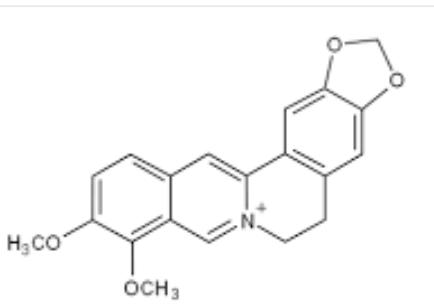


# دانستنی‌هایی درباره بربرین و اثرات درمانی آن

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی



شکل ۱ – ساختار شیمیابی بربرین

۳ - دیابت شیرین امروزه در اغلب کشورها به طور چشم‌گیری در حال افزایش است که افزایش جمعیت سالم‌مند و افزایش چاقی به علت زندگی کم تحریک و پشت میزنشینی از علل افزایش این بیماری می‌باشد. کشور چین بیشترین جمعیت مبتلا به دیابت شیرین و Prediabet را دارد که حدود ۹۰ درصد این بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشند. در بیماران مبتلا به دیابت نوع

۱ - بربرین (**Berberine**) آلالکالوئیدی است که در گیاهان مختلف وجود دارد. در مسیر بیوسنتز آن از دو مولکول تایپروزین استفاده شده و ابتدا رتیکولین و نهایتاً بربرین سنتز می‌شود. در ساختار شیمیابی آن (شکل ۱) چهار حلقه شش ضلعی وجود دارد. بربرین یک داروی مؤثر طبیعی در درمان دیابت نوع ۲ و هیپرلیپیدمی یا بالا بودن چربی خون است.

۲ - بربرین در ریشه، ریزوم، ساقه، پوست و میوه گیاهان تیره زرشک یا بربریس (مثل بربریس و لگاریس یا Barberry)، زرشک ایالت ارگون (Berberis Aristata)، زرشک اروپا (European Barberry)، هیدراتستیس کانادنسیس (Goldenseal یا Coptis Chinesis) وجود دارد. بربرین در کشور چین در سطح وسیعی به عنوان داروی ضددیابت، ضدهیپرلیپیدمی و ضدچاقی

nonplacebo-controlled بوده‌اند. در یک مطالعه دیگر از نوع randomized، double-blind، placebo-controlled که روی ۱۱۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و هیپرلیپیدمی انجام گرفته، مصرف ۱ گرم بربرین در روز مقدار گلوکز ناشتا و پس از غذا، تری‌گلیسیرید و کلستروول توatal و LDL را در مقایسه با گروه پالسیو، به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده است.

۵- **Yin** و همکارانش اثر بربرین و متفورمین (۰/۵ گرم سه بار در روز) را به مدت سه ماه روی ۳۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ تازه تشخیص داده شده مقایسه کرده و نشان داده‌اند که اثر هیپوگلیسمیک بربرین مشابه اثر متفورمین است. در این بیماران غلظت گلوکز خون در حالت ناشتا و پس از غذا و غلظت تری‌گلیسیرید به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است. هموگلوبین A1C نیز از ۹/۵ به ۷/۵ درصد کاهش یافته و نتیجه‌گیری شده که بربرین یک داروی هیپوگلیسمیک خوارکی قوی با اثرات سودمند روی متابولیسم چربی است.

۶- استاتین‌ها و بربرین از لحاظ ایجاد میوپاتی و سمیت کبدی مربوط به افزایش کره‌آتنین فسفوکیناز و آنزیم‌های کبدی با هم تفاوت دارند. با مصرف استاتین‌ها در تعداد کمی از بیماران اثرات جانبی مثل میوپاتی و بهندرت سمیت کبدی ایجاد می‌شود، در حالی که در مطالعات حیوانی نشان داده شده که بربرین در عضلات اسکلتی، آتروفی عضلانی را اصلاح کرده و باعث افزایش ذخیره گلیکوژن و کاهش تری‌گلیسیرید در عضلات اسکلتی موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت نوع ۲ شده است. ضمناً بربرین باعث کاهش

هیپرگلیسمی و هیپرلیپمی، دو مشکل اساسی بوده و عوامل خطر قطعی برای بیماری‌های قلب و عروق می‌باشند. بالا رفتن LDL در خون، باعث تجمع کلستروول در دیواره شریان‌های کرونری و ایجاد پلاک شده و به مرور موجب انسداد شریان می‌شود. در کشور چین برای درمان دیابت نوع ۲ و عوارض ثانویه همراه با این بیماری، در سطح وسیعی استفاده Rhuzima Ceptidisel می‌شود که ریزوم کوپتیس چاینسیس حاوی بربرین می‌باشد. این ریزوم اثرات متنوعی مثل پایین آوردن گلوکز خون، پایین آوردن چربی خون، پایین آوردن فشار خون و اثر ضدالتهابی و آنتی‌اسیدانی دارد.

۴- تحقیقات بالینی نشان داده‌اند که بربرین در درمان دیابت مؤثر است. در یک مطالعه روی ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، با دوز ۰/۳ تا ۰/۵ گرم سه بار در روز به مدت سه ماه، بربرین گلوکز خون ناشتا را به‌طور معنی‌داری کاهش داده است. در مطالعه دیگری روی ۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ بربرین با دوز ۰/۳ تا ۰/۵ گرم سه بار در روز در مدت سه ماه، غلظت گلوکز خون ناشتا (Fasting)، و پس از غذا (Postprondial)، را ۲۱ تا ۲۷ درصد کاهش داده است. در مطالعه دیگر روی ۳۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و کبد چرب، بربرین با دوز ۰/۵ گرم سه بار در روز در مدت ۲ ماه، غلظت گلوکز خون ناشتا، تری‌گلیسیرید و کلستروول توatal را به ترتیب ۳۱، ۴۰ و ۲۳ درصد کاهش داده و باعث کاهش آلانین آمینوترانس‌فراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانس‌فراز (AST) در خون شده است. در این سه مطالعه، بیماران تحت درمان با بربرین، دارو را به خوبی تحمل کرده‌اند. این مطالعات همگی از نوع

۸- اثر بربین روی گلوکز خون، مستقل از انسولین است. مطالعات متعددی مستقل بودن اثر بربین از انسولین را تأیید کرده‌اند. به طوری که بربین در حضور انسولین برداشت گلوکز را تقویت می‌کند. اثر بربین روی افزایش Glu-T4 برداشت گلوکز مربوط به افزایش تولید Glucose transporter type 4 (Glut) می‌باشد. این اثر احتمالاً تنها اثر بربین برای کم کردن گلوکز نیست. بربین، احتمالاً یک اثر تنظیمی دوگانه نیز از طریق سلول‌های بتای پانکراس اعمال می‌کند. به طوری که در دیابت نوع ۲ همراه با مقاومت به انسولین، بربین از طریق افزایش حساسیت به انسولین، غلظت انسولین خون را کم می‌کند. در دیابت نوع ۱ یا مراحل نهایی دیابت نوع ۲ که عمل کرد سلول‌های بتا ضعیف است، بربین قادر به افزایش ترشح انسولین از طریق ایجاد ترمیم سلول‌های بتای غیرفعال و تحیل رفته شده که این اثر می‌تواند مربوط به خواص آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌لیپیدپراکسیداسیونی بربین باشد.

۹- اثر آنتی‌اکسیدانی بربین: اکسیداتیو استرس و فعالیت آلدوز ردوکتاز از مشکلات هم‌زمان مربوط به دیابت هستند و بررسی‌های مختلف سودمندی بربین در این موارد را تأیید کرده است. در موش‌های صحرایی که توسط استروپتوزوسین و غذای غنی از کربوهیدرات و چربی مبتلا به دیابت و هیپرلیپیدمی شده‌اند بربین به طور مؤثری مقدار MDA (مالون دی‌آلید) را کاهش و فعالیت کاتالاز، سوپراکسایدیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون را افزایش داده است. درباره آنتی‌اکسیدان بودن بربین بعضی

AST و ALT شده و بیماری کبد چرب غیرالکلی (nonalcoholic fatty liver disease) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را اصلاح کرده است که انگیزه‌ای برای مصرف بربین در مکمل‌های غذایی (nutraceutical supplements) مثل عصاره Berberis aristata بوده است.

۷- مصرف توام بربین و سیلیمارین باعث افزایش جذب بربین می‌شود. بهره دهی بدنی یا bioavailability بربین کم است و به نظر می‌رسد که علت اصلی کم بودن بهره‌دهی بدنی مربوط به gut extrusion process P-gp (P-gp) می‌باشد به طوری که این سیستم باعث کاهش نود درصدی جذب بربین می‌شود. پیشنهاد شده که استفاده از مهارکننده‌های P-gp یا ایجاد تغییر در ساختار بربین خوراکی می‌تواند باعث افزایش جذب و نهایتاً سودمندی بالینی بربین می‌شود. یکی از مهارکننده‌های قوی P-gp، سیلیمارین تهیه شده از Silybum marianum (خارمریم) است که به عنوان محافظت‌کننده کبد از آن استفاده می‌شود. امروزه عصاره توام Berberis aristata و Silybum marianum تهیه و مصرف می‌شود که قدرت پایین‌آورندگی قند خون و کلسترول توسط آن بیشتر از مصرف Berberis aristata به تنها بوده و کارآیی تأیید شده در بیماران دیابتی و غیردیابتی دارد. در ارتباط با تغییر ساختاری بربین برای افزایش بهره‌دهی بدنی آن، ترکیبات مختلف تولید شده که یکی از مشتقات بربین به نام D1-Me (دی‌متیل هیدروبربین) بیشترین بهره‌دهی بدنی و بیوакتیویته را نشان داده است.

**۱۲ - اثر بربیرین روی آلفا - گلوکوزیداز:**  
آلفا - گلوکوزیداز یک آنزیم روده‌ای است که کاربوهیدرات‌ها را در روده شکسته و به منوساکاریدها تبدیل می‌کند. مهار این آنزیم باعث کاهش سرعت جذب کربوهیدرات‌های موجود در رژیم غذایی می‌شود. بربیرین اثر مهاری روی آنزیم آلفا - گلوکوزیداز دارد. بربیرین اثر ضدمیکروبی قابل توجه و نیز اثر مهارکنندگی روی TNF- $\alpha$  دارد.

**۱۳ - اثرات insulin-sensitizing و weight-lowering بربیرین:** مطالعات حیوانی توسط Lee و همکارانش نشان داده که بربیرین باعث کاهش بیان ژن‌های دخیل در لیپوژنریز و افزایش بیان ژن دخیل در مصرف انرژی در بافت چربی و عضله می‌شود. درمان با بربیرین باعث افزایش فعالیت AMPK (پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP) می‌شود. AMPK یک سیستم که سطح انرژی سلولی مثل نسبت ATP به AMP را زیرنظر دارد. فعال شدن AMPK باعث افزایش حساسیت به انسولین و تنظیم عملکرد میتوکندری می‌شود. بربیرین باعث افزایش فعالیت AMPK و کاهش تجمع لیپید در بافت چربی شده و با این اثر می‌تواند اثرات سودمند در درمان دیابت و چاقی از طریق تحریک فعالیت AMPK داشته باشد. مقاومت به انسولین که غالباً همراه با چاقی می‌باشد، یکی از موارد خطر در دیابت نوع ۲ است. به این جهت داروهایی که بتوانند مقاومت انسولینی را اصلاح کنند (insulin-sensitizing agents) مورد توجه قرار گرفته‌اند. این داروها شامل گلیتاژون‌ها (مثل پیوگلیتاژون) و متفورمین هستند که حداقل

نتایج متناقض وجود دارد و بنابراین، موضوعی است که نیاز به بررسی‌های بیشتر و روشن شدن واقعیت دارد.

**۱۰ - اثر بربیرین روی نفروپاتی دیابتی:** نفروپاتی دیابتی از عوارض میکروواسکولار دیابت است و مطالعات مختلف نشان داده که بربیرین اثر سودمند آشکاری روی این عارضه دیابت دارد. به طوری که روی موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوسین با مصرف بربیرین، گلوکز خون حالت ناشتا، BUN، کره آتنین و دفع پروتئین در ادرار در عرض ۲۴ ساعت به طور معنی‌داری کم شده است که این اثر می‌تواند به مهار آلدوز ردوکتاز، کاهش اکسیداتیو استرس و تنظیم تکثیر سلول باشد. نشان داده شده که بربیرین در rat mesangial cells که در محیط با غلظت بالای گلوکز کشت داده شده بودند باعث مهار آلدوز ردوکتاز شده و همچنین در موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوسین، آسیب کلیوی را احتمالاً از طریق کم کردن اکسیداتیو استرس و آلدوز ردوکتاز کاهش می‌دهد.

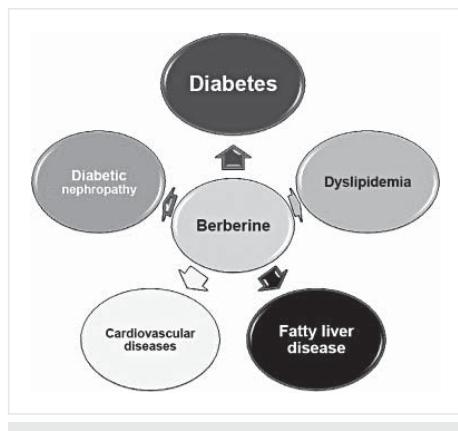
**۱۱ - اثر بربیرین بر متابولیسم چربی:** در دو بررسی بالینی نشان داده که بربیرین در بیماران مبتلا به هیپرلیپیمی، تری‌گلیسرید خون را ۳۵ درصد و LDL را ۲۵ درصد کاهش می‌دهد. این اثر بربیرین مربوط به افزایش دادن تعداد گیرنده‌های LDL در کبد می‌باشد. امکان دارد این اثر بربیرین از طریق فعال کردن JNK (C-Jun-N-terminal Kinase) ایجاد شود زیرا اثر افزایش دهنده گیرنده‌های LDL روی گیرنده‌های LDL توسط مهارکننده JNK خنثی می‌شود.

**۱۶- نتیجه‌گیری کلی درباره اثرات بربین:** اثرات درمانی بربین شامل درمان دیابت نوع ۲، هیپرلیپیدمی و بیماری کبد چرب است. در ضمن، در مطالعات حیوانی نشان داده شده که بربین می‌تواند در اصلاح گرفتاری‌های قلبی - عروقی ناشی از دیابت از طریق اصلاح عملکرد آندوتیال سودمند باشد. بربین تولید نیتریک اکساید (NO) را افزایش داده و ایجاد گشادی رگ می‌کند. در مطالعات حیوانی نشان داده شده که بربین نفروپاتی دیابتی را نیز کاهش می‌دهد (شکل ۲). مکانیسم اصلی مربوط به مهار عمل کردن میتوکندری، تحریک گلیکوزید و فعال کردن مسیر AMPK می‌باشد (شکل ۳). علاوه بر این، بربین باعث مهار آلفا - گلوکوزیداز می‌شود. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، بربین قادر به کاهش غلظت انسولین از طریق افزایش حساسیت به انسولین

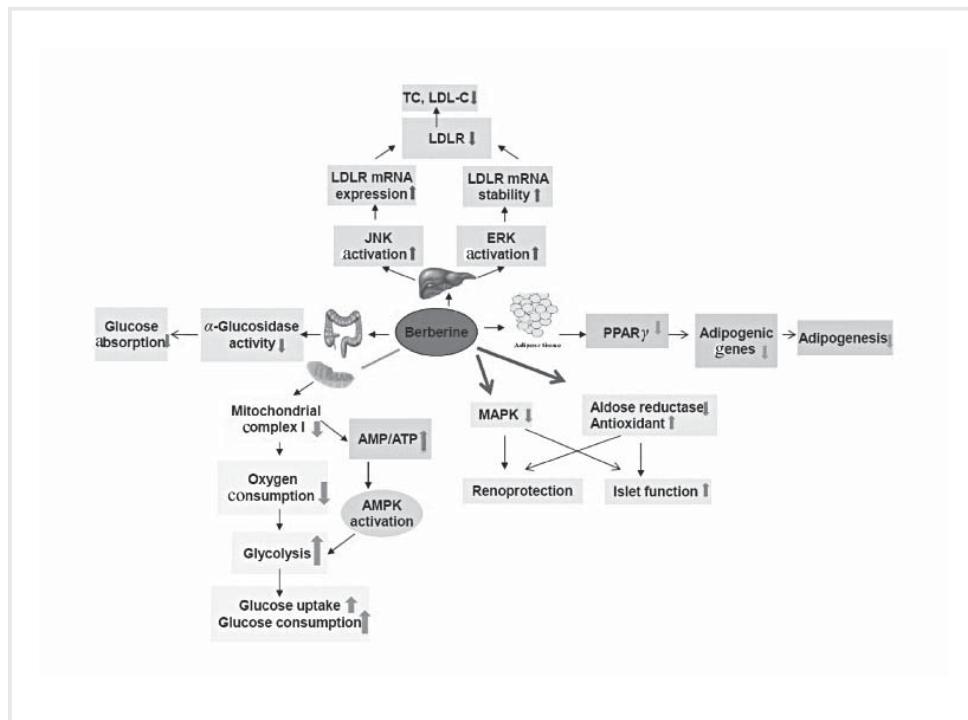
قسمتی از اثرات سودمند خود را از طریق فعال کردن AMPK انجام می‌دهند. AMPK معمولاً در پاسخ به تغییر نسبت ATP به AMP، فعال شده و باعث کاهش ذخیره انرژی و افزایش تولید انرژی می‌شود. نشان داده شده که بربین نیز مثل پیوگلی‌تاژون و متوفورمین اثر insulin sensitizing و کاهش چربی و وزن دارد و بنابراین، می‌تواند به عنوان درمان جدید برای چاقی و مقاومت به انسولین کاربرد داشته باشد.

**۱۴- اثر بربین روی GLP-1**: Zhang و همکارانش نشان داده اند که بربین باعث افزایش GLP-1 در خون پس از خوردن خوراک گلوکز می‌شود. GLP-1 هورمونی است که از سلول‌های L روده در پاسخ به گلوکز ترشح شده و اثرات مهمی روی تنظیم متابولیسم گلوکز دارد. این هورمون ترشح انسولین وابسته به گلوکز را تحریک کرده و تکثیر سلول‌های بتا در پانکراس را افزایش می‌دهد. GLP-1 در ضمن باعث مهار آزاد شدن گلوکاگون و کاهش مصرف غذا می‌شود. بربین با افزایش غلظت GLP-1 در خون ترشح انسولین و متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کند.

**۱۵- عوارض جانبی بربین و تداخل اثر آن با داروهای دیگر:** بربین به خوبی توسط بیماران تحمل می‌شود. از عوارض جانبی مهم آن ایجاد یبوست و نفخ و کاهش فشار خون می‌باشد. مصرف همزمان بربین با داروهای مهارکننده CYP3A4 مثل سیکلوسپورین، سیلدنافیل، ایندیناویر، لیواستاتین باعث افزایش غلظت خونی این داروها می‌شود. مصرف بربین در دوران حاملگی و شیردهی توصیه نمی‌شود.



شکل ۲ - اثرات درمانی بربین. در مطالعات بالینی بربین در درمان دیابت نوع ۲، دیس‌لیپیدمی، بیماری کبد چرب و بیماری‌های قلبی - عروقی سودمند می‌باشد. بربین در تجربیات حیوانی باعث کاهش نفروپاتی دیابتی شده است.



شکل ۳ - مکانیسم‌های بربرین در تنظیم متابولیسم:

- ۱- بربرین برداشت گلوكز را افزایش می‌دهد (از طریق مهار تنفس بی‌هوایی و فعالسازی AMPK عمل می‌کند) فعال شدن AMPT نتیجه مهار انتقال الکترون در میتوکندری می‌باشد.
- ۲- بربرین آدیپوژنیز را از طریق مهار PPAR $\gamma$  تحت تأثیر قرار می‌دهد.
- ۳- بربرین از طریق مهار آلفا- گلوکوزیداز باعث کاهش جذب گلوكز از روده می‌شود.
- ۴- بربرین از طریق آنتی‌اکسیدانی و مهار فعالیت آلدوز ردوکتاز و MAPK باعث کاهش نفروپاتی دیابتی و اصلاح عملکرد سلول‌های بنای پانکراس می‌شود.
- ۵- بربرین از طریق فعالسازی مسیرهای ERK و JNK باعث افزایش گیرندهای LDL می‌شود.

اثرات سودمند روی گرفتاری‌های قلبی - عروقی بیماران دیابتی نیز می‌باشد. بربرین همچین اثر آنتی‌اکسیدانی و اثر مهار کنندگی روى آلدوز - ردوکتاز داشته و با این اثرات در بررسی‌های حیوانی، نوروفیزیولوژیکی دیابتی را کاهش داده است. برای اثبات این اثر در انسان، نیاز به بررسی کارآیی بربرین در مقایسه با سایر داروهای هیپولیپیدمیک مورد مصرف در کلینیک، این مزیت را دارد که

(insulin sensitivity) می‌باشد ولی در بیمارانی که عملکرد سلول‌های بنای پانکراس ضعیف باشد، بربرین از طریق ترمیم سلول‌های بنای کمتر فعال، باعث افزایش ترشح انسولین می‌شود. بربرین به خاطر اثرات پایین‌آورندگی کلسیم‌ترول خون در مقایسه با سایر داروهای هیپولیپیدمیک مورد مصرف در کلینیک، این مزیت را دارد که

منابع

1. Dipierro F. Putignano P. Retrospective analysis of the effects of a highly standardized mixture of berberis aristata, silybum marianum, monacolins K and KA in patients with dyslipidemia. Clinical pharmacology: advanced and Applications, 2017; 9: 1-7.
2. Lee YS. Kim WS. Berberine, a natural plant product, activates AMP-Activated protein Kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin- resistant states. Diabetes 2006; 55(8): 2256-2264.
3. Liu W. Hei ZO. Beberine ameliorates renal injury in streptozocin-induced diabetic rats by suppression of both oxidative stress and aldose reductase. Chin Med J 2008, 121; 706-712.
4. Liu W. Liu P. Berberine inhibits aldose reductase and oxidative stress in rat mesangial cells cultured under high glucose. Arch Biochem Biophy 2008; 475: 128-134.
5. Yin J. Xing H. Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2008; 57(5): 712-717.
6. Yin J. Hu R. Effects of berberine on glucose metabolism in vitro. Metabolism 2002; 51(11): 1439-1443.
7. Yin J. Ye J. Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment. Acta Pharmaceutica Sinica B 2012; 2(4): 327-334.
8. Zhang Q. Xiao X. Berberine moderates glucose metabolism though the GLP-1 and MAPK Pathways in the intestine. BMC Complementary Altern Medi 2014; 14: 188-198.
9. Zhang Y. Li X. Treatment of Type 2 Diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. J. Clin Endocrinol of Metab 2008; 39(7): 2559-2565.