

# Berberin

## Veelzijdige fytonutriënt met breed werkingsgebied

### Inleiding

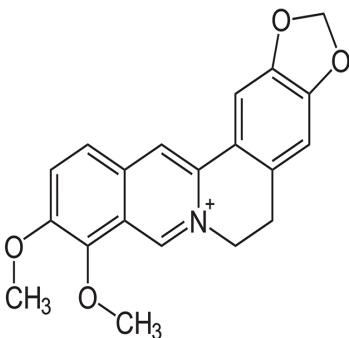
Berberine is een belangrijke bioactieve stof in verschillende populaire medicinale planten (waaronder *Berberis aristata*, *Berberis vulgaris* en *Coptis chinensis*), die al duizenden jaren verspreid over de wereld worden gebruikt, zoals in India, China, Japan, Iran, Rusland, Amerika en Europa.(1-4) De primaire toepassing van berberinerijke kruiden is het bestrijden van (gastro-intestinale) infecties en diarree. Andere (traditionele) toepassingen zijn bijvoorbeeld dyspepsie, lever- en galblaasproblemen, koorts, wonden, diabetes mellitus, kanker en astma.(4-6) Berberine kan worden geïsoleerd uit medicinale planten en als voedingssupplement worden ingezet, meestal in de vorm van berberine(hydro)chloride of berberinesulfaat. In Aziatische landen (met name China) wordt berberine sinds de jaren vijftig van de vorige eeuw op grote schaal gebruikt vanwege de effectiviteit bij maagdarminfecties en diarree en het goede veiligheidsprofiel.(2,7,8) Ook is berberine al voorgeschreven bij diabetes type 2, hypertensie, hartfalen, ontstekingen en leverziekten.(9) Berberine is in deze landen goed verkrijgbaar en (veel) goedkoper dan reguliere medicijnen.

### Grote wetenschappelijke belangstelling

Sinds de eeuwwisseling is de wetenschappelijke belangstelling voor berberine sterk toegenomen en zijn geneeskrachtige eigenschappen en achterliggende werkingsmechanismen van berberine uitgebreid onderzocht en in kaart gebracht.(5,10) Het aantal publicaties met berberine in de titel dat jaarlijks is verschenen op PubMed, de internet database van medisch-wetenschappelijke artikelen, is gestegen van 18 in het jaar 2000 naar ruim 230 in 2018. Het aantal preklinische studies (in-vitro- en dierstudies) overstijgt vele malen het aantal klinische (humane) studies, maar hier komt langzamerhand verandering in. Berberine is een interessante fytonutriënt voor de preventie en/of (aanvullende) behandeling van onder meer (maagdarm) infecties, dislipidemie, obesitas, metabool syndroom, diabetes(complicaties), poly-cysteus-ovariumsyndroom (PCOS), hart- en vaatziekten, leveraandoeningen, lekkende darm, disbiose, prikkelbare darmsyndroom en inflammatoire darmziekten (zie tabel 1). Ook zijn er aanwijzingen dat berberine (cel)veroudering remt.(2,11)

### Bronnen berberine

Berberine(hydro)chloride, een felgele, bittere benzylisoquinoline alkaloid (zie figuur 1), komt voor in de wortel(stok) en bast van medicinale planten van onder meer het plantengeslacht *Berberis* (*B. vulgaris*, *B. aristata*, *B. croatica*, *B. aquifolium*, *B. sibirica*), *Coptis* (*C. chinensis*, *C. japonica*), *Sanguinaria* (*S. canadensis*), *Hydrastis* (*H. canadensis*), *Xanthorhiza* (*X. simplicissima*), *Phellodendron* (*P. chinense*, *P. amurense*), *Chelidonium* (*C. majus*), *Argemone* (*A. mexicana*) en *Thalictrum* (*T. flavum*).(1,3,12,13)



Figuur 1: Biochemische structuur berberine

### Biologische beschikbaarheid

De biologische beschikbaarheid van berberine(hydro)chloride na orale inname (de fractie van de dosis die onveranderd de algemene circulatie bereikt) is laag. Berberine heeft een matige wateroplosbaarheid, wordt na opname door de darmmucosa deels weer naar het darmlumen gepompt door (opregulatie van) het transporteiwit P-glycoproteïne in de darmwand, en een deel wordt in de darmwand of lever afgebroken (first-passeffect).(14) Dit is geen probleem in zoverre het gaat om effecten van berberine in het maagdarmkanaal, zoals de antimicrobiële activiteit bij maagdarminfecties, het tegengaan van disbiose, verbeteren van de darmbarrièrefunctie (tight junctions), ontstekingsremming, weerstandsverhoging, immunomodulatie en beïnvloeding van de energiestofwisseling.( 2) Voor andere (systemische) effecten kan de biologische beschikbaarheid onder meer worden verhoogd door berberine te combineren met P-glycoproteïneremmers zoals silymarin (mariadistextract), OPC (oligomere proanthocyanidines), caprylzuur, quercetine, ginseng of vitamine ETPGS (D-alfa-tocoferylpolyethyleenglycol 1000 succinaat). (1,2,13-16)

De plasmaspiegel van berberine mag dan heel laag zijn, dierstudies hebben aangetoond dat berberine en metabolieten (die ook gezondheidseffecten hebben) snel worden opgenomen door lever, nieren, spieren, longen, hersenen, hart, alvleesklier en vetweefsel.(2,17-19) Vier uur na orale inname van berberine was de berberinespiegel in de meeste onderzochte weefsels vele malen hoger dan de plasmaspiegel.

#### Gezondheidseffecten

Dat berberine een veelbelovende fytonutriënt is, blijkt wel uit de lange lijst gezondheidseffecten die door wetenschappers zijn waargenomen in in-vitro onderzoek, dierstudies en een beperkt aantal humane studies. Berberine heeft antimicrobiële, weerstandsverhogende, ontstekingsremmende, immunomodulerende, pijnstillende, koortsverlagende, anti-allergische, antioxidatieve, bloedglucose- en lipidenverlagende, anti-obese, atheroscleroseremmende, bloeddrukverlagende, hartbeschermende, nierbeschermende, leverbeschermende, neuroprotectieve, kankerremmende, antidepressieve en angstremmende effecten. Berberine heeft een gunstige invloed op darmmicrobioom en darmbarrièrefunctie en gaat diarree tegen. (1-3,6,7,10,12,21-30)

#### Infectieziekten

Berberine heeft significante antimicrobiële activiteit (na orale inname met name in het maagdarmkanaal) tegen pathogene bacteriën, virussen, schimmels en parasieten (protozoa, wormen), terwijl het veilig is voor lichaamcellen (lage cytotoxiciteit) en gunstige darmbacteriën zoals lactobacillen en bifidobacteriën ongemoeid laat.(3,6,7,16,31-33) Berberine remt diarree, veroorzaakt door bacteriële (entero)toxines (afkomstig van bijvoorbeeld E.coli of Vibrio cholerae), door bacteriën te remmen of doden, het verlies van vocht en elektrolyten uit de ontstoken darmwand tegen te gaan (versterking tight junctions) en de (versnelde) darmperistaltiek te vertragen.(3,6,33) Een dosis vanaf 1200 mg berberine zorgt bij mensen voor significante verlenging van de (dunne)darmpassagetijd.(3) Ook remt berberine darmontsteking, geïnduceerd door bacteriële toxines zoals LPS (lipopolysaccharide).(34) LPS initieert het ontstekingsproces via TLR4 (toll-like receptor 4); berberine blokkeert de TLR4- signaaloverdracht in ontstekingscellen en darmepitheel.(4,35) Daarnaast heeft berberine krampstillende activiteit (spasmolyticum) en gaat het buikpijn tegen.(3,36)

Remming van aanhechting van microorganismen aan gastheercellen (biofilmvorming) is te bereiken met een (veel) lagere dosis berberine dan die nodig is voor het remmen van vermeerdering, of het doden van microorganismen.(4,6,37,38) Bij naar schatting 80% van alle klinische infecties (met bacteriën, schimmels, protozoa of virussen) speelt biofilmvorming een belangrijke rol in het ziekteproces.(39-41) Berberine kan in lagere dosis worden ingenomen als antimicrobiële profylaxe (remming biofilmvorming) en in hogere dosis als antimicrobiële therapie (tevens remmen en eventueel doden van microorganismen). Gebruikelijke doseringen zijn 200-2000 mg berberine per dag.

Berberinerijke kruiden worden van oudsher bij uiteenlopende (maagdarm)infecties ingezet, waaronder acute gastro-enteritis, voedselvergiftiging, cholera, bacillaire dysenterie, malaria, leishmaniasis en giardiasis. (3,35,41) Desondanks is het aantal humane (pilot)studies naar de effectiviteit van berberine bij infectieziekten beperkt en dateren de meeste humane studies van decennia geleden. Er is wel veel bewijs voor de antimicrobiële werking van berberine uit preklinische studies, maar meer (klinisch) onderzoek is gewenst.(6) Berberine kan uitstekend samen met andere antimicrobiële middelen worden ingezet, waarbij berberine vaak een additief of synergetisch effect heeft.(4)

## Bacteriën

Berberine is een waardevol (aanvullend) supplement tegen bacteriële infecties. Berberine remt biofilmvorming (dit verhoogt de effectiviteit van antibiotica en natuurlijke bactericide middelen) en remt de vermeerdering van bacteriën door remming van FtsZ (filamenting temperaturesensitive mutant Z), een eiwit dat de scheidingswand vormt bij de celdeling van bacteriën.(4,33,43,44) Naast het bacteriostatische effect kan berberine in een hogere concentratie ook een bactericide effect hebben en bacteriën doden door aantasting van de celwand en remmen van de synthese van eiwitten en DNA.(45) Tevens heeft berberine een ontstekingsremmende werking en gaat het disbiose en een verhoogde darmpermeabiliteit (lekkende darm) tegen.(4,33)

De volgende (ziekteverwekkende) bacteriën zijn gevoelig voor berberine:(3,6,33,46-49)

*Staphylococcus aureus*: deze bacterie kan onder meer abscessen, endocarditis, longontsteking, osteomyelitis en sepsis veroorzaken. In-vitro onderzoek liet zien dat berberine werkzaam was tegen alle 43 geteste *Staphylococcus aureus* stammen.(50) Berberine heeft ook antibacteriële activiteit tegen multiresistente MRSA (methicillineresistente *Staphylococcus aureus*) en heeft een additieve werking met ampicilline en synergetische werking met oxacilline (in-vitro studie). Daarbij verhoogt berberine de effectiviteit van azitromycine en levofloxacin tegen MRSA.(4,6,32,47) Ook heeft berberine een synergetisch effect met antibiotica zoals linezolid, cefoxitine en erytromycine tegen verschillende stafylokokken species (*S. haemolyticum*, *S. epidermidis*, *S. capitis*). (44) Berberine gaat mogelijk infectie van een gewrichtsprothese met stafylokokken tegen (remmen biofilmvorming).(6,51)

*Streptococcus pyogenes*: veroorzaker van onder meer keelontsteking, impetigo en reumatische koorts.

*Salmonella* species: veroorzaakt voedselvergiftiging met (ernstige) diarree. Berberine heeft (in-vitro) synergetische activiteit met ciprofloxacine tegen biofilmvorming door (multiresistente) salmonellabacteriën. De benodigde dosis ciprofloxacine is dan lager, waardoor de kans op antibioticumresistentie en bijwerkingen afneemt.(39)

*Escherichia coli*: veroorzaakt onder meer enteritis, peritonitis en urogenitale infecties. In een humane pilotstudie remde berberine (200 mg of 5-10 mg/kg/dag) dosisafhankelijk reizigersdiarree, veroorzaakt door ETEC (Enterotoxigene *Escherichia coli*). (3) Bij kinderen was berberinesuppletie effectief tegen acute diarree. (4) Een dierstudie suggereert dat orale suppletie met berberine de acute ontstekingsrespons significant remt, geïnduceerd door lipopolysaccharide (LPS) uit de celwand van de E-colibacterie.(52) Ook zijn er aanwijzingen dat berberine antibioticaresistente E.colibacteriën weer gevoelig maakt voor antibiotica.(38)

*Klebsiella* (pneumoniae, aerogenes): veroorzaker van respectievelijk ernstige longontsteking en opportunistische infecties (waaronder wond-, luchtweg- en urineweginfecties)

*Clostridium* (tetani, perfringens, difficile): deze bacteriën veroorzaken respectievelijk tetanus, diarree door voedselvergiftiging (vooral vlees en gevogelte) en diarree (geassocieerd met verminderde weerstand, disbiose, antibioticagebruik). In een diermodel voor *Clostridium difficile* geïnduceerde darmbeschadiging en colitis met diarree, die werd behandeld met vancomycine, zorgde berberinesuppletie voor herstel van de darmbarrièrefunctie, een betere samenstelling van het intestinale microbioom (remming disbiose door antibioticagebruik), afname van diarree, minder bijwerkingen van vancomycine, minder recidivering en een kleinere sterftkans.(33) De onderzoekers hopen dat de combinatie van vancomycine en berberine ook bij mensen met een *Clostridium difficile* infectie effectief is. Ze stelden vast dat suppletie met alleen berberine niet voldoende was om de infectie volledig onder controle te krijgen.(33)

*Pseudomonas aeruginosa*: deze bacterie is geassocieerd met (pusvormende) infecties bij mensen met een (sterk) verminderde afweer (opportunistische infecties).

*Proteus* species: deze bacteriën veroorzaken opportunistische infecties.

*Shigella boydii*: veroorzaker bacillaire dysenterie (shigellose).

*Vibrio cholerae*: berberine heeft een directe antibacteriële werking en verlicht significant ernstige diarree, veroorzaakt door choleratoxine.(3,6) Uit humane (pilot) studies is gebleken dat berberine zorgt voor (dosisafhankelijke) afname van ernstige diarree bij de meeste cholera patiënten.(3,4,53) Een gebruikelijke dosis is viermaal daags 100 mg berberine of 5-10 mg berberine per kilogram lichaamsgewicht per dag.(3,53)

*Chlamydia* species: in twee humane studies was het gebruik van berberine(chloride) in oogdruppels (0,2%) effectief bij trachoma stadium I of II (folliculaire conjunctivitis door *Chlamydia trachomatis*). (3,36)

*Bacillus* (*pumilus*, *cereus*, *subtilis*): deze bacteriën kunnen voedselvergiftiging en andere infecties veroorzaken.

*Corynebacterium diphtheriae*

*Mycobacterium tuberculosis*

*Helicobacter pylori*: berberine remt kolonisatie met *H. pylori* en heeft ook sterke bacteriostatische/bactericide activiteit (in-vitro, in-vivo) tegen multiresistente stammen.(54) Berberine remt het ontstekingsproces bij chronische gastritis door *H. pylori* (dierstudie) door remming van de BAFF (B Cell-Activating Factor) geïnduceerde Th17-celrespons (T-helpercellen 17), met daling van pro-inflammatoire cytokines (IL-6, TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) en stijging van het anti-inflammatoire IL-10.(55) Onderzoekers vermoeden dat Th17- cellen de infectie en ontsteking in stand houden. Een meta-analyse van 13 humane studies (met 2048 proefpersonen) concludeert dat de slagingskans van de triple therapie tegen *H. pylori* significant toeneemt door aanvullende suppletie met berberine (driemaal daags 120-400 mg).(56) Daarnaast nemen bijwerkingen van de triple therapie (zoals misselijkheid en diarree) significant af en genezen gastritis en maagzweer sneller. De onderzoekers wijten dit mede aan het tegengaan van disbiose, veroorzaakt door de antibiotica, en de ontstekingsremmende, diarree-remmende en spierontspannende werking van berberine.(56) Het toevoegen van bismutsubcitraat aan de triple therapie (quadruple therapie) verhoogt de slagingskans van de eradicatortherapie eveneens. Onderzoekers hebben in een humane studie (612 proefpersonen) vastgesteld dat aanvullende suppletie met berberine (tweemaal daags 500 mg gedurende 14 dagen) net zo goed werkt als bismuttartraat (tweemaal daags 220 mg).(54) Het combineren van berberine met de triple therapie (dat de macrolide claritromycine bevat) is mogelijk niet geheel veilig (zie interacties).(57) Echter, in de humane studies is geen melding gemaakt van ernstige bijwerkingen.

*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*: veroorzakers van parodontitis (beide) en endocarditis (*Aggregatibacter*). (58)

*Mycobacterium avium* complex (bestaande uit *M. avium* en *M. intracellulare*): dit bacteriecomplex veroorzaakt opportunistische infecties bij mensen met hiv/aids met onder meer diarree, gewichtsverlies, koorts en anemie.(46)

Virussen

Preklinische (in-vitro, in-vivo) studies hebben aangetoond dat berberine een breedspectrum antivirale activiteit heeft en effectief is tegen het binnendringen in de gastheercel en daarop volgende replicatie van veel virussen.(59) Berberine kan ter preventie van een virusinfectie of bij een bestaande virusinfectie worden gebruikt. Belangrijke antivirale werkingsmechanismen van berberine zijn het remmen van virusgeïnduceerde activering van MAPK (mitogen-activated protein kinase, een enzym (eiwitkinase) dat door overdracht van een fosfaatgroep signalen doorgeeft in de cel) signaalroutes en autofagie (opruimsysteem in de cel), celprocessen die een virus gebruikt voor replicatie in de gastheercel. Onder meer de volgende virussen zijn gevoelig voor berberine:

Influenza virus (H1N1): dierstudies laten zien dat berberinesuppletie zorgt voor significante en dosisafhankelijke verlaging van virusreplicatie in de longen, remming van longontsteking en afname van de sterftekans.(60,61) Risicogroepen voor griepcomplicaties (waaronder ouderen) hebben mogelijk baat bij (preventieve, therapeutische) berberinesuppletie.

Herpes simplex virus HSV-1 en HSV-2: berberine remt (in-vitro) virusreplicatie, zorgt voor ontstekingsremming en heeft synergetische activiteit met aciclovir tegen HSV-1 en HSV-2.(31,62,63)

Humane cytomegalovirus(64,65)

Humaan immunodeficiëntievirus (HIV)(66)

Hepatitis C-virus(59)

Humaan papillomavirus (HPV)(63)

Respiratory syncytial virus (RSV): dit virus, dat regulier niet goed bestreden kan worden, veroorzaakt ernstige lagere luchtweginfecties. Berberine remt (in-vitro) significant de invasie en replicatie van RSV in epitheelcellen.(63,67) Activering van MAPK-signalroutes door RSV is cruciaal voor het slagen van de virale infectie (invasie, replicatie). Berberine heeft mede antivirale activiteit door modulatie van de activiteit van MAPK.(67)

Coxsackievirus B type 3: CVB3 is een belangrijke veroorzaker van (virale) myocarditis; berberine remt virusreplicatie significant (in-vitro).(66)

Zikavirus: in-vitro onderzoek toonde aan dat berberine virucide activiteit heeft tegen zikavirus.(68)

Preventieve suppletie met een gematigde dosis berberine in gebieden waar deze infectie vaak voorkomt (Midden- en Zuid-Amerika) kan zinvol zijn.(68)

Chikungunya virus (CHIKV): berberine remt virusreplicatie op dosisafhankelijke wijze door het blokkeren van virusgeïnduceerde activering van MAPK-signalroutes in de gastheercel, die essentieel zijn voor replicatie

van dit (sub)tropische virus.(69,70) In een dierstudie namen virale belasting (aantal virusdeeltjes per ml bloed) en ziektesymptomen (ontstekingsproces, zwelling) significant af door berberinesuppletie.(69,70) Uit in-vitro onderzoek is gebleken dat berberine effectief is tegen verschillende CHIKVstammen in verschillende type gastheercellen.(70)

Enterovirus 71 (EV71): dit virus is verantwoordelijk voor hand-voetmondziekte. Berberine remt (in-vitro) virusreproductie door remming van virusgeïnduceerde autofagie en MAPKactivering.(63)

Gisten en schimmels

Berberine is een krachtig natuurlijk antimycoticum en stimuleert tevens het afweersysteem van de gastheer om de infectie de baas te worden. Berberine kan als monotherapie worden ingezet of worden gecombineerd met reguliere schimmeldodende middelen zoals fluconazol.(71,72) Onder meer de volgende (ziekteverwekkende) gisten en schimmels zijn gevoelig voor berberine:(6)

Candida: berberine heeft antimycotische activiteit tegen onder meer *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. utilis*, *C. tropicalis* en *C. parapsilosis*. (31,32,46) Berberine heeft (in voldoende hoge dosis) fungicide activiteit, mede door aantasting van de celwand en het induceren van mitochondriale disfunctie.(45,73) *Candida albicans* is de meest voorkomende (opportunistische) schimmelinfectie bij de mens. In een diermodel voor invasieve candidiasis (waarbij de schimmel in het bloed gekomen is en zich verspreidt naar de organen) had berberine synergetische activiteit met amfotericine B.(74) De dosis amfotericine B kon in combinatie met berberine met naar schatting 75% worden verlaagd. Berberine verhoogt tevens de effectiviteit van de antimycotica fluconazol en miconazol.(6)

*Cryptococcus neoformans*: veroorzaker van (levensbedreigende) cryptococcosis, een opportunistische mycose bij onder meer mensen met hiv/aids.(46)

*Talaromyces marneffei*: een levensbedreigende schimmel die voorkomt in Zuidoost-Azië en toeslaat bij mensen met een sterk verminderde weerstand door bijvoorbeeld hiv/aids. Berberine heeft (in-vitro) synergetische activiteit met reguliere antimycotica tegen de pathogene gistvorm van *T. marneffei*.(75)

*Aspergillus niger*, *A. flavus*, *A. fumigatus*

*Sporotrichum schenckii*: deze schimmel veroorzaakt sporotrichosis, een granulomateuze ziekte van de huid, soms zijn interne organen en botten betrokken.

*Microsporum gypseum*: deze schimmel veroorzaakt tinea (ringworm).

*Saccharomyces cerevisiae*: 'bakkergist' kan bij mensen met een sterk verminderde weerstand onder meer endocarditis veroorzaken.

*Trichophyton mentagrophytes*: schimmelinfectie van huid, haar en nagels.

Parasieten

Berberine heeft antiparasitaire activiteit (in-vitro, in-vivo) tegen onder meer de volgende (intestinale) parasieten:(3,6,76)

*Entamoeba histolytica*: bij proefdieren met amoebiasis zorgde berberinesuppletie (100 mg/kg) voor afname van de infectie met 83%.(6)

*Giardia lamblia*: een dunnedarminfectie met *Giardia lamblia* kan vanzelf overgaan maar bij mensen met veel klachten (diarree, slecht groeien, gewichtsverlies) of verminderde afweer is berberine een goed alternatief voor metronidazol.(77) In een humane studie kregen 379 kinderen (5 maanden tot 14 jaar, gemiddeld 5 jaar) gedurende 5 of 10 dagen berberine (5 of 10 mg/ kg/dag verdeeld over drie doses) of de standaardtherapie. Berberinesuppletie gedurende 10 dagen in een dosis van 10 mg per kilogram was even effectief bij giardiasis als standaardmedicijnen zoals metronidazol.(77)

*Trichomonas vaginalis*

*Leishmania species* (*donovani*, *braziliensis*, *tropicalis*): berberinechloride doodt deze (sub)tropische protozoa door het veroorzaken van ernstige mitochondriale disfunctie (in-vitro studie).(3,78,79)

*Toxoplasma gondii*: dieronderzoek suggereert dat berberinesuppletie gunstig is voor de preventie en behandeling van (acute) toxoplasmosis.(45)

*Plasmodium species*: in een diermodel voor malaria zorgde suppletie met berberine voor afname van parasitemie (het aantal parasieten in het bloed) en miltbeschadiging.(80,81) Berberine verlaagde het percentage geïnfecteerde rode bloedcellen, vermoedelijk mede door activering van het immuunsysteem.(81) In een humane studie was de combinatie pyrimethamine/berberine significant effectiever in het bestrijden van chloroquine-resistente malaria dan de combinatie pyrimethamine/ tetracycline of pyrimethamine/ cotrimoxazol.(80)

*Schistosoma mansoni*: schistosomiasis of bilharziasis wordt veroorzaakt door in het bloed levende

trematoden of zuigwormen. In een dierstudie zorgde berberinesuppletie voor afname van oxidatieve stress en leverschade, veroorzaakt door de parasieten.[82]

<p><b>Immuunsysteem:</b> infectieziekten, ontstekingsziekten, allergieën, auto-immuunziekten, kanker</p> <p><b>Maagdarmkanaal:</b> maagdarminfecties, (infectieuze) diarree, disbiose, verstoorde darmbarrièrefunctie (leaky gut), gastritis/ulcus pepticum, prikkelbare darmsyndroom, inflammatoire darmziekten, refluxesofagitis, verklevingen na buikchirurgie, bestraling buik/bekken</p> <p><b>Metabole/endocriene systeem:</b> dislipidemie, overgewicht/obesitas, metabool syndroom, diabetes(complicaties), PCOS</p> <p><b>Lever:</b> niet-alcoholische leververvetting, fibrose, cirrose</p> <p><b>Hart en bloedvaten:</b> atherosclerose, hypertensie, hartritmestoornissen, ischemische hartziekte, hartfalen, abdominale aorta-aneurysma</p> <p><b>Zenuwstelsel:</b> neurodegeneratieve ziekten, stemmingsstoornissen, schizofrenie, psychose, posttraumatische stressstoornis (PTSS)</p> <p><b>Overig:</b> trombocytopenie, mondaften, longschade door radiotherapie</p>
---

Tabel 1. Voorgestelde indicaties voor berberinesuppletie

#### Maagdarmaandoeningen

Naast acute maagdarminfecties en (infectieuze) diarree zijn er diverse andere (maagdarm)aandoeningen waarbij berberinesuppletie zinvol kan zijn.

#### Defecte tight junctions

Een verhoogde doorlaatbaarheid van het maagdarmpitheel (gastro-intestinale hyperpermeabiliteit, lekkende darm) door defecte tight junctions (die darmepitheelcellen aan elkaar lijmen) maakt het mogelijk dat micro-organismen, toxines en kleine moleculen in het bloed belanden.[83] Lekkende darm speelt een belangrijke rol in pathogenese en progressie van onder meer infectieuze diarree, hiv geassocieerde diarree, coeliakie, PDS (prikkelbare darmsyndroom), inflammatoire darmziekten, collageneuze colitis, voedselallergie, auto-immuunziekten (diabetes type 1, multiple sclerose), reumatische aandoeningen, obesitas, metabool syndroom, diabetes type 2, NAFLD (niet-alcoholische leververvetting) en NASH (non-alcoholische steatohepatitis).[25,84,85] Mogelijke oorzaken van defecte tight junctions zijn onder meer (acute) maagdarminfectie, disbiose (bijvoorbeeld door antibioticagebruik of fysieke of psychische stress), darmontsteking, voedingstekorten, veroudering, alcohol, NSAID's en toxines. Diverse in-vitro studies en dierstudies hebben aangetoond dat berberine tight junctions versterkt en gastro-intestinale hyperpermeabiliteit tegengaat, geïnduceerd door proinflammatoire cytokines en bacteriële toxines. [6,10,85-89] Berberine verhoogt de aanmaak van tight junction-eiwitten (claudine- 1, zonula occludens-1 en F-actine) en heeft een sterke ontstekingsremmende werking (remming NF-kB activering, remming COX2, daling proinflammatoire cytokines TNF- $\alpha$ , IL-13, IL-6, IL-8 en IFN- $\gamma$ ).[21,34,86-88,90-92]

#### Disbiose

Veel (maagdarm)aandoeningen, die ook geassocieerd zijn met defecte tight junctions, gaan gepaard met, en

worden negatief beïnvloed door disbiose. De verstoorde balans tussen gunstige en ongunstige micro-organismen in het maagdarmkanaal kan onder meer leiden tot lekkende darm, laaggradige (systemische) ontsteking en recidivering van een infectie. Preklinische studies laten zien dat berberine disbiose tegengaat en daarmee een gunstige invloed kan hebben op onder meer chronische diarree, antibioticagebruik, obesitas, insulineresistentie, diabetes type 2, niet-alcoholische leververvetting, inflammatoire darmziekten en reumatoïde artritis.(10,33,85,93-95) Berberine remt pathogene micro-organismen zoals E.coli en stimuleert de vermeerdering van gunstige micro-organismen zoals Akkermansia species en butyraatproducerende bacteriën.(96,97) Butyraat, een korteketenvetzuur, remt ontstekingen, versterkt tight junctions en verbetert de glucose- en vetstofwisseling. Dat berberine significante anti-obese, antidiabetische, lipidenverlagende en atheroscleroseremmende effecten heeft, is mede te danken aan modulatie van het intestinale microbiom.(93,97-100)

#### Prikkelbare darmsyndroom

Ongeveer een kwart van de mensen met prikkelbare darmsyndroom heeft overwegend last van diarree (PDS-D). In een Chinese studie is gekeken naar het effect van berberine(chloride) (tweemaal daags 200 mg gedurende 8 weken) of placebo bij 132 patiënten met PDS-D.(101) Berberine leidde tot significante afname van diarreefrequentie, buikpijn en sterke aandrang tot ontlasting, vergeleken met placebo. Daarnaast verbeterden de Birmingham IBS symptomscore (14 vragen), depressie- en angstscore (HA, hospital anxiety and depression scale) and IBSQOL (IBS scale for quality of life). (101-102) De onderzoekers kozen voor het testen van berberine bij PDS-D omdat berberine lekkende darm en disbiose tegengaat, secretore diarree remt, een pijnstillende werking heeft (mede via  $\mu$ -opioïde en  $\delta$ -opioïde receptoren, NO-gemedieerde signaalroutes, ontstekingsremming en afname oxidatieve stress), de darmperistaltiek reguleert en de stemming positief kan beïnvloeden.(91,101-104)

#### Inflammatoire darmziekten

Deze eigenschappen van berberine zijn ook interessant met betrekking tot de behandeling van inflammatoire darmziekten (IBD).(10,21,105) Daarbij heeft berberine immunomodulerende activiteit. Berberine remt de differentiatie van Th17-cellen (T-helpercel-17) en Th1-cellen door het tegengaan van activering van bepaalde MAPK signaalroutes (mitogen activated protein kinases) en disbiose.(10,106-110) Disregulatie van T-helpercellen, met name een verstoorde Th17/Treg en Th1/Th2 balans, speelt een belangrijke rol in de pathogenese van auto-immuunziekten zoals IBD, psoriasis, reumatoïde artritis, diabetes type 1 en multiple sclerose.(10,107,108) In verschillende diermodellen voor de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis remde berberine het ziekteproces met significante verlaging van de ontstekingsactiviteit (mede door remming NF $\kappa$ B activering) en IBD-score.(10,105,106,111) Of berberine geschikt is voor de (aanvullende) behandeling van IBD verdient nader onderzoek.

#### Refluxoesofagitis

Het onderste deel van de slokdarm kan ontstoken raken door het regelmatig terugvloeien van maagzuur in de slokdarm, met klachten zoals opboeren, brandend maagzuur, pijn achter het borstbeen en misselijkheid na het eten. In een diermodel voor GERD (gastro-oesofageale refluxziekte) zorgde berberinesuppletie voor dosisafhankelijke afname van maagzuurgeïnduceerde slokdarmbeschadiging en -ontsteking, met significante afname van pro-inflammatoire mediators in serum (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1).(112)

#### Bestralingsenteritis

In een humane pilotstudie zorgde berberinesuppletie (driemaal daags 300 mg) voor verlaging van de incidentie en ernst van (acute) bestralingsenteritis door radiotherapie voor zaadbalkanker, lymfoom of eierstokkanker.(113)

#### Verklevingen na buikchirurgie

Bij 8 van de 10 patiënten ontstaan na een buikoperatie intestinale verklevingen. Deze kunnen onder meer leiden tot darmobstructie, onvruchtbaarheid en chronische buikpijn. Er zijn aanwijzingen uit dieronderzoek dat (preventieve) suppletie met berberine helpt om deze verklevingen tegen te gaan door ontstekingsremming en neerregulatie van ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1).(114)

Berberine veelbelovende ontstekingsremmer

Ongecontroleerde ontsteking speelt een prominente rol bij de meeste chronische ziekten. Berberine heeft mede ontstekingsremmende activiteit door opregulatie van het enzym AMPK (AMP-activated protein kinase, een eiwitkinase) en neerregulatie van de transcriptiefactoren (specifieke eiwitten die de genexpressie reguleren), NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B) en AP-1 (activator protein-1). [21] AMPK reguleert diverse metabole en fysiologische processen (waaronder energiestofwisseling en ontstekingen). Wetenschappers concluderen uit een in-vitro studie waarin de ontstekingsremmende eigenschappen van acht ontstekingsremmende fytonutriënten zijn vergeleken met die van prednisolon, dat berberine, curcumine en pigallocatechinegallaat (EGCG, een catechine uit groene thee) veelbelovende alternatieven zijn voor corticosteroiden. [115] In een andere publicatie wijzen de wetenschappers op vervuiling van het aquatisch milieu door corticosteroiden. Ze stellen vast dat het voor de waterkwaliteit en dus ook voor de gezondheid van de mens beter zou zijn als behandelaars berberine zouden voorschrijven in plaats van prednisolon. [116]

#### Metabole-endocriene aandoeningen

In humane studies is aangetoond dat berberine een gunstige invloed heeft op diverse aspecten van metabool syndroom en diabetes type 2: (atherogene) dislipidemie, overgewicht en/of (centrale) obesitas, insulineresistentie, (sterk) verhoogde bloedglucosespiegel, verhoogde bloeddruk, oxidatieve stress en chronische (laaggradige) ontsteking. [1,23,29,117-120] Ook zijn er aanwijzingen uit preklinische studies dat berberine de ontwikkeling remt van diabetescomplicaties (zoals cardiomyopathie, neuropathie, retinopathie, encephalopathie, nefropathie). [29,144,182-189] Een belangrijk werkingsmechanisme van berberine is het activeren van AMPK, de metabole 'masterswitch'. [2,7,14,21,132,178-181]

#### Dislipidemie

Berberine is uitermate geschikt voor de preventie en behandeling van dislipidemie en is een goed alternatief voor statines, ook bij mensen met een leveraandoening zoals virale hepatitis. [7,12,14,121-123]

Wetenschappers van de International Lipid Expert Panel schrijven in een position paper over lipidenverlagende voedingssupplementen dat de effectieve dosis berberine 500 tot 1500 mg per dag is. [121] Het maximale effect van berberinesuppletie (in een bepaalde dosis) is vermoedelijk na een maand bereikt. [14] Ze geven goede suggesties met welke andere voedingsstoffen berberine eventueel kan worden gecombineerd, bijvoorbeeld met rode gist rijst of een statine, omdat de werkingsmechanismen verschillend zijn. [12,13,121,124] De combinatie van berberine en statine is echter af te raden vanwege mogelijke cardiotoxiciteit (zie interacties).

De werkzaamheid van berberine bij dislipidemie is aangetoond in vele preklinische studies en meerdere gerandomiseerde klinische studies en meta-analyses. [12-14,29,121,122,125-128] Aan klinische studies namen mensen deel met alleen hyperlipidemie of hyperlipidemie in combinatie met diabetes type 2, metabool syndroom, PCOS en/of hart- en vaatziekten. In een meta-analyse van 27 klinische studies met 2569 deelnemers is becijferd dat de LDL-spiegel daalt met gemiddeld 0,65 mmol/l (25,1 mg/dl) en de triglyceridenspiegel met gemiddeld 0,39 mol/l (34,5 mg/dl), terwijl de HDL-spiegel stijgt met gemiddeld 0,07 mmol/l (2,71 mg/dl). [12] Een andere meta-analyse concludeert dat de LDL-spiegel daalt met 20 tot 50 mg/dl en de triglyceridenspiegel met 25 tot 55 mg/dl door berberinesuppletie. [128] In een klinische studie met 91 proefpersonen leidde suppletie met berberine (driemaal daags 500 mg gedurende 3 maanden) tot afname van de totaalcholesterol-, LDL-cholesterolen triglyceridenspiegel met respectievelijk 29%, 25% en 35%. [124,125]

Berberine beïnvloedt de lipidenstofwisseling op verschillende manieren (pleiotrope werking). Berberine verhoogt het aantal LDL-receptoren, die LDL-cholesterol uit het bloed onttrekken, door verlaging van de genexpressie van PCSK9 (proproteïne convertase subtilisin/kexin type 9, een enzym dat LDL-receptoren afbreekt) en verhoging van de genexpressie voor LDL-receptoren. [121,124,129-131] Berberine stimuleert de afbraak van cholesterol in galzuren, verhoogt de vorming en uitscheiding van gal en stimuleert de uitscheiding van vrij cholesterol in gal. [3,14,121] Daarnaast verlaagt berberine de intestinale cholesterolabsorptie. [13,14,121] Doordat berberine het enzym AMPK (AMP-activated protein kinase) in levercellen activeert, worden meer vetten afgebroken en minder vetten aangemaakt. [121,180] Het darmmicrobioom dat is geassocieerd met (abdominale) obesitas zorgt ervoor dat meer energie uit voedsel wordt opgenomen. Door beïnvloeding van het (obesogene) darmmicrobioom kan berberine de calorie-inname en de novo lipogenese verlagen. [14,98]



## Overgewicht en/of (centrale) obesitas

Berberine gaat overgewicht en (centrale) obesitas tegen, evenals endocriene disfunctie van vetweefsel (hoge synthese pro-inflammatoire cytokines en adipokines, verhoogde leptine- en verlaagde adiponectinesynthese).(117,118) Berberine remt de groei van vetweefsel door de proliferatie van (kleine) adipocyten te ondersteunen, maar niet de differentiatie en hypertrofie ervan.(29,118) Vetweefsel met een groot percentage kleine vetcellen is gevoeliger voor insuline en produceert minder pro-inflammatoire cytokines en adipokines dan dezelfde hoeveelheid vetweefsel met naar verhouding veel grote vetcellen. (29,118, 132) Berberine stimuleert met name de vorming van bruin vetweefsel en verhoogt thermogenese in bruin (en wit) vetweefsel.(133,134)

## Metabool syndroom

In een placebogecontroleerde (pilot)studie met 24 proefpersonen met metabool syndroom leidde suppletie met berberine (driemaal daags 500 mg) tot remissie van metabool syndroom bij meer dan een derde van de proefpersonen.(1,117) Berberinesuppletie verlaagde de tailleomvang (-2,8%), systolische bloeddruk (-6,5%), triglyceridenspiegel (-42%) en glucosespiegel (AUC, area under curve, -10%). Daarnaast nam de insulinegevoeligheid toe met 48% en de insulinesecretie af met 27%.(117) De onderzoekers verklaren dat de insulinegevoeligheid mede stijgt door verbetering van de vetstofwisseling en afname van de vetmassa (die pro-inflammatoire adipokines produceert). In een andere klinische studie met 37 proefpersonen met metabool syndroom zorgde een lagere dosis berberine (driemaal daags 300 mg gedurende 3 maanden) ook voor significante verbetering van de insulinegevoeligheid (HOMA-IR, maat voor insulineresistentie, daalde met 41%).(118) Verder traden verbeteringen op van BMI (-13%), leptinespiegel (-36%), leptine/adiponectineratio (-24%), totaalcholesterolspiegel (-14%), LDL-cholesterolspiegel (-22%) en triglyceridenspiegel (-39%). Onderzoekers verwachten dat de combinatie berberine/ astaxanthine, eventueel aangevuld met rode gist rijst, een prima (synergetisch) alternatief is voor de combinatie metformine/ fenofibraat voor de behandeling van metabool syndroom.(135) De gebruikelijke dosis berberine bij metabool syndroom en diabetes type 2 is tweemaal of driemaal daags 500 mg.(23,135)

## Insulineresistentie en hyperglycemie

Bij insulineresistentie en beschadiging van bètacellen ondersteunt berberine de bètacelfunctie waardoor de insulinesynthese en -secretie verbetert, mede door verlaging van oxidatieve stress en ontsteking en activering van AMPK.(12,29,136,137) In lever, spier- en vetweefsel verbetert berberine de insulinegevoeligheid en glucose-opname door verhoging van de genexpressie van insulinerceptoren en verbetering van insuline-gemedieerde glucose-opname.(7,29,132,138) De insulinegevoeligheid verbetert ook door afname van dislipidemie, overgewicht, disbiose en ontsteking.(23,29,93,139)

## Diabetes type 2

De krachtige hypoglycemische werking van berberine werd voor het eerst beschreven in 1988, toen berberine werd gebruikt om diarree te behandelen bij diabetische patiënten.(23,140) Sindsdien schrijven veel Chinese artsen berberine voor bij diabetes type 2 (DM2).(23) De laatste dertig jaar zijn diverse humane studies en meta-analyses gepubliceerd, die de effectiviteit hebben aangetoond van berberine bij DM2, ook bij een (aanvankelijk) gebrekkige glycemische controle.(1,2,12,23,120,141-144) Berberine werkt even goed als reguliere orale antidiabetica in het verlagen van HbA1c (geglyceerd hemoglobine, maat voor de gemiddelde bloedglucosespiegel in de afgelopen 2 tot 3 maanden) en de nuchtere en postprandiale (na de maaltijd) bloedglucosespiegel en heeft als voordeel dat het geen significante bijwerkingen heeft.(12,23,120) Berberine kan als monotherapie of desgewenst naast reguliere antidiabetica worden ingezet (additief hypoglycemisch effect).(12,78,120) De dosis berberine in de klinische studies varieerde van 600-2700 mg/ dag (veelal 1000-2000 mg/dag) of 20 mg/ kg/dag.(12,120) Een dosis boven 2000 mg/ dag heeft waarschijnlijk geen meerwaarde en berberine is mogelijk minder effectief bij diabetici boven 60 jaar.(120)

In een placebogecontroleerde studie met 116 proefpersonen met diabetes en dislipidemie resulteerde berberinesuppletie (tweemaal 500 mg per dag gedurende 3 maanden) in significante verlaging van de nuchtere bloedglucosespiegel (van 7,0 naar 5,6 mmol/l), postprandiale bloedglucosespiegel (van 12,0 naar 8,9 mmol/l), HbA1c-spiegel (van 7,5 naar 6,6%) en significante verbetering van dislipidemie, vergeleken met placebo.(141) In een andere humane studie (met 84 diabetici) is aangetoond dat berberine (3x500 mg/dag gedurende 3 maanden) net zo effectief is in het verlagen van de nuchtere en postprandiale bloedglucosespiegel (van 10,6 naar 6,9 mmol/l, respectievelijk van 19,8 naar 11,1 mmol/l) als metformine

(3x500 mg/dag).(140) De HbA1c-spiegel daalde van 9,5 naar 7,5%.

In een klinische studie met 97 proefpersonen met DM2 was berberine (2x500 mg/dag) even effectief als metformine (2x750 mg/dag) en rosiglitazon, dat wegens ernstige bijwerkingen inmiddels van de markt is gehaald.(7) In de berberinegroep was na twee maanden de nuchtere bloedglucosespiegel gedaald met 26%, de HbA1c-spiegel met 18% en triglyceridenspiegel met 18%, vergeleken met de uitgangswaarden. Berberine verlaagde de triglyceridenspiegel beter dan metformine. Tevens daalden de spiegels van leverenzymen (alanine-aminotransferase (ALAT),  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ GT) significant (weliswaar binnen de normaalwaarden) en nam de seruminsulinespiegel met 28% af.(7)

#### Leveraandoeningen

##### Niet-alcoholische leververvetting

Berberine heeft, mede door verbetering van de darmbarrièrefunctie, een gunstige invloed op de leverfunctie bij nietalcoholische leververvetting (NAFLD) door insulineresistentie (dierstudie).(85) In een humane studie zorgde berberinesuppletie (driemaal daags 500 mg voor de maaltijd), naast leefstijlinterventie, voor significante afname van leversteatose (afname levervetgehalte ruim 57%), gewichtsdaling, verbetering van insulinegevoeligheid en daling van bloedlipidenspiegels, vergeleken met alleen de leefstijlinterventie.(28) Daarnaast verlaagde berberine ontsteking en oxidatieve stress in de lever. De onderzoekers constateerden dat berberine beter werd opgenomen dan ze verwachtten op basis van dierstudies. Het berberinegehalte in de lever was 50 keer hoger dan in bloedplasma. In de lever zorgde berberine voor significante opregulatie van de expressie van genen, gerelateerd aan de glucose- en vetstofwisseling, en neerregulatie van de genexpressie voor lipogenese.(28) In een tweede klinische studie daalde het gehalte ceramiden in de lever significant door berberinesuppletie. Dit type lipiden speelt een belangrijke rol in de pathogenese van NAFLD.(145,146) Een dierstudie suggereert dat berberine (ziekte)progressie van leversteatose naar steatohepatitis en fibrose remt.(147)

##### Leverfibrose

Leverfibrose (littekenweefsel in de lever) met achteruitgang van de leverfunctie is het gevolg van langdurige beschadiging van de lever, bijvoorbeeld door virale hepatitis (B, C), auto-immuunziekten, alcoholisme, NAFLD, steatohepatitis of het gebruik van bepaalde medicijnen. Hepatische stellaatcellen (HSC) spelen een centrale rol in het ziekteproces. HSC fungeren normaliter als reservoir voor vitamine A, maar bij leverbeschadiging stimuleren HSC de vorming van littekenweefsel. Berberine is een veelbelovende stof voor de behandeling van leverfibrose, mede door remming van HSC en activering van AMPK (AMP-activated protein kinase) signaalroutes.(148)

##### Levercirrose

Een te hoge tyraminespiegel bij levercirrose is geassocieerd met complicaties zoals nierfunctiedaling en hepatische encephalopathie. In een humane studie verlaagde berberine (600-800 mg/dag) hypertyraminemie bij patiënten met levercirrose.(3)

#### Hart- en vaatziekten

##### Atherosclerose

In-vitro en in-vivo studies laten zien dat berberine de vorming van atherosclerotische plaques remt, helpt bij het stabiliseren van plaques, plaatjesaggregatie remt en trombusvorming tegengaat.(2,3,12,29,119,149) Ook remt berberine versnelde atherosclerose door hypertensie.(2)

##### Hypertensie

Hypertensie kan geïsoleerd voorkomen of in combinatie met metabool syndroom, diabetes type 2 en/of dislipidemie. In een meta-analyse (vijf klinische studies) is geconcludeerd dat berberine een bloeddrukverlagende werking heeft en kan worden gecombineerd met leefstijlverandering en/of reguliere antihypertensiva zoals nitrendipine, amlodipine of metoprolol (additief effect).(12,121) Bij suppletie met alleen berberine daalden de systolische en diastolische bloeddruk met gemiddeld 5,97 en 2,69 mmHg. In combinatie met reguliere antihypertensiva daalden de systolische en diastolische bloeddruk met 4,91 en 2 mmHg, vergeleken met alleen reguliere antihypertensiva.(12) Het bloeddrukverlagende effect is mede het gevolg van verbetering van endotheelafhankelijke vaatverwijding en remming van ACE (angiotensine-convertering enzyme).(2,12,119,132)

### Hartritmestoornis

Er zijn aanwijzingen dat berberine helpt tegen hartritmestoornissen en de kans op een (fatale) hartritmestoornis na een hartinfarct verkleint.(2,3,6,150) In een Chinese pilotstudie was berberine (viermaal daags 300 tot 500 mg, gemiddeld 1300 mg/dag, gedurende 12 maanden) even effectief als amiodaron tegen (recidivering van) atriumfibrillatie.(151)

### Ischemische hartziekte en hartfalen

Berberine beschermt organen zoals het hart tegen ischemie-reperfusieschade, onder meer bij ischemische hartziekte en myocardiinfarct.(2, 152) In een diermodel voor hartfalen remde berberine ziekteprogressie.(2) Een humane placebogecontroleerde pilotstudie (156 proefpersonen met hartfalen) suggereert dat berberine (1200- 2000 mg/dag) de hartfunctie verbetert, de lichamelijke conditie verhoogt en de sterftekans verlaagt. (150)

### Abdominale aorta-aneurysma

Berberine is mogelijk geschikt voor de preventie en behandeling van abdominale aorta-aneurysma.(2) Preklinische studies laten zien dat berberine vasculaire remodelering (microscopisch of macroscopisch waarneembare verandering in weefselstructuur) en ontsteking remt, aortastijfheid verlaagt, dislipidemie tegengaat en polsgolfsnelheid (pulse wave velocity) in de aorta verbetert.(2)

### Hersenaandoeningen

#### Disfunctie bloedhersenbarrière

Er zijn aanwijzingen dat disbiose en 'leaky gut' kunnen leiden tot 'leaky brain', mede door het ontstaan van systemische (laaggradige) ontsteking.(83,153,154) Met lekkende darm geassocieerde systemische ontsteking leidt tot beschadiging van tight junctions van de bloedhersenbarrière, waardoor ongewenste moleculen (waaronder (microbiële) toxines, antigenen en ontstekingsmediatoren) in de hersenen terechtkomen en neuro-inflammatie en oxidatieve stress induceren.(83,155) Verstoring van de bloedhersenbarrière is onder meer in verband gebracht met (leeftijdsgelateerde) neurodegeneratie, cognitieve achteruitgang, de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, angst, majeure depressie, bipolaire stoornis, autisme, schizofrenie, psychose, beroerte en multiple sclerose.(83,153,155-158)

### Stemmingsstoornissen

Berberine is een veelbelovende stof voor de behandeling van stemmingsstoornissen (depressie, bipolaire stoornis, angststoornis).(6,26,159) Dierstudies suggereren dat (oraal ingenomen) berberine antidepressieve activiteit heeft, mede door bescherming van de slijmvliezen van het maagdarmkanaal tegen (chronische) stressgeïnduceerde beschadiging en ontsteking, remming van neuro-inflammatie in de hippocampus door onderdrukking van NF- $\kappa$ B signalering, verhoging van monoamine neurotransmitters (serotonine, dopamine, norepinefrine) in de hippocampus door remming van monoamine-oxidase, beïnvloeding van sigma receptor-1 (modulatie neurotransmitters), verhoging van BDNF (brain-derived neurotrophic factor), verlaging van de plasmacortisolspiegel en verlaging van oxidatieve stress in de hersenen.(154,160-162)

Bipolaire stoornis verbetert mogelijk mede door verlaging van POPs (prolyl oligopeptides), die een rol spelen bij de vorming van neuropeptide precursors. Neuropeptiden zijn kleine eiwitachtige moleculen die hersencellen gebruiken om met elkaar te communiceren. Berberine remt POPs op dosisafhankelijke wijze. (26,163) Dieronderzoek suggereert dat een hoge dosis berberine angst vermindert.(178) Dit komt mede door verhoging van de afbraak van monoamine neurotransmitters, verlaging van de serotonerge neurotransmissie, binding aan GABA-A receptoren en remming van glutamaatreceptoren.(26)

### Neurodegeneratieve en neuropsychiatrische ziekten

Wetenschappers concluderen uit preklinische studies dat berberine mogelijk neurodegeneratieve ziekten (Alzheimer, Parkinson, Huntington) remt door inhibitie van pathogene enzymen, verlaging van neuro-inflammatie en oxidatieve stress in de hersenen, stimulering van autofagie en remming van apoptose. (6,27,164-166) Ook zijn er aanwijzingen uit dierstudies dat berberine neuroprotectieve effecten heeft bij multiple sclerose, cerebrale ischemie, hersenletsel, schizofrenie, aluminiumstapeling en PTSS (posttraumatische stressstoornis).(8,164,167-169)

## Overige aandoeningen

PCOS: suppletie met berberine (3x500 mg/dag gedurende 12 weken voorafgaande aan gecontroleerde ovariële stimulatie) werkt bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom net zo goed als metformine (3x500 mg/dag) in het verbeteren van de slagingskans van IVF (in-vitro fertilisatie), het verlagen van de kans op OHSS (ovariële hyperstimulatie syndroom) en het normaliseren van endocriene en metabole parameters.

(170) Echter, in de berberinegroep waren significant meer levend geboren dan in de metforminegroep.

Allergieën: er zijn aanwijzingen uit verschillende in-vitro en in-vivo studies dat berberine immunomodulerende effecten heeft en hooikoorts, astma, atopisch eczeem, voedselallergie en allergische contactdermatitis kan verlichten.(24,171-175)

Trombocytopenie (primair/secundair): berberine kan het aantal bloedplaatjes verhogen bij primaire of secundaire trombocytopenie (humane studie).(3,6,176)

Mondafeten: recidiverende stomatitis aphthosa (orale ulceraties) zonder duidelijke oorzaak komt vaak voor. In een placebogecontroleerde klinische studie zorgde het aanbrengen van een gel met berberine (5 mg/g, viermaal daags gedurende 5 dagen) voor significante pijnverlichting en snellere genezing van de mondzweren.(177) Onderzoekers schrijven dit mede toe aan de ontstekingsremmende, antimicrobiële en wondhelende eigenschappen van berberine.

Longschade door radiotherapie: een klinische studie met longkankerpatiënten heeft aangetoond dat berberine (20 mg/kg/dag) significante bescherming biedt tegen stralingsgeïnduceerde beschadiging van longweefsel, met daling van ontstekingsmediatoren en een betere longfunctie.(190)

Kanker: een groot aantal in-vitro en in-vivo studies suggereren dat berberine krachtige kankerremmende eigenschappen bezit bij onder meer borst-, long-, colorectaal-, eierstok-, prostaat-, lever- en baarmoederhalskanker.(6,21191-195) Meer (klinisch) onderzoek zal moeten uitwijzen of berberine ingezet kan worden voor de preventie en (aanvullende) behandeling van kanker.

## Bijwerkingen en veiligheid

Berberine heeft een lage toxiciteit in de aanbevolen dosering (200-2000 mg/dag) en mag langdurig worden gebruikt.(6,12) Met name bij de hogere doseringen hebben sommige mensen last van (milde) maagdarmklachten (zoals constipatie, diarree, opgeblazen gevoel, winderigheid), vergelijkbaar met placebo. (12,14) Meestal verdwijnen deze klachten binnen 4 weken, soms is het nodig de dosis te verlagen tot maximaal 500 mg/dag.(1) Maagdarmklachten treden minder vaak op als berberine na de maaltijd wordt ingenomen.(23) Berberine is veilig voor mensen met een chronische leverziekte.(7) Berberine kan in de meeste gevallen goed gecombineerd worden met reguliere medicijnen; aanpassing van de dosis van het medicijn kan echter nodig zijn (zie interacties).

## Contra-indicaties

Zwangerschap en het geven van borstvoeding

Lage bloeddruk

## Interacties

Berberine heeft onder meer bloedglucoseverlagende, lipidenverlagende, plaatjesaggregatie-remmende en bloeddrukverlagende effecten. Mensen die antidiabetica, cholesterolverlagers, antistollingsmedicatie, bloedplaatjesaggregatieremmers of antihypertensiva gebruiken, dienen hiermee rekening te houden.

In een humane pilotstudie zorgde berberine (driemaal daags 300 mg) voor significante verlaging van de activiteit van de cytochrom P450 enzymen CYP2D6, CYP2C9 en CYP3A4.(196) Dit effect is waarschijnlijk dosisafhankelijk.(1) Dit impliceert dat de bloedspiegel (en biologische beschikbaarheid) van medicijnen, die door CYP2D6, CYP2C9 en/of CYP3A4 worden omgezet, (sterk) kan stijgen bij gelijktijdig gebruik van berberine. Aangezien veel medicijnen door CYP3A4 worden afgebroken, is het belangrijk op mogelijke interacties bedacht te zijn. Wees terughoudend met berberinesuppletie of overleg of de dosis van het medicijn aangepast mag worden.

De plasmaspiegel van ciclosporine (mede bepaald door de activiteit van de effluxpomp P-glycoproteïne en CYP3A4) stijgt significant bij gelijktijdig gebruik van berberine (driemaal daags 200 mg). Dit is in verschillende humane studies aangetoond.(197-199) Het is mogelijk berberine te blijven gebruiken als de dosis ciclosporine wordt aangepast.

Berberine verhoogt mogelijk de bloedspiegel van digoxine en metformine (dierstudies).(6,29)

Gebruik berberine liever niet in combinatie met macroliden (zoals erytromycine, claritromycine en azitromycine) vanwege mogelijke versterking van cardiotoxiciteit.(57)

Berberine in combinatie met statines verhoogt de kans op (ernstige) cardiotoxiciteit.(200) Voor zover bekend is het wel veilig om berberine te combineren met rode gist rijst.(201)

Berberine beschermt tegen toxiciteit van onder meer cisplatine, cyclofosfamide, doxorubicine, paclitaxel, bleomycine, methotrexaat en paracetamol (dierstudies).(2,159)

Berberine gaat mogelijk ijzerstapeling en ijzergeïnduceerde beschadiging van lever en nieren tegen, mede door ijzerchelatie en verlaging van oxidatieve stress (dierstudie).(202)

Berberine beschermt mogelijk tegen loodgeïnduceerde oxidatieve stress en lever- en niertoxiciteit (dierstudies).(203,204)

Preklinisch onderzoek suggereert dat berberine antidepressieve activiteit heeft, mede door remming van het enzym monoamine oxidase.(102) Of berberine in normale doseringen de werking van MAO-remmers kan versterken, is onbekend.

Berberine beschermt tegen ethanolgeïnduceerde maagzweren (dierstudie).(205)

## Referenties

1. Imanshahidi M et al. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): A clinical review. *Phytother Res.* 2019;33(3):504-523.
2. Feng X et al. Berberine in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanisms to therapeutics. *Theranostics.* 2019;9(7):1923-1951.
3. Birdsall TC et al. Berberine: therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants. *Altern Med Rev.* 1997;2(2): 94-103.
4. Chu M et al. Berberine: a medicinal compound for the treatment of bacterial infections. *Clin Microbial.* 2014;3:150.
5. Neag MA et al. Berberine: botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders. *Front Pharmacol.* 2018;9:557.
6. Bone K et al. *Berberis bark and Hydrastis root.* In: Principles and practice of phytotherapy. Elsevier 2013;399-418. ISBN 978-0-445-06992-5.
7. Zhang H et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism.* 2010;59(2):285-92.
8. Ahmed T et al. Berberine and neurodegeneration: A review of literature. *Pharmacol Rep.* 2015;67(5):970-9.
9. Yuan ZY et al. TATA boxes in gene transcription and poly (A) tails in mRNA stability: New perspective on the effects of berberine. *Sci Rep.* 2015;5:18326.
10. Habtemariam S. Berberine and inflammatory bowel disease: a concise review. *Pharmacol Res.* 2016;113(A):592-599.
11. Zhu X et al. The preconditioning of berberine suppresses hydrogen peroxide-induced premature senescence via regulation of sirtuin 1. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:2391820.
12. Lan J et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol.* 2015;161:69-81.
13. Bertuccioli A et al. Berberine and dyslipidemia: different applications and biopharmaceutical formulations without statin-like molecules—a meta-analysis. *J Med Food.* 2019 Aug 23.
14. Wang Y et al. Update on the benefits and mechanisms of action of the bioactive vegetal alkaloid berberine on lipid metabolism and homeostasis. *Cholesterol.* 2018;2018:7173920.
15. Di Pierro F et al. Preliminary study about the possible glyceemic clinical advantage in using a fixed combination of *Berberis aristata* and *Silybum marianum* standardized extracts versus only *Berberis aristata* in patients with type 2 diabetes. *Clin Pharmacol.* 2013;5:167-74.
16. Zhang H et al. Enhancement of berberine hypoglycemic activity by oligomeric proanthocyanidins. *Molecules.* 2018;23(12):3318.
17. Tan XS et al. Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats. *PLoS One* 2013;8:e77969.
18. Kumar A et al. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update. *Eur J Pharmacol.* 2015;761:288-97.
19. Spinozzi S et al. Berberine and its metabolites: relationship between physicochemical properties and plasma levels after administration to human subjects. *J Nat Prod.* 2014;77(4):766-72.
20. Yuan ZY et al. TATA boxes in gene transcription and poly (A) tails in mRNA stability: New perspective on the effects of berberine. *Sci Rep.* 2015;5:18326.
21. Zou K et al. Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on anti-inflammatory and antitumor effects in the digestive system. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(2):157-167.
22. Wang Z et al. Berberine ameliorates collagen-induced arthritis in rats associated with anti-inflammatory and anti-angiogenic effects. *Inflammation* 2014;37(5):1789-1798.
23. Dong H et al. Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:591654.
24. Li Z et al. Berberine improves airway inflammation and inhibits NF- $\kappa$ B signaling pathway in an ovalbumin-induced rat model of asthma. *J Asthma.* 2016;53(10):999-1005.
25. Chelakkot C et al. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med.* 2018;50(8):103.

26. Fan J et al. Pharmacological effects of berberine on mood disorders. *J Cell Mol Med.* 2019;23(1):21-28.
27. Fan D et al. Combating neurodegenerative diseases with the plant alkaloid berberine: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Curr Neuropharmacol.* 2019;17(6):563-579.
28. Yan HM et al. Efficacy of berberine in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS one* 2015;10:e0134172.
29. Pirillo A et al. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: from in vitro evidence to clinical studies. *Atherosclerosis.* 2015;243(2):449-61.
30. Abd El-Wahab AE et al. 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.
31. Song S et al. Downregulation of cellular c-Jun N-terminal protein kinase and NF- $\kappa$ B activation by berberine may result in inhibition of herpes simplex virus replication. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5068-78.
32. Freile ML et al. Antimicrobial activity of aqueous extracts and of berberine isolated from *Berberis heterophylla*. *Fitoterapia.* 2003;74(7-8):702-5.
33. Lv Z et al. Berberine blocks the relapse of *Clostridium difficile* infection in C57BL/6 mice after standard vancomycin treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(7):3726-35.
34. Jeong HW et al. Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(4):E955-64.
35. Chu M et al. Role of berberine in anti-bacterial as a high-affinity LPS antagonist binding to TLR4/MD-2 receptor. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:89.
36. Imanshahidi M et al. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytother Res.* 2008;22(8):999-1012.
37. Sun D et al. Influence of berberine sulfate on synthesis and expression of Pap fimbrial adhesin in uropathogenic *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:1274-1277.
38. Zhang S et al.(2018). The effect of berberine on the transcriptome and proteome of *E. coli*. *bioRxiv.* <https://doi.org/10.1101/318733>.
39. Shi C et al. Combination of berberine and ciprofloxacin reduces multi-resistant *Salmonella* strain biofilm formation by depressing mRNA expressions of luxS, rpoE, and ompR. *J Vet Sci.* 2018;19(6):808-816.
40. Thoulouze MI et al. Can viruses form biofilms? *Trends Microbiol.* 2011;19(6):257-62.
41. Costa-Orlandi CB et al. Fungal biofilms and polymicrobial diseases. *J Fungi (Basel).* 2017;3(2):22.
42. Xiang DY et al. The effects of berberine on *Clostridium perfringens* induced necrotic enteritis in broiler chickens. *Arch Clin Microbiol.* 2017;8:3.
43. Boberek JM et al. Genetic evidence for inhibition of bacterial division protein FtsZ by berberine. *PLoS ONE* 2010;5:e13745.
44. Wojtyczka RD et al. Berberine enhances the antibacterial activity of selected antibiotics against coagulase-negative staphylococcus strains in vitro. *Molecules* 2014;19:6583-6596.
45. Mahmoudvand H et al. In vivo evaluation of *Berberis vulgaris* extract on acute toxoplasmosis in mice. *Marmara Pharmaceut J.* 2017;21(3):558-563.
46. Bhandari DK et al. Antimicrobial activity of crude extracts from *Berberis asiatica* stem bark. *Pharmaceut Biol.* 2000;38(4):254-257.
47. Yu HH et al. Antimicrobial activity of berberine alone and in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Food.* 2005;8(4):454-61.
48. Sun D et al. Berberine sulfate blocks adherence of *Streptococcus pyogenes* to epithelial cells, fibronectin, and hexadecane. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;32:1370-1374.
49. Kuang TJ et al. In vitro antibacterial effects of berberine on mycobacterium tuberculosis. *Zhong Guo Zhong Yao Za Zhi* 2001;26:867-8.
50. Wang D et al. Global transcriptional profiles of *Staphylococcus aureus* treated with berberine chloride. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;279(2):217-25.
51. Tan J et al. Antimicrobial characteristics of berberine against prosthetic joint infection-related *Staphylococcus aureus* of different multilocus sequence types. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):218.
52. Shen YB et al. The effects of berberine on the magnitude of the acute inflammatory response induced by *Escherichia coli* lipopolysaccharide in broiler chickens. *Poult Sci.* 2010;89(1):13-9.
53. Khin-Maung-U et al. Clinical trial of berberine in acute watery diarrhoea. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291(6509):1601-5.
54. Zhang D et al. Berberine containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication: an open-label randomized phase IV trial. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(32):e7697.
55. Wu X et al. Berberine demonstrates anti-inflammatory properties in *Helicobacter pylori*-infected mice with chronic gastritis by attenuating the Th17 response triggered by the B cell-activating factor. *J Cell Biochem.* 2018;119(7):5373-5381.
56. Jiang X et al. Berberine combined with triple therapy versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:8716910.
57. Zhi D et al. The enhancement of cardiac toxicity by concomitant administration of berberine and macrolides. *Eur J*

- Pharm Sci. 2015;76:149-55.
58. Hu JP et al. Coptidis rhizoma inhibits growth and proteases of oral bacteria. *Oral Dis.* 2000;6:297-302.
59. Hung TC et al. Berberine inhibits hepatitis C virus entry by targeting the viral E2 glycoprotein. *Phytomedicine.* 2019;53:62-69.
60. Yan YQ et al. Anti-influenza activity of berberine improves prognosis by reducing viral replication in mice. *Phytother Res.* 2018;32(12):2560-2567.
61. Wu Y et al. In vivo and in vitro antiviral effects of berberine on influenza virus. *Chin J Integr Med.* 2011;17(6):444-52.
62. Chin LW et al. Anti-herpes simplex virus effects of berberine from *Coptidis rhizoma*, a major component of a Chinese herbal medicine, Ching-Wei-San. *Arch Virol.* 2010;155:1933-1941.
63. Wang H et al. Berberine inhibits enterovirus 71 replication by downregulating the MEK/ERK signaling pathway and autophagy. *Virol J.* 2017;14(1):2.
64. Hayashi K et al. Antiviral activity of berberine and related compounds against human cytomegalovirus. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007;17:1562-1564.
65. Luginani A et al. The isoquinoline alkaloid berberine inhibits human cytomegalovirus replication by interfering with the viral Immediate Early-2 (IE2) protein transactivating activity. *Antiviral Res.* 2019;164:52-60.
66. Dai Q et al. Berberine restricts coxsackievirus B type 3 replication via inhibition of c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) and p38 MAPK activation in vitro. *Med Sci Monit.* 2017;23:1448-1455.
67. Shin HB et al. Inhibition of respiratory syncytial virus replication and virus-induced p38 kinase activity by berberine. *Int Immunopharmacol.* 2015;27(1):65-68.
68. Batista MN et al. Natural products isolated from oriental medicinal herbs inactivate zika virus. *Viruses.* 2019;11(1).
69. Varghese FS et al. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antivir Res.* 2016;126:117-124.
70. Varghese FS et al. The antiviral alkaloid berberine reduces Chikungunya virus-induced mitogen-activated protein kinase signaling. *J Virol.* 2016;90(21):9743-9757.
71. Yang Z et al. Fluconazole inhibits cellular ergosterol synthesis to confer synergism with berberine against yeast cells. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;13:125-130.
72. Iwazaki RS et al. In vitro antifungal activity of the berberine and its synergism with fluconazole. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2010;97(2):201-5.
73. Dhamgaye S et al. Molecular mechanisms of action of herbal antifungal alkaloid berberine, in *Candida albicans*. *PLoS ONE* 2014;9(8):e104554.
74. Han Y et al. Berberine synergy with amphotericin B against disseminated candidiasis in mice. *Biol Pharm Bull.* 2005;28(3):541-4.
75. Luo H et al. In vitro susceptibility of berberine combined with antifungal agents against the yeast form of *Talaromyces marneffeii*. *Mycopathologia.* 2019;184(2):295-301.
76. Kaneda Y et al. In vitro effects of berberine sulfate on the growth of *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* and *Trichomonas vaginalis*. *Ann Trop Med Parasitol.* 1991;85:417-425.
77. Gupte S. Use of berberine in treatment of giardiasis. *Am J Dis Child.* 1975;129:866.
78. De Sarkar S et al. Berberine chloride mediates its antileishmanial activity by inhibiting *Leishmania* mitochondria. *Parasitol Res.* 2019;118(1):335-345.
79. Vennerstrom JL et al. Berberine derivatives as anti-leishmanial drugs. *Antimicrob Agent Chemother.* 2005;34:198-211.
80. Sheng WD et al. Treatment of chloroquine-resistant malaria using pyrimethamine in combination with berberine, tetracycline or cotrimoxazole. *East Afr Med J.* 1997;74:283-284.
81. Dkhil MA et al. Berberine protects against murine malaria-induced spleen tissue damage. *Biomed Res.* 2015;26(2):333-337.
82. Dkhil MA et al. Role of berberine in ameliorating *Schistosoma mansoni*-induced hepatic injury in mice. *Biol Res.* 2014;47:8.
83. Obrenovich ME. Leaky gut, leaky brain? *Microorganisms.* 2018;6(4):107.
84. Lee B et al. Tight junction in the intestinal epithelium: its association with diseases and regulation by phytochemicals. *J Immunol Res.* 2018;2018:2645465.
85. Li D et al. Amelioration of intestinal barrier dysfunction by berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in rats. *Pharmacogn Mag.* 2017;13(52):677-682.
86. Li N et al. Berberine attenuates pro-inflammatory cytokine-induced tight junction disruption in an in vitro model of intestinal epithelial cell. *Eur J Pharm Sci.* 2010;40:1-8.
87. Gu L et al. Berberine ameliorates intestinal epithelial tight-junction damage and down-regulates myosin light chain kinase pathways in a mouse model of endotoxemia. *J Infect Dis.* 2011;203:1602-12.
88. Cao M et al. Amelioration of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ -induced intestinal epithelial barrier dysfunction by berberine via suppression of MLCK-MLC phosphorylation signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8(5):e61944.
89. Shan CY et al. Alteration of the intestinal barrier and GLP2 secretion in berberine-treated type 2 diabetic rats. *J Endocrinol.* 2013;218(3):255-62.

90. Zhang Q et al. Preventive effect of *Coptis chinensis* and berberine on intestinal injury in rats challenged with lipopolysaccharides. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(1):61-69.
91. Hou Q et al. Berberine improves intestinal epithelial tight junctions by upregulating A20 expression in IBSD mice. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109206.
92. Amasheh M et al. TNF $\alpha$ -induced and berberine-antagonized tight junction barrier impairment via tyrosine kinase, Akt and NF $\kappa$ B signaling. *J Cell Sci.* 2010;123(Pt 23):4145-55.
93. Han J et al. Modulating gut microbiota as an anti-diabetic mechanism of berberine. *Med Sci Monit.* 2011;17: RA164-RA167.
94. Liu D et al. Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018;126(8):513-520.
95. Yue M et al. The gut microbiota modulator berberine ameliorates collagen-induced arthritis in rats by facilitating the generation of butyrate and adjusting the intestinal hypoxia and nitrate supply. *FASEB J.* 2019:fj201900425RR.
96. Peng L et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J Nutr.* 2009;139(9):1619-25.
97. Zhu L et al. Berberine treatment increases *Akkermansia* in the gut and improves high-fat diet-induced atherosclerosis in ApoE(-/-) mice. *Atherosclerosis.* 2018;268:117-26.
98. Zhang X. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. *PLoS One* 2012;7:e42529.
99. Shi Y et al. Berberine treatment reduces atherosclerosis by mediating gut microbiota in apoE-/- mice. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:1556-1563.
100. Wang Y et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism. *Metabolism.* 2017;70:72-84.
101. Chen C et al. A randomized clinical trial of berberine hydrochloride in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Phytother Res.* 2015;29(11):1822-7.
102. Kong LD et al. Monoamine oxidase inhibitors from rhizoma of *Coptis chinensis*. *Planta Med.* 2001;67:74-76.
103. Feng Y et al. Inhibiting roles of berberine in gut movement of rodents are related to activation of the endogenous opioid system. *Phytother Res.* 2013;27:1564-1571.
104. Chen C et al. Berberine improves intestinal motility and visceral pain in the mouse models mimicking diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) symptoms in an opioid-receptor dependent manner. *PLoS One.* 2015;10(12):e0145556.
105. Hong T et al. Suppressive effect of berberine on experimental dextran sulfate sodium-induced colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012;34(3):391-7.
106. Li C et al. Berberine ameliorates TNBS induced colitis by inhibiting inflammatory responses and Th1/Th17 differentiation. *Mol Immunol.* 2015;67(2 Pt B):444-54.
107. Yasuda K et al. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Semin Immunopathol.* 2019;41(3):283-297.
108. Cui G et al. Berberine differentially modulates the activities of ERK, p38 MAPK, and JNK to suppress Th17 and Th1 T cell differentiation in type 1 diabetic mice. *J Biol Chem.* 2009;284(41):28420-9.
109. Broom OJ et al. Mitogen activated protein kinases: a role in inflammatory bowel disease? *Clin Exp Immunol.* 2009;158(3):272-80.
110. Cui H et al. Berberine regulates Treg/Th17 balance to treat ulcerative colitis through modulating the gut microbiota in the colon. *Front Pharmacol.* 2018;9:571.
111. Zhu L et al. Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats. *Int Immunopharmacol.* 2019;68:242-251.
112. Choo BK et al. Berberine protects against esophageal mucosal damage in reflux esophagitis by suppressing proinflammatory cytokines. *Exp Ther Med.* 2013;6(3):663-670.
113. Li G et al. Berberine inhibits acute radiation intestinal syndrome in human with abdomen radiotherapy. *Med Oncol.* 2010;27:919-925.
114. Zhang Y et al. Berberine hydrochloride prevents postsurgery intestinal adhesion and inflammation in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;349(3):417-26.
115. Allijn IE et al. Head-to-head comparison of anti-inflammatory performance of known natural products in vitro. *PLoS ONE* 2016;11(5): e0155325.
116. Allijn IE et al. Environmental impact of switching from the synthetic glucocorticoid prednisolone to the natural alkaloid berberine. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199095.
117. Pérez-Rubio KG et al. Effect of berberine administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013;11(5):366-9.
118. Yang J 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.
119. Tabeshpour J et al. A review of the effects of *Berberis vulgaris* and its major component, berberine, in metabolic syndrome. *Iran J Basic Med Sci.* 2017;20(5):557-568.



120. Liang Y et al. Effects of berberine on blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic literature review and a meta-analysis. *Endocr J.* 2019;66(1):51-63.
121. Cicero AFG et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2017;13(5):965-1005.
122. Zhang LS et al. Efficacy and safety of berberine alone or combined with statins for the treatment of hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Chin Med.* 2019;47(4):751-767.
123. Zhao W et al. Reduction of blood lipid by berberine in hyperlipidemic patients with chronic hepatitis or liver cirrhosis. *Biomed Pharmacother.* 2008;62:730-1.
124. Kong WJ et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med.* 2004;10:1344-1351.
125. Doggrell SA. Berberine--a novel approach to cholesterol lowering. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14(5):683-5.
126. Dong H et al. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Planta Med.* 2013;79(6):437-46.
127. Ju J et al. Efficacy and safety of berberine for dyslipidaemias: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Phytomedicine.* 2018;50:25-34.
128. Koppen LM et al. Efficacy of berberine alone and in combination for the treatment of hyperlipidemia: a systematic review. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2017;22(4):956-968.
129. Gearing ME. A potential new weapon against heart disease: PCSK9 inhibitors. Harvard University, 2015. <http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2015/a-potential-new-weapon-against-heart-disease-pcsk9-inhibitors/>
130. Cameron J et al. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis* 2008;201(2):266-73.
131. Dong B et al. Inhibition of PCSK9 transcription by berberine involves down-regulation of hepatic HNF1 $\alpha$  protein expression through the ubiquitin-proteasome degradation pathway. *J Biol Chem.* 2015;290(7):4047-58.
132. Firouzi S et al. Barberry in the treatment of obesity and metabolic syndrome: possible mechanisms of action. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:699-705.
133. Zhang Z et al. Berberine activates thermogenesis in white and brown adipose tissue. *Nat Commun.* 2014;5:5493.
134. Wu L et al. Berberine promotes the recruitment and activation of brown adipose tissue in mice and humans. *Cell Death Dis.* 2019;10(6):468.
135. DiNicolantonio JJ et al. Astaxanthin plus berberine: a nutraceutical strategy for replicating the benefits of a metformin/fibrate regimen in metabolic syndrome. *Open Heart.* 2019;6:e000977.
136. Lee YS et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes* 2006;55:2256-64.
137. Zhou L et al. Berberine acutely inhibits insulin secretion from beta-cells through 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate signaling pathway. *Endocrinol.* 2008;149:4510-4518
138. Kong WJ et al. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression. *Metabolism* 2009;58:109-119.
139. Xie W et al. Diabetes is an inflammatory disease: evidence from traditional Chinese medicines. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(4):289-301.
140. Yin J et al. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2008;57(5):712-717. 141. Zhang Y et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2559-65.
142. Rao A. Efficacy of berberine hydrochloride on biochemical parameters in Indian type 2 diabetic patients. *Endocrine Practice* 2017;23:18A.
143. Derosa G et al. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12:1113-24.
144. Chang W et al. Berberine as a therapy for type 2 diabetes and its complications: from mechanism of action to clinical studies. *Biochem Cell Biol.* 2015;93(5):479-86.
145. Chang X et al. Lipid profiling of the therapeutic effects of berberine in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Transl Med.* 2016;14:266.
146. Pagadala M et al. Role of ceramides in nonalcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(8):365-71.
147. Zhang Z et al. Berberine prevents progression from hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis by reducing endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep.* 2016;6:20848.
148. Wang N et al. Berberine inhibition of fibrogenesis in a rat model of liver fibrosis and in hepatic stellate cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:8762345.
149. Wu JF et al. Effects of berberine on platelet aggregation and plasma levels of TXB2 and 6-keto-PGF1 alpha in rats with reversible middle cerebral artery occlusion. *Yao Hsueh Hsueh Pao.* 1995;30:98-102.
150. Zeng XH et al. Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;92(2):173-176.
151. Zheng H et al. Antimicrobial natural product berberine is efficacious for the treatment of atrial fibrillation. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3146791.

152. Liu DQ et al. Berberine protects against ischemia-reperfusion injury: A review of evidence from animal models and clinical studies. *Pharmacol Res.* 2019;148:104385.
153. Morris G et al. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: drivers and consequences. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018;52(10):924-948.
154. Zhu X et al. Effects of berberine on a rat model of chronic stress and depression via gastrointestinal tract pathology and gastrointestinal flora profile assays. *Mol Med Rep.* 2017;15(5):3161-3171.
155. Cai Z et al. Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(4):1223-1234.
156. Nation DA et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med.* 2019;25(2):270-276.
157. Gray MT et al. Striatal blood-brain barrier permeability in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(5):747-50.
158. Kelly JR et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:392.
159. Rezaee R et al. Berberine alleviates paclitaxel-induced neuropathy. *J Pharmacopuncture.* 2019;22(2):90-94.
160. Liu YM et al. Berberine attenuates depressive-like behaviors by suppressing neuro-inflammation in stressed mice. *Brain Res Bull.* 2017;134:220-227.
161. Deng Z et al. Berberine protects against chronic social defeat stress-induced depressive-like behaviors with upregulation of neuronal PAS domain protein 4/brain-derived neurotrophic factor signaling pathway. *Pharmacognosy Magazine.* 2018;14(58):501-506.
162. Björkholm C et al. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* 2016;102:72-9.
163. Tarrago T et al. The natural product berberine is a human prolyl oligopeptidase inhibitor. *Chem Med Chem.* 2007;2:354-359.
164. Lin X et al. Berberine: pathways to protect neurons. *Phytother Res.* 2018;32(8):1501-1510.
165. Jiang W et al. Therapeutic effect of berberine on Huntington's disease transgenic mouse model. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134142.
166. Yuan NN et al. Neuroprotective effects of berberine in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):109.
167. Wang J et al. Neuroprotective effect of berberine agonist against impairment of learning and memory skills in severe traumatic brain injury via Sirt1/p38 MAPK expression. *Mol Med Rep.* 2018;17(5):6881-6886.
168. Ghotbi Ravandi S et al. Ameliorating effects of berberine on MK-801-induced cognitive and motor impairments in a neonatal rat model of schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2019;706:151-157.
169. Lee B et al. Berberine alleviates symptoms of anxiety by enhancing dopamine expression in rats with posttraumatic stress disorder. *Korean J Physiol Pharmacol* 2018;22(2):183-192.
170. An Y et al. The use of berberine for women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF treatment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(3):425-31.
171. Li W et al. Berberine suppresses IL-33-induced inflammatory responses in mast cells by inactivating NF- $\kappa$ B and p38 signaling. *Int Immunopharmacol.* 2019;66:82-90.
172. Fu S et al. Berberine suppresses mast cell-mediated allergic responses via regulating Fc $\epsilon$ RI-mediated and MAPK signaling. *Int Immunopharmacol.* 2019;71:1-6.
173. Li W et al. MicroRNA-21-mediated inhibition of mast cell degranulation involved in the protective effect of berberine on 2,4-dinitrofluorobenzene-induced allergic contact dermatitis in rats via p38 pathway. *Inflammation* 2018;41(2):689-699.
174. Yang N et al. Berberine and limonin suppress IgE production by human B cells and peripheral blood mononuclear cells from food-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(5):556-564.
175. Sakat MS et al. The ameliorative effect of berberine and coenzyme Q10 in an ovalbumin-induced allergic rhinitis model. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(10):2495-2505.
176. Chekalina SI et al. Effect of berberine bisulfate on platelet hemostasis in thrombocytopenia patients. *Gematol Transfuziol* 1994;39:33-35.
177. Jiang XW et al. Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis: a randomized, placebocontrolled, double-blind trial in a Chinese cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(2):212-7.
178. Imenshahidi M et al. Berberis vulgaris and berberine: an update review. *Phytoth Res.* 2016;30(11):1745-1764.
179. Winder WW et al. AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol.* 1999;277(1):E1-10.
180. Brusq JM et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine. *J Lipid Res* 2006;47:1281-1288.
181. Chueh WH et al. Protective effect of isoquinoline alkaloid berberine on spontaneous inflammation in the spleen, liver and kidney of non-obese diabetic mice through down-regulating gene expression ratios of pro-/antiinflammatory and Th1/Th2 cytokines. *Food Chem.* 2012;131:1263-71.
182. Li G et al. Antifibrotic cardioprotection of berberine via downregulating myocardial IGF-1 receptorregulated MMP-2/MMP-9 expression in diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(4):H802-H813.

183. Dong S et al. Berberine could ameliorate cardiac dysfunction via interfering myocardial lipidomic profiles in the rat model of diabetic cardiomyopathy. *Front Physiol.* 2018;9:1042.
184. Zhu L et al. Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B pathway. *Biol Res.* 2018;51(1);9.
185. Ni WJ et al. Berberine as a promising anti-diabetic nephropathy drug: An analysis of its effects and mechanisms. *Eur J Pharmacol.* 2015;760:103-12.
186. Dong J et al. Berberine ameliorates diabetic neuropathic pain in a rat model: involvement of oxidative stress, inflammation, and  $\mu$ -opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2019;392(9):1141-1149.
187. Yerra VG et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase modulation by berberine attenuates mitochondrial deficits and redox imbalance in experimental diabetic neuropathy. *Neuropharmacology.* 2018;131:256-270.
188. Wang S et al. Berberine alleviates tau hyperphosphorylation and axonopathy-associated with diabetic encephalopathy via restoring PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  pathway. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(4):1385-1400.
189. Tian P et al. Leukocytes from diabetic patients kill retinal endothelial cells: effects of berberine. *Mol Vis.* 2013;19:2092-105.
190. Liu Y et al. Protective effects of berberine on radiation-induced lung injury via intercellular adhesion molecular-1 and transforming growth factor-beta-1 in patients with lung cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44:2425-32.
191. Liu D et al. A natural isoquinoline alkaloid with antitumor activity: studies of the biological activities of berberine. *Front Pharmacol.* 2019;10:9.
192. Xu J et al. Anticancer effect of berberine based on experimental animal models of various cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19:589.
193. Wang N et al. Berberine and coptidis rhizoma as potential anticancer agents: recent updates and future perspectives. *J Ethnopharmacol.* 2015;176:35-48.
194. Crusz SM et al. Inflammation and cancer: advance and new agents. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:584-96.
195. Ortiz LM et al. Berberine, an epiphany against cancer. *Molecules* 2014;19:12349-67.
196. Guo Y et al. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(2):213-7.
197. Colombo D et al. Cyclosporine and herbal supplement interactions. *J Toxicol.* 2014;2014:145325.
198. Huang XS et al. Effect of berberin hydrochloride on blood concentration of cyclosporine A in cardiac transplanted recipients. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2008;28(8):702-4.
199. Wu X et al. Effects of berberine on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: clinical and pharmacokinetic study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(8):567-72.
200. Feng P et al. The enhancement of cardiotoxicity that results from inhibition of CYP 3A4 activity and hERG channel by berberine in combination with statins. *Chem Biol Interact.* 2018;293:115-23.
201. Galletti F et al. Efficacy of a nutraceutical combination on lipid metabolism in patients with metabolic syndrome: a multicenter, double blind, randomized, placebo controlled trial. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):66.
202. Gholampour F et al. Berberine protects the liver and kidney against functional disorders and histological damages induced by ferrous sulfate. *Iran J Basic Med Sci.* 2018;21:476-482.
203. Hasanein P et al. Effects of isoquinoline alkaloid berberine on lipid peroxidation, antioxidant defense system, and liver damage induced by lead acetate in rats. *Redox Rep.* 2017;22(1):42-50.
204. Hasanein P et al. Preventive use of berberine in inhibition of lead-induced renal injury in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(5):4896-4903.
205. Pan LR et al. Roles of nitric oxide in protective effect of berberine in ethanol-induced gastric ulcer mice. *Acta Pharmacol Sin.* 2005;26(11):1334-8.