy czy fitosomy), łączenie BBR z substancjami wspomagającymi wchłanianie (np. piperyną) lub jednoczesne podawanie BBR z inhibitorami P-gp [7,22,23]. Badania skupiają się ponadto na modyfikacjach w obrębie pierścieni C i D. Dostępne dowody sugerują bowiem, że alkilacja lub acylacja w pierścieniu D skutkuje wzrostem aktywności hipoglikemicznej, podobnie jak wprowadzenie reszty kwasu cyna-

Tabela 1. Interakcje BBR z lekami

Lek	Interakcja	Skutek
Tetrandryna	hamowanie aktywnego usuwania BBR z wnętrza komórek za pośrednictwem P-gp	potencjalna hipoglikemia
L-DOPA	degeneracja neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej przy długotrwałym podawaniu L-DOPA i BBR	działanie antagonistyczne
Doksorubicyna	uwrażliwienie komórek na przeciwnowotworowe działanie doksorubicyny	efekt synergistyczny
Antybiotyki β-laktamowe	wzrost wrażliwości szczepów MRSA na oksacylinę, cefazolinę i ampicylinę	efekt synergistyczny
Hydroksykamptotecyna	nasilenie działania przeciwnowotworowego poprzez hamowanie topoizomerazy	efekt synergistyczny
Panax ginseng	zmniejszenie stężenia peptydu natriuretycznego typu B, angiotensyny II i noradrenaliny w osoczu	poprawa funkcji serca w przewlekłej niewydolności serca
Cisplatyna	wzrost apoptozy komórek nowotworowych w wyniku utraty potencjału błony mitochondrialnej, uwolnienia cytochromu c i aktywacji kaspaz	wzmocniony efekt cytotoksyczny
Flukonazol	wzrost aktywności wobec opornych na flukonazol szczepów *Candida albicans*	efekt synergistyczny
Cyklosporyna-A	wzrost stężenia cyklosporyny we krwi w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4	wymagana redukcja dawki cyklosporyny-A
Dekstrometorfan	spadek szybkości metabolizmu dekstrometorfanu	nasilone działanie niepożądane dekstrometorfanu
Losartan	spadek szybkości aktywacji leku w wątrobie	osłabione działanie losartanu
Warfaryna **Tiopental**	wzrost poziomów wolnych leków we krwi wskutek wypierania ich z miejsc wiązania białek	nasilona toksyczność

monowego w pozycję 9-O. Udowodniono także, że alkilacja atomów węgla C8 i C13 zwiększa cytotoksyczność, a modyfikacje pozycji N7 i C13 zwiększają aktywność przeciwproliferacyjną BBR [4].

Cukrzyca typu 2

Właściwości hipoglikemizujące BBR wykazano w wielu badaniach *in vitro* i *in vivo* przeprowadzonych na modelach zwierzęcych i podczas badań klinicznych. U pacjentów z T2D znacząco obniżała poziom glukozy we krwi na czczo (FBG), hemoglobiny glikowanej (HbA1c), triglicerydów (TGs) i insuliny, przy czym skuteczność jej była zbliżona do metforminy. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano także, że łagodzi insulinooporność (IR) oraz znacząco zwiększa poziom insuliny po jednej i dwóch godzinach od posiłku, co może oznaczać promowanie wydzielania tego hormonu [24]. Uważa się, że efekt hipoglikemiczny BBR jest wynikiem zależnej od kinazy białkowej C (PKC) regulacji ekspresji receptora insulinowego (InsR) i wpływu na szlak sygnałowy insuliny, co potwierdzono na liniach komórek ludzkich [25,26]. Ponadto normalizowanie glikemii może być rezultatem poprawy metabolizmu glukozy poprzez indukcję glikolizy oraz hamowanie glukoneogenezy wątrobowej [7], chociaż BBR moduluje również wydzielanie i biosyntezę glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), odgrywającego istotną rolę w regulacji poziomu glukozy we krwi [27]. Porównując hipoglikemiczną aktywność BBR z obecnie używanymi lekami, takimi jak metformina, wykazano, że stosowanie jej może być korzystne dla przywrócenia funkcji komórek β trzustki w T2D lub w stanie przedcukrzycowym [24]. I choć mechanizm ten nie został w pełni poznany, uważa się również, że jest ona zaangażowana w ochronę komórek β trzustki i przyczynia się do ich regeneracji [28].

Prowadzone *in vitro* prace na liniach komórkowych szczurzych mioblastów L6, mysich preadipocytach 3T3-L1 pokazują, że BBR powoduje zwiększoną aktywność kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK), a w konsekwencji zwiększoną translokację transporterów glukozy (GLUT4) w komórkach L6 i zmniejszoną akumulacja lipidów w adipocytach. Jest to jeden z dwóch głównych mechanizmów antyglikemicznych. Pierwszy z nich polega na hamowaniu mitochondrialnego kompleksu oddechowego I, co stymuluje aktywność AMPK [29], drugi związany jest ze zwiększoną ekspresją sirtuiny 1 (SIRT1) w tkance tłuszczowej, promującej metabolizm lipidów, biogenezę mitochondriów w adipocytach oraz koordynującej adipogenezę poprzez ukierunkowanie na kluczowe szlaki enzymatyczne, co umożliwia również aktywację szlaku AMPK [30]. Ostatecznym efektem tych procesów jest łagodzenie IR i zwiększenie wrażliwości na endogenną insulinę [7].

Hiperlipidemia

Liczne badania naukowe potwierdzają, że BBR odgrywa kluczową rolę w regulacji zasobów tkanki tłuszczowej i utrzymaniu odpowiedniego poziomu lipidów w organizmie. Jej mechanizm działania różni się od strategii działania statyn, gdyż nie obejmuje hamowania aktywności reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA). BBR obniża przede wszystkim poziom całkowitego cholesterolu (TC) we krwi, promując w wątrobie jego konwersję do wydzielanych z żółcią kwasów żółciowych. Zaangażowanie BBR w proces normowania lipidemii zachodzi także w rezultacie redukcji bogatych w cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) oraz progresji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), przenoszących nadmiar cholesterolu z tkanek i naczyń krwionośnych do wątroby [7,31]. Efekty te potwierdzono w kontrolowanym *placebo* badaniu klinicznym pacjentów z hipercholesterolemią, leczonych przez trzy miesiące BBR w dawce 0,5 g dwa razy dziennie, podczas którego obserwowano znaczną redukcję poziomów TC, TGs i LDL-C, a także poprawę funkcji wątroby wyrażoną spadkiem poziomów aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGT) [32].

U pacjentów hiperlipidemicznych korzystnie także wypadło porównanie aktywności farma-

kologicznej BBR z simwastatyną i atorwastatyną. Zaobserwowano, że ośmiotygodniowe podawanie BBR redukowało poziomy TC, TGs i LDL-C, przy czym BBR wykazała wyższą skuteczność wobec TC niż simwastatyna i atorwastatyna, choć tylko umiarkowanie redukowała TGs. Ciekawą obserwację stanowił wynik łączenia BBR z simwastatyną pozwalający na uzyskanie lepszego efektu hipolipidemicznego niż w monoterapii statynami [33]. Należy tu jednak pamiętać, że BBR zwiększa kardiotoksyczność statyn [15].

Redukcja LDL-C może mieć głębsze podłoże. Jak udowodniono w badaniach przeprowadzonych na hiperlipidemicznych chomikach, BBR nie tylko zmniejsza TC we krwi o 40% i frakcji LDL-C o 42%, ale także zwiększa ekspresję receptora lipoprotein o niskiej gęstości (LDLR) w wątrobie poprzez mechanizm potranskrypcyjny, który stabilizuje jego mRNA. Obserwacje te potwierdziły badania na ludzkich komórkach wątrobowych dowodzące, że BBR stymulując ekspresję LDLR w zależności od aktywacji zewnątrzkomórkowych kinaz regulowanych (ERK), może stabilizować mRNA receptora, regulując w ten sposób poziom LDL-C [32].

Chociaż dowody *in vitro* i *in vivo* wskazują, że BBR posiada duży potencjał obniżania TC i LDL-C, pewien niepokój budzi jednak spostrzeżenie dokonane w trakcie prac doświadczalnych prowadzonych z wykorzystaniem modelu miażdżycy u myszy z niedoborem apolipoproteiny E, które postuluje, że BBR może także indukować powstawanie komórek piankowatych *in vivo*, charakterystycznych dla rozwoju miażdżycy. Efekt ten mógłby niestety niwelować korzystny wpływ BBR na obniżanie poziomu cholesterolu [34].

Otyłość

Ścisła kontrola adipogenezy uważana jest za efektywną taktykę leczenia otyłości. Badania *in vitro* wykazały, że BBR może hamować różnicowanie i proliferację adipocytów 3T3-L1 oraz akumulację lipidów poprzez zmniejszenie poziomów mRNA i proliferatora peroksysomów gamma (PPARγ) – jądrowego czynnika transkrypcyjnego uczestniczącego w przemianach metabolicznych lipidów. Wpływa także na białka czynnika transkrypcyjnego C/EBPα, kluczowego regulatora transkrypcji, który odgrywa istotną rolę w różnicowaniu komórek, metabolizmie i poziomie ekspresji innych enzymów adipogennych oraz czynników transkrypcyjnych w adipocytach 3T3-L1 [35]. Inną obiecującą metodą walki z otyłością jest także mobilizacja przyrostu masy i aktywności brunatnej tkanki tłuszczowej (BAT), odpowiedzialnej za produkcję energii w postaci ciepła. W badaniach prowadzonych na myszach otyłych wykazano, że BBR może zmniejszyć przyrost masy ciała, promować program termogeniczny oraz zwiększyć wydatek energetyczny i termogenezę adaptacyjną [36].

Badania kliniczne potwierdzają efekt terapeutyczny BBR w leczeniu otyłości. U osób poddawanych działaniu BBR w dawce 0,5 g trzy razy dziennie przez dwanaście tygodni obserwowano spadek TC i TGs, odpowiednio o 12,2% i 23%, łagodną utratę masy ciała (średnio 2,2 kg/osobę) i zwiększenie stężenia kalcytriolu, aktywnej formy witaminy D odgrywającej kluczową rolę w leczeniu osteoporozy [37]. Wykazano także, że podawanie BBR przez trzy miesiące spowalnia magazynowanie tkanki tłuszczowej [38], a zwiększenie aktywacji BAT wpływa na obniżenie masy ciała i poprawę wrażliwości na insulinę u pacjentów z nadwagą oraz niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (NAFLD) [39].

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby

T2D i IR oraz dieta wysokotłuszczowa (HFD), prowadząca do nadwagi lub otyłości oraz zaburzeń metabolicznych, to m.in. główne czynniki ryzyka NAFLD. Jest ona następstwem deregulacji ekspresji genów zaangażowanych w metabolizm lipidów w wyniku interakcji z czynnikami środowiskowymi. Badania *in vitro* i *in vivo* wykazały, że BBR może zapobiegać rozwojowi NAFLD, zwłóknieniu wątroby oraz rozwojowi raka wątrobowokomórkowego (HCC) poprzez regulację metabolizmu lipidów i hamowanie lipogenezy. Korzystny wpływ

BBR wiąże się także z tłumieniem stresu siateczki śródplazmatycznej (ER) w wątrobie, który to przyczynia się do nagromadzenia nierozłożonych białek, zaburzenia równowagi komórkowej i wejścia komórek wątrobowych na szlak apoptozy [40].

Badania na zwierzętach z NAFLD potwierdziły, że podawanie BBR w dawce 100 mg/kg/dzień przez cztery tygodnie poprawia dysfunkcję mitochondriów wątrobowych u szczurów karmionych dietą HFD, co powiązano także ze zwiększoną aktywnością mitochondrialnego SIRT3, prowadzącą do aktywacji szlaku SIRT3/AMPK/ACC w tkance wątrobowej, inaktywacji karboksylazy acetylokoenzymu A (ACC) oraz ograniczenia syntezy kwasów tłuszczowych [41,42]. W modelu zwierzęcym na diecie HFD wykazano jednocześnie, że BBR hamuje metylację promotora genu białka zaangażowanego w metabolizm lipidów, transportującego mikrosomalne triglicerydy (MTTP), którego niedobór może prowadzić do NAFLD. Przeprowadzone prace potwierdziły ujemną korelację między ekspresją MTTP a metylacją jego DNA, a także fakt, że BBR może przeciwdziałać tej deregulacji poprzez odwrócenie stanu metylacji jego promotora, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia zawartości tłuszczu wątrobowego (HFC) [43]. W modelu szczurzym z rozwiniętą NAFLD leczenie BBR poprawiało także IR poprzez podwyższenie poziomu mRNA białka substratu receptora insuliny 2 (IRS-2), kluczowej cząsteczki na szlaku sygnałowym insuliny, który łączy aktywowany receptor insuliny z innymi białkami wewnątrzkomórkowymi, umożliwiając przekazywanie sygnału i wywoływanie odpowiednich reakcji komórkowych [44].

Podobne obserwacje poczyniono w randomizowanym, równolegle kontrolowanym, otwartym badaniu klinicznym oceny wpływu BBR u pacjentów z NAFLD, w którym wykazano, że podanie tego alkaloidu znacząco łagodzi skutki NAFLD i powiązane z nią zaburzenia metaboliczne. Obserwowano istotną redukcję HFC, poprawę masy ciała, wskaźnika IR (HOMA-IR), profilu lipidowego oraz obniżenie we krwi poziomu enzymów ALT i AST. Uznano zatem, że skuteczność terapeutyczna BBR w leczeniu NAFLD i związanego z nią zaburzonego metabolizmu glukozy może obejmować bezpośrednią regulację metabolizmu lipidów w wątrobie, a BBR jest obiecującym lekiem w leczeniu NAFLD oraz powiązanych z nią chorób metabolicznych [45].

Dna moczanowa

Znaczący spadek poziomu kwasu moczowego (UA) we krwi po podaniu BBR obserwowano podczas wielu prac badawczych prowadzonych na modelach zwierzęcych. Jest on korzystny w leczeniu hiperurykemii i dny moczanowej. Efekt obniżania poziomu UA można przypisać kilku mechanizmom. Przede wszystkim BBR, rozszerzając naczynia krwionośne, reguluje przepływ krwi, poprawia funkcję nerek, prowadząc do zwiększonego wydalania UA z moczem. Alternatywna droga eliminacji UA może być także związana z redukcją LDL-C, których wysoki poziom ogranicza w kanalikach nerkowych ekspresję genu ludzkiego transportera kwasu moczowego (hUAT), hamuje wydalanie UA przez nerki, a co za tym idzie – zwiększa jego poziom w osoczu [33].

Podwyższony poziom UA we krwi to nie tylko ryzyko rozwoju moczanowej kamicy nerkowej, chorób sercowo-naczyniowych czy nadciśnienia tętniczego. Związany jest także z ryzykiem odkładania się w obrębie stawów kryształów moczanu sodu, prowadząc w konsekwencji do wystąpienia nawracających epizodów ostrego stanu zapalnego, przejawiającego się gorącym obrzękiem, zaczerwienieniem i tkliwością w okolicach zaatakowanego stawu (dny moczanowej). Jak udowodniono, BBR może wpływać na złagodzenie tych incydentów poprzez zmniejszenie ekspresji inflamasomu NLRP3 – wielobiałkowego kompleksu, odgrywającego kluczową rolę w odpowiedzi zapalnej organizmu, prowadzącej do uwalniania z ludzkich komórek monocytarnych linii THP-1 prozapalnych cytokin, takich jak interleukina 1-beta (IL-1β) [46]. Rezultaty tej obserwacji zostały potwierdzone w innym doświadczeniu, związanym z tłumieniem skutków stanu zapalne-

go stawów u myszy z dną moczanową, w którym wykazano, że podanie BBR skutecznie hamuje ekspresję czynników zapalnych, w tym interleukiny 2 (IL-2), interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α) oraz szlaku sygnałowego odpowiedzi immunologicznej zależnej od inflamasomu NLRP3/TLR [33].

Długoterminowe leczenie hiperurykemii oraz dny moczanowej koncentruje się więc przede wszystkim na obniżaniu poziomu UA i opiera się zarówno na modyfikacji stylu życia, jak i stosowaniu leków hipourykemicznych (o ile nie istnieje konieczność łagodzenia ostrych ataków choroby). Najważniejszą grupę produktów leczniczych stanowią tu inhibitory oksydazy ksantynowej (XOD) enzymu, który odgrywa kluczową rolę w przekształceniu hipoksantyny w ksantynę, a następnie w UA. Jak wykazano, BBR wpływa znacząco na aktywność XOD, co potwierdziła analiza surowicy krwi i tkanek pobranych z nerek szczurów, którym podawano BBR przez osiem tygodni w dawce 100 mg/kg/dobę [33].

BBR wykazywała także dobry efekt kliniczny w leczeniu hiperurykemii i dny moczanowej w terapii skojarzonej. Ustalono, że doustne podawanie przez dwa miesiące BBR i oryzanolu znacznie obniża poziom UA we krwi pacjentów, ze skutecznością na poziomie 83%. Korzystne rezultaty uzyskano również łącząc BBR z benzbromaronem, a podając BBR i amlodypinę pacjentom w podeszłym wieku z dną moczanową i nadciśnieniem tętniczym, uzyskano nie tylko redukcję poziomu UA, ale także obniżenie ciśnienia krwi [46]. Wynik ten uznano za szczególnie korzystny, gdyż jednoczesne leczenie obu tych schorzeń jest trudne ze względu na potencjalne interakcje lekowe i działania niepożądane [33].

Podsumowanie

Produkty dostępne na rynku polskim pod nazwą BERBERYNA są suplementami diety zawierającymi najczęściej naturalne, standaryzowane ekstrakty z korzenia lub kory berberysu indyjskiego (*Berberis aristata*). Dostępne produkty zawierają chlorowodorek lub siarczan standaryzowany na zawartość BBR. Jak już wspomniano, BBR w czystej postaci charakteryzuje się niską biodostępnością, natomiast jej sole (zwłaszcza siarczan BBR) są rekomendowane jako produkty o wyższej biodostępności. Suplement ten można nabyć w aptekach, sklepach zielarskich, sklepach ze zdrową żywnością w postaci kapsułek i tabletek, płynnych ekstraktów, a także suszu do zaparzania w formie herbatki. Z faktu, że nie jest ona wprowadzona do obrotu jako produkt leczniczy, wynika jednak, że mimo wielowiekowego wykorzystania w tradycyjnej medycynie chińskiej i ajurwedzie korzyści lecznicze związane z jej stosowaniem nie zostały w pełni udowodnione. Większość przeprowadzonych badań dotyczy bowiem testów na liniach komórkowych oraz modelach zwierzęcych. Badania te udowadniają jednak, że BBR to związek o szerokim spektrum aktywności biologicznej, wynikającym z inhibicji/stymulacji wielu szlaków biochemicznych. Stąd rosnące zainteresowanie i obserwowana progresja w zakresie badań klinicznych oceniających skuteczność, bezpieczeństwo oraz korzyści terapeutyczne tej substancji. Z przeglądu internetowej bazy badań klinicznych i informacji o ich wynikach prowadzonej przez National Library of Medicine – National Institutes of Health, do której są przesyłane informacje o trwających bądź planowanych badaniach klinicznych, wynika, że obecnie na różnym poziomie zaawansowania prowadzonych jest 89 prac badawczych poświęconych tej substancji [47]. Dotyczą one znanych i nowych kierunków zastosowania klinicznego oraz poprawy biodostępności BBR. O ich wynikach dowiemy się już niebawem.

Słowniczek – wykaz wybranych skrótów

ACC – karboksylaza acetylokoenzymu A (ang. *Acetyl CoA carboxylase*

ALT – aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*)

AMPK – kinaza białkowa aktywowana przez AMP (ang. *AMP-activated protein kinase*)

AST – aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*)

BAT – brunatna tkanka tłuszczowa (ang. *brown adipose tissue*)

BBR – berberyna (ang. *Berberine*)
C/EBPα – białko/czynnik transkrypcyjny (ang. *CCAAT/enhancer-binding protein*)
CYP – cytochrom P450 (ang. *cytochrome P450*)
dhBBR – dihydroberberyna (ang. *dihydroberberine*)
ER – siateczka śródplazmatyczna (ang. *endoplasmic reticulum*)
ERK – zewnątrzkomórkowe kinazy regulowane (ang. *extracellular signal-regulated kinases*)
FBG – poziom glukozy we krwi na czczo (ang. *fasting blood glucose*)
GGT – gamma-glutamylotranspeptydaza (ang. *gamma glutamyl tranferase/transpeptidase*)
GLP-1 – glukagonopodobny peptyd 1 (ang. *glucagon-like peptide-1*)
GLUT4 – transportery glukozy (ang. *glucose transporter 4*)
HbA1c – hemoglobina glikowana (ang. *glycosylated hemoglobin A1c*)
HCC – rak wątrobowokomórkowy (ang. *Hepatocellular carcinoma*)
HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoprotein*)
HFC – tłuszcz wątrobowy (ang. *hepatic fat content*)
HFD – dieta wysokotłuszczowa (ang. *High-Fat Diet*)
HMG-CoA – reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (ang. *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA*).
HOMA-IR – wskaźnik insulinooporności (ang. *homeostatic model assessment - insulin resistance*)
hUAT – ludzki transporter kwasu moczowego (ang. *human uric acid transporter*)
IL-1β – interleukina 1-beta (ang. *interleukin 1β*)
IL-2 – interleukina 2 (ang. *interleukin 1*)
IL-6 – interleukina 6 (ang. *interleukin 1*)
InsR – receptor insuliny (ang. *insulin receptor*)
IR – insulinooporność (ang. *insulin resistance*)
IRS-2 – substrat receptora insuliny 2 (ang. *insulin receptor substrate 2*)
LDL-C – cholesterol lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein cholesterol*)
LDLR – receptor lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein receptor*)
MTTP – białko transportujące mikrosomalne triglicerydy (ang. *microsomal triglyceride transfer protein*)
NAFLD – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *non-alcoholic fatty liver disease*)
P-gp – glikoproteina P (ang. *P-glycoprotein*)
PKC – kinaza białkowej C (ang. *protein kinase C*)
PPARγ – proliferator peroksysomów gamma (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor-γ*)
SIRT1 – sirtuina1 (ang. *silent information regulator1*)
T2D – cukrzyca typu 2 (ang. *type 2 diabetes*)
TC – cholesterol całkowity (ang. *total cholesterol*)
TGs – triglicerydy (ang. *triglycerides*)
TNF-α – czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α*)
UA – kwas moczowy (ang. *uric acid*)
XOD – oksydaza ksantynowa (ang. *xanthine oxidase*)

Nadesłano: 26-09-2025
Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

1. Singh IP, Mahajan S. Berberine and its derivatives: a patent review (2009–2012). Expert Opin Ther Pat. 2013;23(2):215-231. doi: 10.1517/13543776.2013.746314.
2. Phogat A, Singh J, Malik V. Pharmacological effects of berberine – A Chinese medicine, against xenobiotics toxicity. PRMCM. 2024;13:100507. doi: 10.1016/j.prmcm.2024.100507. Dostępny w Internecie: https://www.researchgate.net/publication/384160998_Pharmacological_effects_of_Berberine_-_a_Chinese_medicine_against_xenobiotics_toxicity. Dostęp 2025.05.18.
3. Gaba S, Saini A, Singh G, Monga V. An insight into the medicinal attributes of berberine derivatives: A review. Bioorg Med Chem. 2021;38:116143. doi: 10.1016/j.bmc.2021.116143. Dostępny w Internecie: https://europepmc.org/article/med/33848698. Dostęp 2025.05.18.
4. Ai X, Yu P, Peng L, Luo L, Liu J, Li S, *et al*. Berberine: A review of its pharmacokinetics properties and therapeutic potentials in diverse vascular diseases. Front Pharmacol. 2021;12:762654. doi: 10.3389/fphar.2021.762654. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8964367/. Dostęp 2025.05.18.
5. Galvez EM, Perez M, Domingo P, Nuñez D, Cebolla VL, Matt M, Pardo J. Pharmacological/biological effects of berberine. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2013;1(182):1-28. doi:10.1007/978-3-642-22144-6_182. Dostępny w Internecie: https://www.researchgate.net/publication/257945785_PharmacologicalBiological_Effects_of_Berberine. Dostęp 2025.05.22.
6. Liu CS, Zheng YR, Zhang YF, Long XY. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability. Fitoterapia. 2016;109:274-282. doi: 10.1016/j.fitote.2016.02.001. Dostępny w Internecie: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X1630017X?via%3Dihub. Dostęp 2025.05.16.
7. Han Y, Xiang Y, Shi Y, Tang X, Pan L, Gao J, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacological activities of berberine in diabetes mellitus treatment. Evid Based Complement Alternat Med. 2021;9987097. doi: 10.1155/2021/9987097. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8405293/. Dostęp 2025.05.22.
8. Feng R, Shou JW, Zhao ZX, He CY, Ma C, Huang M, *et al*. Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota. Sci Rep. 2015;5:12155. doi: 10.1038/srep12155. Dostępny w Internecie: https://www.nature.com/articles/srep12155. Dostęp 2025.05.27.
9. Dong C, Yu J, Yang Y, Zhang F, Su W, Fan Q, *et al*. Berberine, a potential prebiotic to indirectly promote *Akkermansia* growth through stimulating gut mucin secretion. Biomed Pharmacother. 2021;139:111595. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111595.
10. Tabatabaei S, Ghadim H, Alaei S, Abdolvand F, Mazaheri H, Shamsi F, *et al*. The association between the health of the intestines and the human body with *Akkermansia muciniphila*. The Microbe. 2025;7:100352. doi: https://doi.org/10.1016/j.microb.2025.100352.
11. Tan XS, Ma JY, Feng R, Ma C, Chen WJ, Sun YP, *et al*. Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats. PLoS One. 2013;8(10):e77969. doi: 10.1371/journal.pone.0077969. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3815028/. Dostęp 2025.05.25.
12. Kumar A, Ekavali, Chopra K, Mukherjee M, Pottabathini R, Dhull D. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update. Eur J Pharmacol. 2015;761:288-297. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.068.
13. Feng X, Wang K, Cao S, Ding L, Qiu F. Pharmacokinetics and excretion of berberine and its nine metabolites in rats. Front Pharmacol. 2020;11:594852. doi: 10.3389/fphar.2020.594852. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7874128/. Dostęp 2025.06.03.
14. Berberine: overview, uses, side effects, precautions, interactions, dosing and reviews. 2025. Dostępny w Internecie: https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1126/berberine. Dostęp 2025.04.30.

15. Feng P, Zhao L, Guo F, Zhang B, Fang L, Zhan G, *et al*. The enhancement of cardiotoxicity that results from inhibiton of CYP 3A4 activity and hERG channel by berberine in combination with statins. Chem Biol Interact. 2018;293:115-123. doi: 10.1016/j.cbi.2018.07.022.
16. Chan E. Displacement of bilirubin from albumin by berberine. Biol Neonate. 1993;63(4):201-208. doi: 10.1159/000243932.
17. Li G, Zhao M, Zhao L. The drug interaction potential of berberine hydrochloride when co-administered with simvastatin, fenofibrate, gemfibrozil, metformin, glimepiride, nateglinide, pioglitazone and sitagliptin in beagles. Arab J Chem. 2022;15(2):103562. doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103562. Dostęp w Internecie: https://www.researchgate.net/publication/356179098_The_drug_interaction_potential_of_berberine_hydrochloride_when_co-administered_with_simvastatin_fenofibrate_gemfibrozil_metformin_glimepiride_nateglinide_pioglitazone_and_sitagliptin_in_beagles. Dostęp 2025.05.18.
18. Rad SZK, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicology effects of Berberis vulgaris (barberry) and its active constituent, berberine: a review. Iran J Basic Med Sci. 2017;20(5):516-529. doi: 10.22038/IJBMS.2017.8676. Dostęp w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5478780/pdf/IJBMS-20-516.pdf. Dostęp 2025.05.26.
19. Leyva-Peralta MA, Robles-Zepeda RE, Razo-Hernández RS, Berber L, Lara KO, Ruiz-Bustos E, *et al*. Berberine as source of antiproliferative hybrid compounds: *in vitro* antiproliferative activity and quantitative structure--activity relationship. Anticancer Agents Med Chem. 2019;19(15):1820-1834. doi: 10.2174/1871520619666190503121820.
20. Singh S, Pathak N, Fatima E, Negi AS. Plant isoquinoline alkaloids: Advances in the chemistry and biology of berberine. Eur J Med Chem. 2021;226:113839. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113839.
21. Cui HX, Hu YN, Li JW, Yuan K, Guo Y. Preparation and evaluation of antidiabetic agents of berberine organic acid salts for enhancing the bioavailability. Molecules. 2018;24(1):103. doi: 10.3390/molecules24010103. Dostępne w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6337101/. Dostęp 2025.05.14.
22. Yu F, Li Y, Chen Q, He Y, Wang H, Yang L, *et al*. Monodisperse microparticles loaded with the self-assembled berberine-phospholipid complex--based phytosomes for improving oral bioavailability and enhancing hypoglycemic efficiency. Eur J Pharm Biopharm. 2016;103:136-148. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.03.019.
23. Cao-Luu N, Luong-Huynh V, Nguyen-Thi B, Nguyen T, Dang H, Mac C, *et al*. Co-encapsulation of berberine and piperine in coaxial electrosprayed chitosan nanoparticles for sustained release and improved berberine bioavailability. Chem. Pap. 2024;78(7):4211-23. doi: 10.21203/rs.3.rs-3302803/v1. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/wlewg/Downloads/Co-encapsulation_of_berberine_and_piperine_in_coax-1.pdf. Dostęp 2025.05.14.
24. 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. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2410097/pdf/nihms49995.pdf. Dostęp 2025.05.29.
25. Zhang H, Wei J, Xue R, Wu JD, Zhao W, Wang ZZ, *et al.* Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. Metabolism. 2010;59(2):285-292. doi: 10.1016/j.metabol.2009.07.029. Dostępny w Internecie: https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(09)00316-3/fulltext. Dostęp 2025.06.12.
26. Kong WJ, Zhang H, Song DQ, Xue R, Zhao W, Wei J, *et al*. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression. Metabolism. 2009;58(1):109-119. doi: 10.1016/j.metabol.2008.08.013. Dostępny w Internecie: https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(08)00327-2/fulltext. Dostęp 2025.06 17.
27. 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(7):1000-1006. doi: 10.1016/j.bcp.2009.11.017.
28. Gao N, Zhao TY, Li XJ. The protective effect of berberine on β-cell lipoapoptosis. J Endocrinol Invest. 2011;34(2):124-130. doi: 10.1007/BF03347042.
29. Xiao Y, Xu M, Alimujiang M, Bao Y, Wei L, Yin J. Bidirectional regulation of adenosine 5′-monophosphate-activated protein kinase activity by berberine and metformin in response to changes in ambient glucose concentration. J Cell Biochem. 2018;119(12):9910–9920. doi: 10.1002/jcb.27312. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6282525/pdf/JCB-119-9910.pdf. Dostęp 2025.06.21.
30. Shan Y, Zhang S, Gao B, Liang S, Zhang H, Yu X, *et al*. Adipose tissue SIRT1 regulates insulin sensitizing and anti-inflammatory effects of berberine. Front Pharmacol. 2020;11:591227. doi: 10.3389/fphar.2020.591227. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7774030/pdf/fphar-11-591227.pdf. Dostęp 2025.06.19.
31. Wang Y, Yi X, Ghanam K, Zhang S, Zhao T, Zhu X. Berberine decreases cholesterol levels in rats through multiple mechanisms, including inhibition of cholesterol absorption. Metabolism. 2014;63(9):1167-1177. doi: 10.1016/j.metabol.2014.05.013.
32. Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, *et al*. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. Nat Med. 2005;10(12):1344-1351. doi:10.1038/nm1135. Dostępny w Internecie: https://www.researchgate.net/publication/8188739_Berberine_is_a_Novel_Cholesterol-Lowering_Drug_Working_Through_a_Unique_Mechanism_Distinct_from_Stains. Dostęp 2025.06.12.
33. Xu X, Yi H, Wu J, Kuang T, Zhang J, Li Q, *et al.* Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. Biomed Pharmacother. 2021;133(4):110984. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110984. Dostęp w Internecie: https://www.researchgate.net/publication/347767104_Therapeutic_effect_of_berberine_on_metabolic_diseases_Both_pharmacological_data_and_clinical_evidence. Dostęp 2025.05.29.
34. Li K, Yao W, Zheng X, Liao K. Berberine promotes the development of atherosclerosis and foam cell formation by inducing scavenger receptor A expression in macrophage. Cell Res. 2009;19(8):1006-1017.
35. Huang C, Zhang Y, Gong Z, Sheng X, Li Z, Zhang W, *et al*. Berberine inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation through the PPARγ pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2006;348(2):571-578. doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.07.095.
36. Zhang Z, Zhang H, Li B, Meng X, Wang J, Zhang Y, *et al*. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. Nat Commun. 2014;5:5493. doi: 10.1038/ncomms6493 Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/wlewg/Downloads/ncomms6493.pdf. Dostęp 2025.06.11.
37. Hu Y, Ehli EA, Kittelsrud J, Ronan PJ, Munger K, Downey T, *et al*. Lipid-lowering effect of berberine in human subjects and rats. Phytomedicine. 2012;19(10):861-867. doi: 10.1016/j.phymed.2012.05.009.
38. Yang J, Yin J, Gao H, Xu L, Wang Y, Li M. *et al*. 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. doi: 10.1155/2012/363845. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3310165/. Dostęp 2025.06.02.
39. Wu L, Xia M, Duan Y, Zhang L, Jiang H, Hu X, *et al*. Berberine promotes the recruitment and activation of brown adipose tissue in mice and humans. Cell Death Dis. 2019;10(6):468. doi: 10.1038/s41419-019-1706-y. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6565685/. Dostęp 2025.06.07.
40. Zhang Z, Li B, Meng X, Yao S, Jin L, Yang J, *et al*. Berberine prevents progression from hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis by reducing endoplasmic reticulum stress. Sci Rep. 2016;6:20848. doi: 10.1038/srep20848. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4746620/pdf/srep20848.pdf. Dostęp 2025.06.21.
41. Zhang YP, Deng YJ, Tang KR, Chen RS, Liang S, Liang YJ, *et al*. Berberine ameliorates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats via activation of SIRT3/AMPK/ACC pathway. Curr Med Sci. 2019;39(1):37-43. doi: 10.1007/s11596-019-1997-3.
42. Teodoro JS, Duarte FV, Gomes AP, Varela AT, Peixoto FM, Rolo AP, *et al*. Berberine reverts hepatic mitochondrial dysfunction in high-fat fed rats: a possible role for SirT3 activation. Mitochondrion. 2013;13(6):637-646. doi: 10.1016/j.mito.2013.09.002.
43. Chang X, Yan H, Fei J, Jiang M, Zhu H, Lu D, *et al*. Berberine reduces methylation of the MTTP promoter and alleviates fatty liver induced by a high-fat diet in rats. J Lipid Res. 2010;51(9):2504-2515. doi: 10.1194/jlr.M001958. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2918435/pdf/2504.pdf. Dostęp 2025.06.21.
44. Xing LJ, Zhang L, Liu T, Hua YQ, Zheng PY, Ji G. Berberine reducing insulin resistance by up-regulating IRS-2 mRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rat liver. Eur J Pharmacol. 2011;668(3):467-471. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.07.036.
45. Yan HM, Xia MF, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, *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. Dostępny w Internecie: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0134172. Dostęp 2025.06.19.
46. Liu YF, Wen CY, Chen Z, Wang Y, Huang Y, Tu SH. Effects of berberine on NLRP3 and IL-1β expressions in monocytic THP-1 cells with monosodium urate crystals-induced inflammation. Biomed Res Int. 2016;2016:2503703. doi: 10.1155/2016/2503703. Dostępny w Internecie: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5027325/pdf/BMRI2016-2503703.pdf. Dostęp 2025.06.18.
47. National Library of Medicine. Clinical trials. Dostęp w Internecie: https://clinicaltrials.gov/search?cond=berberine. Dostęp 2025.09.01.