

小檗碱对于肥胖人群治疗疗效的Meta分析

杨 娣¹, 张力双^{2*}, 袁小青¹

¹河北医科大学研究生学院, 河北 石家庄

²石家庄市人民医院内分泌科, 河北 石家庄

收稿日期: 2024年7月12日; 录用日期: 2024年8月4日; 发布日期: 2024年8月15日

摘 要

目的: 系统评价小檗碱对于肥胖人群治疗的疗效。方法: 采用计算机检索CNKI、CBM、WangFang、VIP、PubMed、Embase、Cochrane Library数据库, 查找有关小檗碱对于肥胖人群治疗的随机对照试验研究, 检索时间为建库至2023年12月, 应用Stata 15.1软件对纳入的研究进行Meta分析。结果: 最终有8项随机对照试验被纳入。Meta分析结果显示, 与对照组相比, 小檗碱组可有效降低受试者BMI值[SMD = -0.67, 95% CI (-0.91, -0.44), $P < 0.001$]; 降低总胆固醇[SMD = -0.42, 95% CI (-0.52, -0.32), $P < 0.001$]; 降低低密度脂蛋白[SMD = -0.42, 95% CI (-0.52, -0.32), $P < 0.001$]; 升高高密度脂蛋白[SMD = 0.72, 95% CI (0.61, 0.82), $P < 0.001$]; 降低甘油三酯[SMD = -0.38, 95% CI (-0.48, -0.28), $P < 0.001$]。结论: 当前证据表明小檗碱对于肥胖人群治疗疗效较好, 能够有效地降低BMI和血脂水平。

关键词

小檗碱, 肥胖, 随机对照试验, Meta分析

The Efficacy of Berberine in the Treatment of Obese People: A Meta-Analysis

Di Yang¹, Lishuang Zhang^{2*}, Xiaoqing Yuan¹

¹Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang Hebei

²Department of Endocrinology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang Hebei

Received: Jul. 12th, 2024; accepted: Aug. 4th, 2024; published: Aug. 15th, 2024

Abstract

Objective: To review the efficacy of berberine in the treatment of obese people. **Method:** CNKI,

*通讯作者。

文章引用: 杨娣, 张力双, 袁小青. 小檗碱对于肥胖人群治疗疗效的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 550-559.
DOI: 10.12677/acm.2024.1482250

CBM, WangFang Date, VIP databases, PubMed, Embase and Cochrane Library were searched in computer to find randomized controlled trials of berberine in obese people from library establishment to December 2023. Stata 15.1 software was used to conduct a meta-analysis of the included studies. Result: Eight randomized controlled trials were included. The results of meta-analysis found that compared with control group, berberine group was more effective in reducing the BMI of the subject [SMD = -0.67, 95% CI (-0.91, -0.44), $P < 0.001$]; reducing TC [SMD = -0.42, 95% CI (-0.52, -0.32), $P < 0.001$]; reducing LDL [SMD = -0.42, 95% CI (-0.52, -0.32), $P < 0.001$]; increasing HDL [SMD = 0.72, 95% CI (0.61, 0.82), $P < 0.001$]; reducing TG [SMD = -0.38, 95% CI (-0.48, -0.28), $P < 0.001$]. Conclusion: Current evidence suggests that berberine is more effective in the treatment of obese people, effectively reducing BMI and lipid levels.

Keywords

Berberine, Obese, Randomized Controlled Trials, Meta-Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥胖已被世界卫生组织认定为疾病。肥胖可诱发一系列健康问题,增加许多慢性疾病的风险,如高血压、糖尿病、冠心病、心肌梗死、卒中、血脂异常等,肥胖也可能导致社会和心理问题,增加居民卫生保健服务费用,给医疗卫生体系带来巨大负担[1]。肥胖已经成为一项全球性的公共卫生问题,在中国,成人超重和肥胖的比例高达46%,儿童比例达15% [2],这使中国成为世界上超重和肥胖人数最多的国家,预计到2030年,成人超重(身体质量指数 $\geq 24 \sim 28.0 \text{ kg/m}^2$)和肥胖(身体质量指数 $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$)的患病率可能达到65.3%,学龄儿童和青少年为31.8%,学龄前儿童为15.6%,由此可见,肥胖症已经成为中国的突发公共卫生事件[2]。随着超重和肥胖患病率的迅速增加,中国也经历了社会、经济 and 环境的转变[3]。肥胖对健康、经济和社会都有重大影响,中国社会正在努力解决日益增长的肥胖和慢性疾病流行病的问题[4]。

小檗碱,临床上又称盐酸小檗碱,是一种异喹啉类生物碱,是从黄连、黄柏等中草药中提取的活性成分,具有降低血糖、调节血脂和血管内皮细胞等优势,因此也是具有多种治疗用途的多功能天然产物,其治疗潜力是基于作用于多靶点的药理学原理[5]。在中国,小檗碱已被用于治疗肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化和代谢性疾病,也有关于小檗碱用于心血管、胃肠和内分泌疾病的临床试验,表明小檗碱在标准剂量下具有临床疗效且毒性低[6],但还缺乏有关在肥胖患者中治疗效果的临床证据总结。本研究采用循证医学方法,系统评价了小檗碱在肥胖患者中的治疗效果,以期为临床实践提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 纳入标准

1) 研究类型:已经公开发表的国内外临床随机对照试验,仅限中文和英文;2) 研究对象: BMI $\geq 28 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、年龄 ≥ 18 周岁、有至少一种体质量相关并发症,不伴有2型糖尿病的成年肥胖患者;3) 干预措施:对照组给予生活方式干预和饮食限制或使用安慰剂;试验组在对照组干预基础上加用小檗碱;4) 主要结局指标:① 身体质量指数(body mass index, BMI);② 血脂代谢指标,包括甘油三酯(triglyceride, TG)、

总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)。

2.2. 排除标准

1) 年龄在 18 周岁以下的患者; 2) 有严重肝肾功能损害的患者; 3) 妊娠期或哺乳期妇女; 4) 研究设计不合理, 统计方法错误; 5) 无法获取全文, 未公开发表的文献。

2.3. 检索策略

计算机检索 CNKI、CBM、WangFang、VIP、PubMed、Embase、Cochrane Library, 检索时限为自建库至 2023 年 12 月。在检索过程中, 根据不同数据库的特点, 使用主题词与自由词相结合的方式, 并进行相应调整, 同时对纳入研究的参考文献进行检索, 以获取更多的相关信息。英文检索词包括: berberine、obesity、randomized controlled trial 等。中文检索词包括: 小檗碱、黄连素、肥胖、随机对照等。以 PubMed 为例, 检索策略如下:

#1 (obesity [Mesh]) OR (adiposity [Title/Abstract])

#2 (berberine [Mesh]) OR (umbellatine [Title/Abstract])

#3 (randomized controlled trial [Publication Type] OR randomized [Title/Abstract] OR placebo [Title/Abstract])

#4 #1 AND #2 AND #3

2.4. 文献筛选与资料提取

由两名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如果双方意见不一致, 可以通过讨论或与第三方协商解决。进行文献筛选时, 首先阅读文章标题, 排除明显不相关的文献, 然后阅读文章的摘要和全文来确定是否将其纳入。针对纳入的研究提取以下内容: ① 基本信息: 研究题目、作者、年龄、发表年份等; ② 研究对象的基线特征和干预措施; ③ 所关注的结局指标和结果测量数据; ④ 偏倚风险评估的关键要素。

2.5. 纳入研究的偏倚风险评价

由两名研究者独立评价所纳入研究的偏倚风险, 并交叉进行结果的核对。偏倚风险评价使用 Cochrane 手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评估工具[7]。

2.6. 统计学处理

本研究采用 RevMan5.3 和 Stata15.1 软件对数据进行统计分析, 连续性变量的效应分析统计量用标准均数差(STD Mean Difference, SMD)表示, 各效应量均计算并提供其 95%置信区间(Confidence Interval, CI)。不同研究之间的异质性通过计算 I^2 值进行检验, 如果 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.1$, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 并根据异质性的可能来源进行亚组分析, 或只作描述性研究; 如果 $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.1$, 采用固定效应模型进行 Meta 分析。

3. 结果

3.1. 文献筛选流程及结果

在各类数据库中检索得到了 277 篇相关的文章, 剔除重复研究后, 保留了 219 篇文章, 经过严格筛选后, 最终共纳入 8 篇 RCT [6] [8]-[14]。文献筛选流程见图 1, 纳入研究的基本信息见表 1。

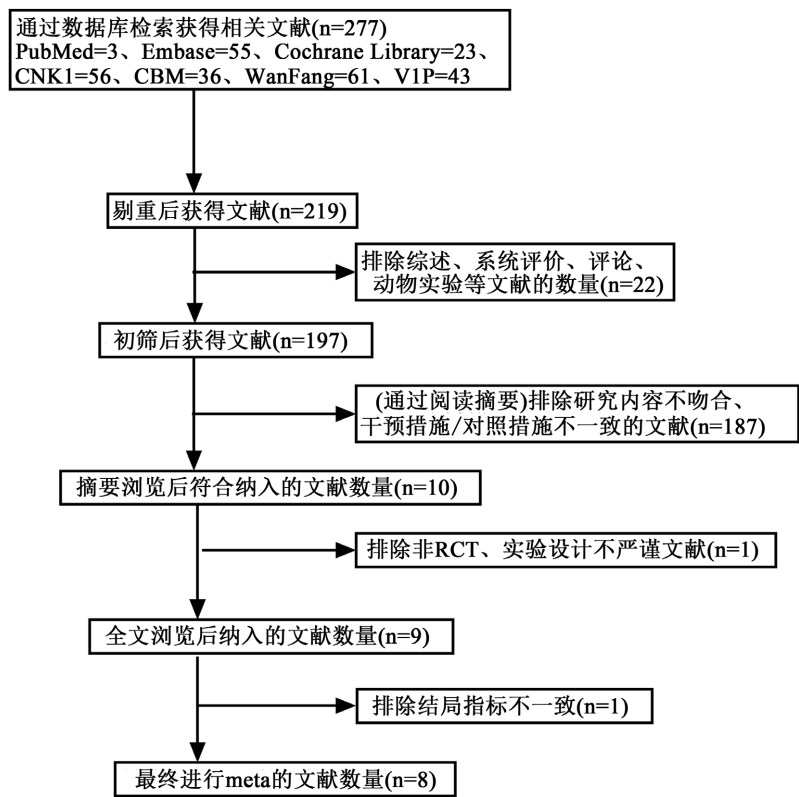


Figure 1. Literature screening process and results
图 1. 文献筛选流程及结果

Table 1. Basic characteristics of the included studies
表 1. 纳入研究的基本特征

作者及年份	样本量 (T/C, 例)	年龄(T/C, 岁)	干预措施		干预 时间	结局指标
			T	C		
窦君清, 2012	58/60	48.4 ± 8.6/47.7 ± 8.4	小檗碱	安慰剂	4 周	BMI 及血脂指标
刘庆丰, 2012	60/60	45.7 ± 6.9/46.0 ± 5.8	小檗碱	安慰剂	4 周	BMI 及血脂指标
Bisceglie, A.D. 2020	38/12	—	小檗碱	安慰剂	12 周	BMI 及血脂指标
Carlomagno, G. 2011	29/30	53.0 ± 7/50.0 ± 12.0	小檗碱	安慰剂	12 周	BMI 及血脂指标
Derosa, G. 2020	73/75	55.8 ± 8.3/56.9 ± 8.7	小檗碱	安慰剂	12 周	BMI 及血脂指标
Galletti, F. 2019	71/70	55.6 ± 8.9/55.6 ± 9.3	小檗碱	安慰剂	18 周	BMI 及血脂指标
Pérez-Rubio, K.G.2013	12/12	38.1 ± 2.7/36.9 ± 3.0	小檗碱	安慰剂	24 周	BMI 及血脂指标
Manzato, E. 2014	660/501	55.7/53.9	小檗碱	饮食控制	48 周	BMI 及血脂指标

T: 试验组; C: 对照组; —: 未报道。

3.2. 纳入研究的方法学

质量评价纳入的研究总体质量较高，方法学质量评价结果见图 2。

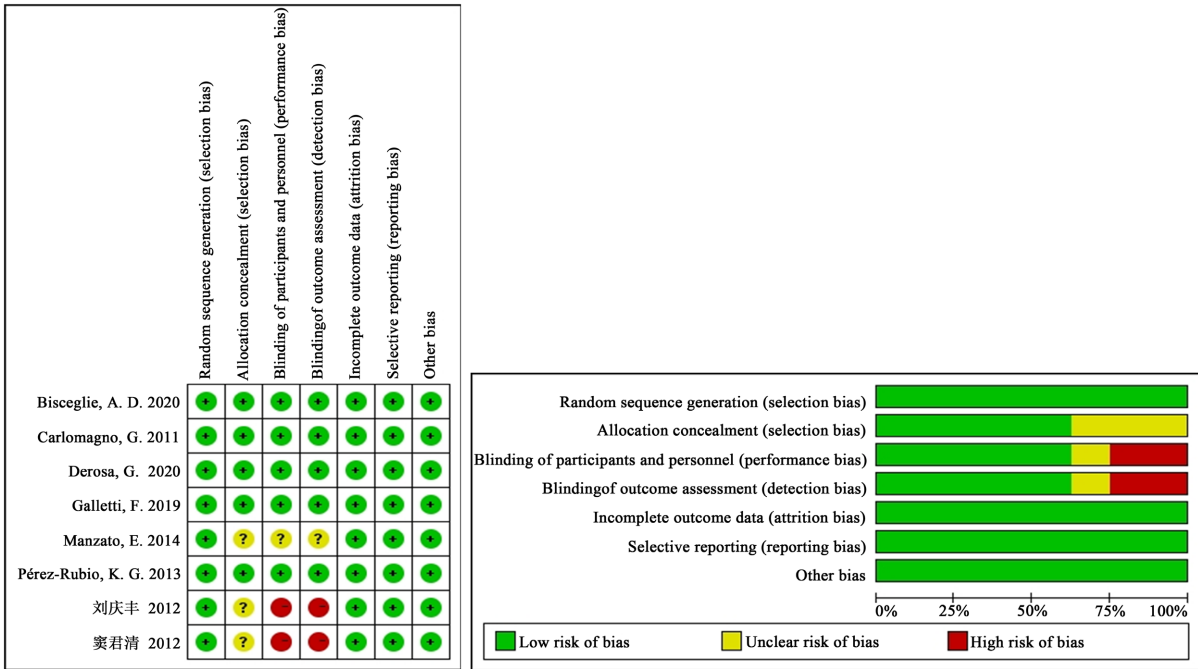


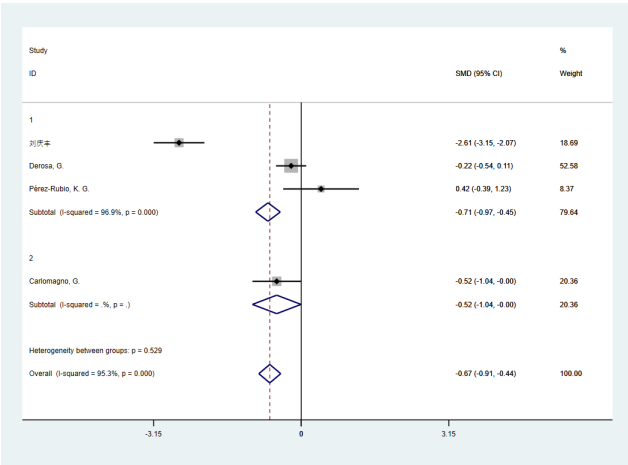
Figure 2. Evaluation of the methodological quality of the included studies

图 2. 纳入研究的方法学质量评价

3.3. Meta 分析结果

3.3.1. BMI

纳入的 4 项 RCT [9] [11] [12] [15] 研究了患者的 BMI 值的改变, 各组研究间存在异质性 ($P < 0.001$, $I^2 = 95.3\%$), 所以采用随机效应模型, 同时进行亚组分析, 结果如图 3 所示。Meta 分析结果显示小檗碱组相比于对照组, 小檗碱组的 BMI 下降更多, 差异有统计学意义 [SMD = -0.67, 95% CI (-0.91, -0.44), $P < 0.001$]。亚组分析显示, 疗程 ≤ 12 周(用 1 表示)的肥胖患者, 小檗碱组 BMI 下降幅度优于对照组 [SMD = -0.71, 95% CI (-0.97, -0.45), $P < 0.001$], 疗程 > 12 周(用 2 表示)的肥胖患者, 小檗碱组 BMI 下降幅度优于对照组 [SMD = -0.52, 95% CI (-1.04, -0.00), $P < 0.001$], 差异均有统计学意义。



3.3.2. TC

纳入的 5 项 RCT [9]-[13] 研究报告了患者的 TC 值的改变, 异质性检验提示各组研究间无明显异质性 ($P = 0.267$, $I^2 = 23.1\%$), 所以采用固定效应模型, 结果见图 4。Meta 分析显示小檗碱组相比于对照组, 小檗碱组 TC 下降更多, 差异有统计学意义[SMD = -0.42, 95% CI (-0.52, -0.32), $P < 0.001$]。

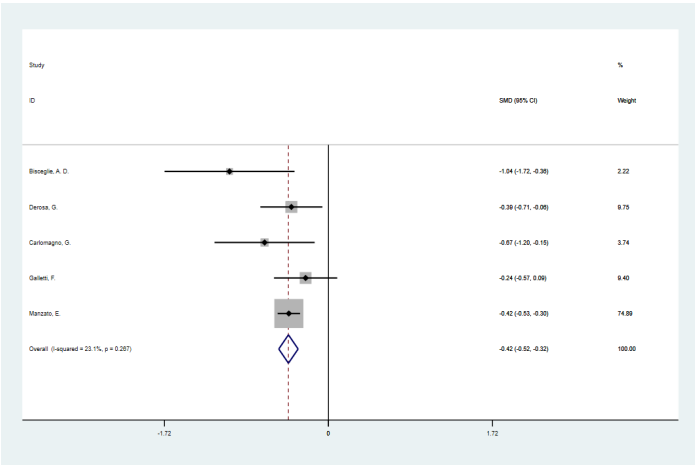


Figure 4. Forest plot of meta-analysis of the TC decline in two groups
图 4. 两组患者 TC 下降的 Meta 分析森林图

3.3.3. LDL

纳入的 5 项 RCT [10]-[14] 研究报告了患者 LDL 值的改变, 异质性检验提示各组研究间无明显异质性 ($P = 0.713$, $I^2 = 0.0\%$), 所以采用固定效应模型, 结果见图 5。Meta 分析结果显示小檗碱组相比于对照组, 小檗碱组 LDL 下降更多, 差异有统计学意义[SMD = -0.42, 95% CI (-0.52, -0.32), $P < 0.001$]。

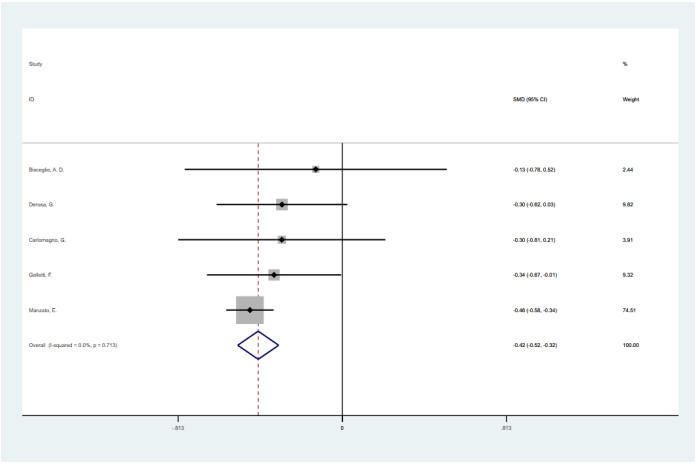


Figure 5. Forest plot of meta-analysis of the LDL decline in two groups
图 5. 两组患者 LDL 下降的 Meta 分析森林图

3.3.4. HDL

纳入的 5 项 RCT [11]-[15] 研究报告了患者的 HDL 值的改变, 各组研究间存在异质性 ($P < 0.001$, $I^2 = 84.9\%$), 所以采用随机效应模型, 同时进行亚组分析, 结果见图 6。Meta 分析结果显示小檗碱组相比于对照组, 小檗碱组 HDL 升高更多, 差异有统计学意义[SMD = 0.72, 95% CI (0.61, 0.82), $P < 0.001$]。亚组

分析显示,疗程 ≤ 12 周的肥胖患者,小檗碱组 HDL 升高幅度优于对照组[SMD = 0.44, 95% CI (0.14, 0.75), $P < 0.001$],疗程 > 12 周的肥胖患者,小檗碱组 HDL 升高幅度优于对照组[SMD = 0.75, 95% CI (0.64, 0.87), $P < 0.001$],差异均有统计学意义。

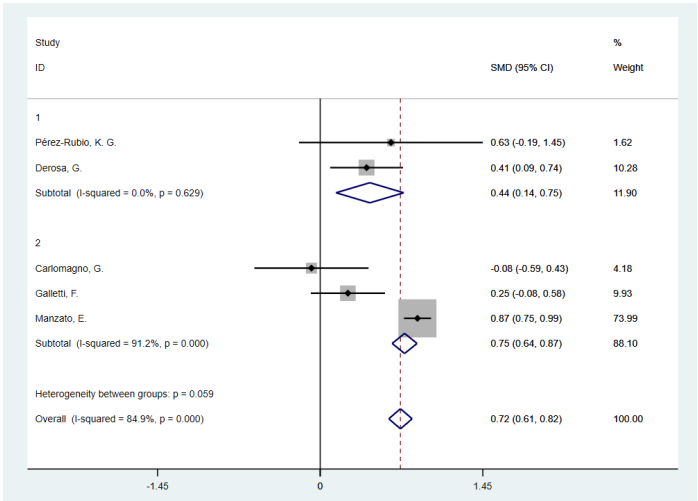


Figure 6. Forest plot of meta-analysis of the HDL increase in two groups
图 6. 两组患者 HDL 升高的 Meta 分析森林图

3.3.5. TG

纳入的 7 项 RCT [9]-[15]研究报告了患者的 TG 值变化,各组研究间存在异质性($P < 0.001$, $I^2 = 90.1\%$),所以采用随机效应模型分析,同时进行亚组分析,结果见图 7。Meta 分析结果显示小檗碱组相比于对照组,小檗碱组 TG 下降更多,差异有统计学意义[SMD = -0.38, 95% CI (-0.48, -0.28), $P < 0.001$]。亚组分析显示,疗程 ≤ 12 周的肥胖患者,小檗碱组 TG 下降幅度优于对照组[SMD = -0.99, 95% CI (-1.23, -0.75), $P < 0.001$],疗程 > 12 周的肥胖患者,小檗碱组 TG 下降幅度优于对照组[SMD = -0.26, 95% CI (-0.37, -0.15), $P < 0.001$],差异均有统计学意义。

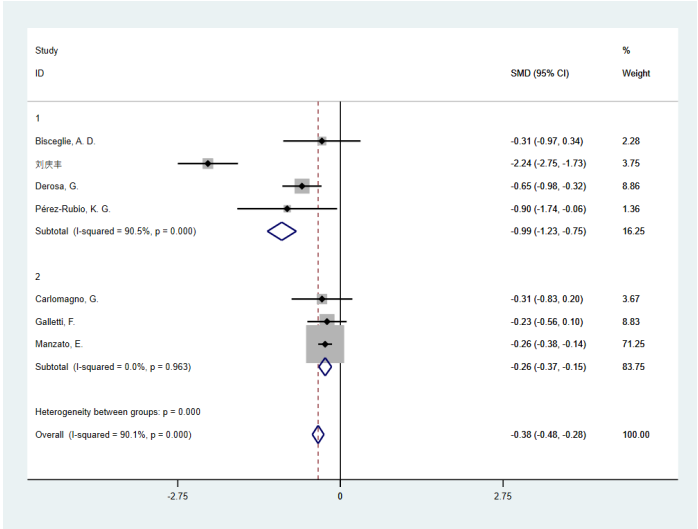


Figure 7. Forest plot of meta-analysis of the TG decline in two groups
图 7. 两组患者 TG 下降的 Meta 分析森林图

3.4. 敏感性分析

对各指标的合并结果进行敏感性分析,逐一剔除文献,合并效应量未发生显著变化,因此认为 Meta 分析结果较稳健。

3.5. 发表偏倚

对纳入 Meta 分析的 8 篇文献进行发表偏倚 Egger's 检验, P 值均大于 0.05,表明纳入的研究不存在发表偏倚。

4. 讨论

小檗碱的药理作用已被广泛研究,包括抗炎、抗癌、抗糖尿病、抗肥胖和抗高脂血症、保护心脏和增强空间记忆作用[5],其抗肥胖潜力已在许多实验模型中得到证实,小檗碱通过 AMP 依赖的蛋白激酶 (Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 机制抑制实验动物[16]的脂肪生成,在肥胖小鼠中,通过外周或中枢途径给药的小檗碱可以降低肝脏重量、肝脏和血浆甘油三酯和胆固醇。此外,小檗碱还能促进白色脂肪组织[17]的产热作用,进一步通过 AMPK 依赖的 Raf-1 激活通路[18]上调肝脏低密度脂蛋白受体调节脂质代谢。

Moon 等[19]研究了小檗碱诱导的肥胖动物高脂血症和脂肪肝的改善是由外周组织(尤其是肝脏和肌肉) AMPK 的直接和间接激活介导的,AMPK 的激活是其增加脂肪酸氧化作用所必需的。依赖于小檗碱的肥胖血脂异常缓解伴随着肝脏和肌肉基因表达程序的变化,这些基因表达程序增强脂肪酸氧化并减少脂肪生成[19]。在肥胖小鼠中,小檗碱增加了能量消耗并降低了呼吸熵比率。此外,小檗碱还逆转了血浆谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平降低的肥胖小鼠肝脏结构的宏观和微观改变,这意味着小檗碱可以改善肥胖小鼠的肝功能。表明小檗碱可能是一种治疗脂肪肝和高脂血症的有效药物。同样重要的是,小檗碱可以通过中枢神经系统间接地影响外周脂质代谢,尤其是在骨骼肌中[20],向脑室内注射少量的小檗碱增加了下丘脑中丙二酰辅酶 A 的浓度,并迅速降低了肥胖小鼠骨骼肌中丙二酰辅酶 A 的水平。众所周知,丙二酰辅酶 A 信号通过交感神经系统从下丘脑迅速传递到肌肉,以激活肌肉 AMPK [20],通过激活外周组织 AMPK,增加线粒体氧化酶的表达和降低丙二酰辅酶 A 的含量,进而导致脂肪酸氧化的增加[21]。因此,有望通过中枢给予小檗碱,促进脂肪酸氧化和加强肌肉 AMPK 活性来改善脂肪肝,从而有助于改善脂质代谢和提高全身胰岛素敏感性。

Kong 等[22]人研究也表明小檗碱具有降低血脂的作用,可作为一种作用机制不同于他汀类药物的新型降胆固醇药物,研究发现在服用小檗碱 3 个月后的高胆固醇血症患者中,血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白明显降低;高脂血症的仓鼠使用小檗碱后血脂水平显著降低,肝脏低密度脂蛋白(low-density lipoprotein receptor, LDLR)增加了 2.6 倍,肝脏 LDLR mRNA 增加了 3.5 倍,并且利用人肝癌细胞发现小檗碱上调 LDLR 的表达独立于胆固醇调节元件结合蛋白,但依赖于细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的激活,因此,表明小檗碱通过转录后调控机制稳定 LDLR mRNA 的表达。

此外,小檗碱能更好地控制空腹血糖和餐后两小时血糖,降低机体胰岛素抵抗[23]。小檗碱通过胰岛素样生长因子-1 的级联反应改善葡萄糖对于胰岛素的生理性刺激并且能促进游离脂肪酸诱导胰岛素分泌,从而改善胰岛素抵抗,提高脂肪、肌肉组织和肝脏对胰岛素的敏感性。

肥胖和肠道菌群变化之间的关系已被证明是小檗碱作为抗肥胖剂效果的关键,这在某种程度上也与小檗碱在肠道微生物群正常和疾病状态下的差异药代动力学有关。Wang 等[24]已经表明,由于微生物群组成的差异,小檗碱在肥胖动物中的生物利用度高于瘦弱动物。Cao 等[25]利用高脂饮食诱发的小鼠非酒精性脂肪性肝炎的模型,研究了小檗碱对盲肠中拟杆菌门、厚壁菌门、双歧杆菌和乳酸杆菌种类比例及

含量的影响。本模型中小檗碱的抗肥胖作用是通过显著降低体重和血脂(TG 和 TC)来建立的。作为肥胖和糖尿病之间的联系,考虑到 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等促炎细胞因子水平的降低,该模型中的小檗碱的抗炎机制也很明显,这些细胞因子是肥胖和糖尿病之间的主要联系。除了改善肥胖和相关的疾病标志物,小檗碱还可以逆转与疾病相关的乳酸菌和双歧杆菌水平的抑制,因此,肥胖介导的微生物生态的改变[26]是小檗碱的靶点。本研究共纳入 8 项小檗碱治疗肥胖的 RCT,系统评价了小檗碱对于肥胖人群治疗的疗效。结果发现,小檗碱在降低受试者 BMI 和血脂水平显著优于对照组,提示小檗碱对于肥胖人群的治疗效果较好。

本研究的局限性:① 纳入的研究大部分为国外的随机对照试验,相关的国内研究较少;② 最终纳入 Meta 分析的文献数量较少,综合分析不够细致、全面,仍需要大规模的人群研究和较长时间的随访;③ 本研究所纳入的研究存在一定的异质性,剔除了可能的影响因素后,异质性程度有所下降,这将对本研究结果证据推荐的强度产生一定的影响。

综上所述,本研究对小檗碱治疗肥胖的效果进行 Meta 分析,发现小檗碱可以更加有效地降低 BMI 和血脂水平,今后还应进一步纳入更多的多中心随机对照研究,详细研究小檗碱对肥胖治疗效果的临床指标、实验室指标和不良反应发生情况,并通过长时间的随访,观察其长期疗效、各项生化指标以及体质量反弹情况,为小檗碱治疗肥胖的效果提供可靠的循证学证据。

参考文献

- [1] 中国营养学会肥胖防控分会,中国营养学会临床营养分会,中华预防医学会行为健康分会,等. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(5): 609-626.
- [2] Wang, Y., Zhao, L., Gao, L., Pan, A. and Xue, H. (2021) Health Policy and Public Health Implications of Obesity in China. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 446-461. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00118-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00118-2)
- [3] Pan, X., Wang, L. and Pan, A. (2021) Epidemiology and Determinants of Obesity in China. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **9**, 373-392. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00045-0](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00045-0)
- [4] Wang, Y., Xue, H., Sun, M., Zhu, X., Zhao, L. and Yang, Y. (2019) Prevention and Control of Obesity in China. *The Lancet Global Health*, **7**, e1166-e1167. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30276-1](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30276-1)
- [5] Habtemariam, S. (2020) Berberine Pharmacology and the Gut Microbiota: A Hidden Therapeutic Link. *Pharmacological Research*, **155**, Article 104722. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104722>
- [6] Zhang, L., Wu, X., Yang, R., Chen, F., Liao, Y., Zhu, Z., et al. (2021) Effects of Berberine on the Gastrointestinal Microbiota. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article 588517. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.588517>
- [7] Higgins, J.P. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: The Cochrane Collaboration.
- [8] 窦君清, 邢渊, 张蓉芳. 小檗碱对肥胖患者血清 C 反应蛋白的影响[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(3): 147-148.
- [9] 刘庆丰, 李中东, 施孝金, 等. 三黄口服液治疗代谢综合征的疗效观察[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(4): 104-106.
- [10] Di Bisceglie, A., Watts, G., Linberg, B., Yu, L., Yu, M., Lavin, P., et al. (2020) A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Htd1801 (berberine Ursodeoxycholate, Budc) in Patients with Hypercholesterolemia: Implications for Its Use in Non-Alcoholic Steatohepatitis (nash). *Journal of Hepatology*, **73**, S440-S441. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(20\)31362-3](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(20)31362-3)
- [11] Affuso, F. (2012) A Nutraceutical Combination Improves Insulin Sensitivity in Patients with Metabolic Syndrome. *World Journal of Cardiology*, **4**, 77-83. <https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i3.77>
- [12] Derosa, G., D'Angelo, A., Vanelli, A. and Maffioli, P. (2020) An Evaluation of a Nutraceutical with Berberine, Curcumin, Inositol, Banaba and Chromium Picolinate in Patients with Fasting Dysglycemia Diabetes. *Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **13**, 653-661. <https://doi.org/10.2147/dms0.s232791>
- [13] Galletti, F., Fazio, V., Gentile, M., Schillaci, G., Pucci, G., Battista, F., et al. (2019) Efficacy of a Nutraceutical Combination on Lipid Metabolism in Patients with Metabolic Syndrome: A Multicenter, Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Trial. *Lipids in Health and Disease*, **18**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1002-y>
- [14] Manzato, E. and Benvenuti C. (2014) Controlled Clinical Study on the Effect of a Patented Combination of Berberine,

- Red Yeast Rice and Orthosiphon on Lipids and Borderline High Blood Pressure versus Diet Alone in Metabolic Syndrome. *European Journal of Preventive Cardiology*, **21**, 116.
- [15] Pérez-Rubio, K.G., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Robles-Cervantes, J.A. and Espinel-Bermúdez, M.C. (2013) Effect of Berberine Administration on Metabolic Syndrome, Insulin Sensitivity, and Insulin Secretion. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **11**, 366-369. <https://doi.org/10.1089/met.2012.0183>
- [16] Yang, Y., Liu, F., Lu, R. and Jia, J. (2019) Berberine Inhibits Adipogenesis in Porcine Adipocytes via Amp-Activated Protein Kinase-Dependent and Independent Mechanisms. *Lipids*, **54**, 667-678. <https://doi.org/10.1002/lipd.12200>
- [17] Zhang, Z., Zhang, H., Li, B., Meng, X., Wang, J., Zhang, Y., *et al.* (2014) Berberine Activates Thermogenesis in White and Brown Adipose Tissue. *Nature Communications*, **5**, Article No. 5493. <https://doi.org/10.1038/ncomms6493>
- [18] Li, Z., Jiang, J. and Kong, W. (2014) Berberine Up-Regulates Hepatic Low-Density Lipoprotein Receptor through Ras-Independent but Amp-Activated Protein Kinase-Dependent Raf-1 Activation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **37**, 1766-1775. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00412>
- [19] Kim, W.S., Lee, Y.S., Cha, S.H., Jeong, H.W., Choe, S.S., Lee, M., *et al.* (2009) Berberine Improves Lipid Dysregulation in Obesity by Controlling Central and Peripheral AMPK Activity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **296**, E812-E819. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90710.2008>
- [20] Cha, S., Rodgers, J.T., Puigserver, P., Chohnan, S. and Lane, M.D. (2006) Hypothalamic Malonyl-CoA Triggers Mitochondrial Biogenesis and Oxidative Gene Expression in Skeletal Muscle: Role of Pgc-1 α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **103**, 15410-15415.
- [21] Cha, S.H., Hu, Z., Chohnan, S. and Lane, M.D. (2005) Inhibition of Hypothalamic Fatty Acid Synthase Triggers Rapid Activation of Fatty Acid Oxidation in Skeletal Muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 14557-14562. <https://doi.org/10.1073/pnas.0507300102>
- [22] Kong, W., Wei, J., Abidi, P., Lin, M., Inaba, S., Li, C., *et al.* (2004) Berberine Is a Novel Cholesterol-Lowering Drug Working through a Unique Mechanism Distinct from Statins. *Nature Medicine*, **10**, 1344-1351. <https://doi.org/10.1038/nm1135>
- [23] Martínez-Abundis, E., Mendez-del Villar, M., Pérez-Rubio, K.G., Zuñiga, L.Y., Cortez-Navarrete, M., Ramírez-Rodríguez, A., *et al.* (2016) Novel Nutraceutical Therapies for the Treatment of Metabolic Syndrome. *World Journal of Diabetes*, **7**, 142-152. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i7.142>
- [24] Wang, Y., Tong, Q., Shou, J., Zhao, Z., Li, X., Zhang, X., *et al.* (2017) Gut Microbiota-Mediated Personalized Treatment of Hyperlipidemia Using Berberine. *Theranostics*, **7**, 2443-2451. <https://doi.org/10.7150/thno.18290>
- [25] Cao, Y., Pan, Q., Cai, W., *et al.* (2016) Modulation of Gut Microbiota by Berberine Improves Steatohepatitis in High-Fat Diet-Fed BALB/C Mice. *Archives of Iranian Medicine*, **19**, 197-203.
- [26] Ley, R.E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C.A., Knight, R.D. and Gordon, J.I. (2005) Obesity Alters Gut Microbial Ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 11070-11075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>