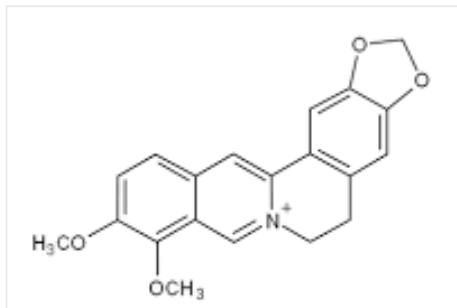




# دانستنی‌هایی درباره بربرین و اثرات درمانی آن

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی



شکل ۱ - ساختار شیمیایی بربرین

۱ - بربرین (Berberine) آلکالوئیدی است که در گیاهان مختلف وجود دارد. در مسیر بیوسنتز آن از دو مولکول تایروزین استفاده شده و ابتدا رتیکولین و نهایتاً بربرین سنتز می‌شود. در ساختار شیمیایی 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). بربریس آریس تاتا (Berberis Aristata)، زرشک ایالت ارگون (Oregon Grape یا Mohonia Aquifolium)، زرشک اروپا (European Barberry)، هیدراستیس کانادنسیس (Goldenseal)، کوپتیس چائینسیس (Chinese Goldthrad یا Coptis Chinesis) وجود دارد. بربرین در کشور چین در سطح وسیعی به عنوان داروی ضد دیابت، ضد هیپرلیپمی و ضد چاقی

مصرف می‌شود.

۳ - دیابت ششیرین امروزه در اغلب کشورها به‌طور چشم‌گیری در حال افزایش است که افزایش جمعیت سالمند و افزایش چاقی به علت زندگی کم تحرک و پشت میز نشینی از علل افزایش این بیماری می‌باشند. کشور چین بیشترین جمعیت مبتلا به دیابت ششیرین و Prediabet را دارد که حدود ۹۰ درصد این بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشند. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲،

هیپرگلیسمی و هیپرلیپیمی، دو مشکل اساسی بوده و عوامل خطر قطعی برای بیماری‌های قلب و عروق می‌باشند. بالا رفتن LDL در خون، باعث تجمع کلسترول 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 Rhuzima Ceptidisel استفاده 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 ضدالتهاپی و آنتی‌اکسیدانی دارد.

#### ۴ - تحقیقات بالینی نشان داده اند 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 به طور معنی‌دار 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 (Postprandial)، 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 کلسترول توتال را به ترتیب ۳۱، ۴۰ و ۲۳ درصد کاهش داده و باعث کاهش آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات 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

nonplacebo-controlled بوده‌اند. در یک مطالعه دیگر از نوع placebo-controlled، double-blind و randomized که روی ۱۱۶ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و هیپرلیپیدی انجام گرفته، مصرف ۱ گرم بربرین در روز مقدار گلوکز ناشتا و پس از غذا، تری‌گلیسیرید و کلسترول توتال و LDL را در مقایسه با گروه پلاسبو، به طور 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 به طور معنی‌داری کاهش یافته است. هموگلوبین A1C نیز از ۹/۵ به ۷/۵ درصد کاهش یافته و نتیجه‌گیری شده که بربرین یک داروی هیپوگلیسمیک خوراکی قوی با اثرات سودمند روی متابولیسم چربی است.

۶ - استاتین‌ها و بربرین از لحاظ ایجاد میوپاتی و سمیت کبدی مربوط به افزایش کره‌آتین فسفوکیناز و آنزیم‌های کبدی با هم تفاوت دارند. با مصرف استاتین‌ها در تعداد کمی از بیماران اثرات جانبی مثل میوپاتی و به ندرت 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

**۸ - اثر بربرین روی گلوکز خون، مستقل از انسولین است.** مطالعات متعددی مستقل بودن اثر بربرین از انسولین را تأیید کرده‌اند. به طوری که بربرین در حضور انسولین برداشت گلوکز را تقویت می‌کند. اثر بربرین روی افزایش برداشت گلوکز مربوط به افزایش تولید Glu-T4 (Glucose transporter type 4) می‌باشد. این اثر احتمالاً تنها اثر بربرین برای کم کردن گلوکز نیست. بربرین، 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، بربرین 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، بربرین قادر به افزایش ترشح انسولین از طریق ایجاد ترمیم سلول‌های بتای غیرفعال و تحلیل رفته شده که این اثر می‌تواند مربوط به خواص آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌لیپیدپراکسیداسیونی بربرین باشد.

**۹ - اثر آنتی‌اکسیدانی بربرین:** اکسیداتیو استرس و فعالیت آلدوز ردوکتاز از مشکلات هم‌زمان مربوط به دیابت هستند و بررسی‌های مختلف سودمندی بربرین 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 بربرین به‌طور مؤثری مقدار MDA (مالون دی‌آلدید) را کاهش و فعالیت کاتالاز، سوپراکساید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و گلوکاتایون را افزایش داده است. درباره آنتی‌اکسیدان بودن بربرین 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 بربرین در مکمل‌های غذایی (nutraceutical supplements) مثل عصاره *Berberis aristata* بوده است.

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

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

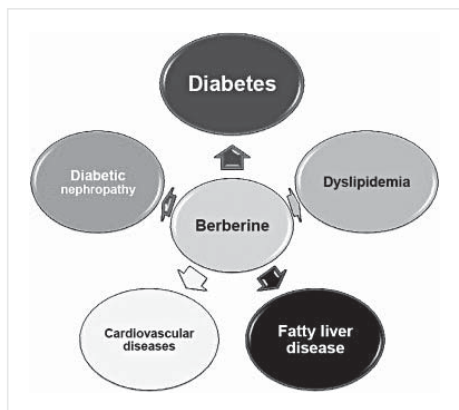
**۱۰ - اثر بربرین روی نفروپاتی دیابتی:**  
نفروپاتی دیابتی از عوارض میکروواسکولار دیابت است و مطالعات مختلف نشان داده که بربرین اثر سودمند آشکاری روی این عارضه دیابت دارد. به طوری که روی موش‌های صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوسین با مصرف بربرین، گلوکز خون حالت ناشتا، BUN، کره آتی‌نین و دفع پروتئین در ادرار در عرض ۲۴ ساعت به طور معنی‌داری کم شده است که این اثر می‌تواند به مهار آلدوز ردوکتاز، کاهش اکسیداتیواسترس و تنظیم تکثیر سلول باشد. نشان داده شده که بربرین 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 اکسیداتیواسترس و آلدوز ردوکتاز کاهش می‌دهد.

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

**۱۲ - اثر بربرین 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. بربرین اثر مهارری روی آنزیم آلفا - گلوکوزیداز دارد. بربرین اثر ضد میکروبی قابل توجه و نیز اثر مهارکنندگی روی TNF- $\alpha$  دارد.

**۱۳ - اثرات insulin-sensitizing و weight-lowering بربرین:** مطالعات حیوانی توسط Lee و همکارانش نشان داده که بربرین باعث کاهش بیان ژن‌های دخیل در لیپوژنریز و افزایش بیان ژن دخیل در مصرف انرژی در بافت چربی و عضله می‌شود. درمان با بربرین باعث افزایش فعالیت AMPK (پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP) می‌شود. AMPK یک سیستم energy - sensing/ signaling در سلول‌ها است که سطح انرژی سلولی مثل نسبت ATP به AMP را زیر نظر دارد. فعال شدن AMPK باعث افزایش حساسیت به انسولین و تنظیم عملکرد میتوکندری می‌شود. بربرین 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 گلی‌تازون‌ها (مثل پیوگلی تازون) و متفورمین هستند که حداقل

**۱۶ - نتیجه‌گیری کلی درباره اثرات بربرین:**  
 اثرات درمانی بربرین شامل درمان دیابت نوع ۲، هیپرلیپمی و بیماری کبد چرب است. در ضمن، در مطالعات حیوانی نشان داده شده که بربرین می‌تواند در اصلاح گرفتاری‌های قلبی - عروقی ناشی از دیابت از طریق اصلاح عملکرد آندوتلیال سودمند باشد. بربرین تولید نیتریک اکساید (NO) را افزایش داده و ایجاد گشادی رگ می‌کند. در مطالعات حیوانی نشان داده شده که بربرین 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، بربرین باعث مهار آلفا - گلوکوزیداز می‌شود. در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، بربرین قادر به کاهش غلظت انسولین از طریق افزایش حساسیت به انسولین

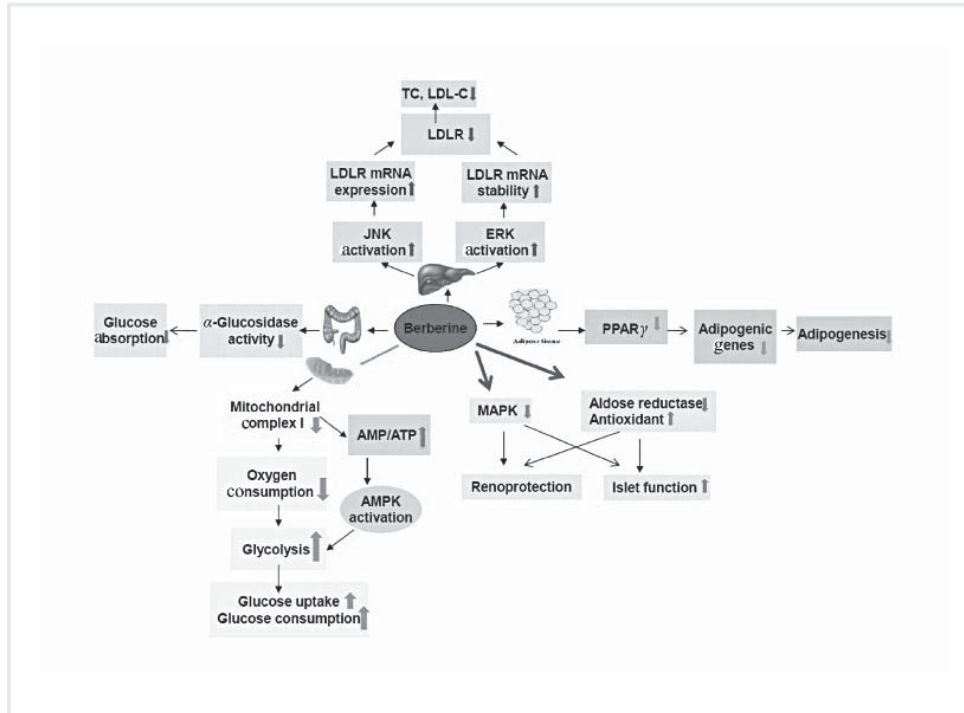


**شکل ۲ -** اثرات درمانی بربرین. در مطالعات بالینی بربرین در درمان دیابت نوع ۲، دیس‌لیپدی، بیماری کبد چرب و بیماری‌های قلبی - عروقی سودمند می‌باشد. بربرین در تجربیات حیوانی باعث کاهش نفروپاتی دیابتی شده است.

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 بربرین نیز مثل پیوگلی‌تازون و متفورمین 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 بربرین روی GLP-1:**  
 همکارانش نشان داده اند که بربرین 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. بربرین با افزایش غلظت GLP-1 در خون ترشح انسولین و متابولیسم گلوکز را تنظیم می‌کند.

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



**شکل ۳ - مکانیسم‌های بربرین در تنظیم متابولیسم:**

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

اثرات سودمند روی گرفتاری‌های قلبی - عروقی بیماران دیابتی نیز می‌باشد. بربرین همچنین اثر آنتی‌اکسیدانی و اثر مهارکنندگی روی آلدوز - ردوکتاز داشته و با این اثرات در بررسی‌های حیوانی، نوروپاتی دیابتی را کاهش داده است. برای اثبات این اثر در انسان، نیاز به بررسی کارآیی بربرین در مقیاس وسیع می‌باشد.

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

منابع

1. Dipieroo 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 ZQ. Berberine 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 Biophys* 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 through 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 Endocrin of Metab* 2008; 39(7): 2559-2565.