

Die verschiedenen Berberis-Arten werden schon Jahrhunderte als Beerenobst (Iran, Irak, China, Chile, Argentinien) sowie Färbe- (Zypern) und Arzneipflanzen (China) genutzt. Berberin kommt vor allem in der Rinde der Berberitze sowie in den Wurzeln der Orangenwurzel (*Hydrastis canadensis* L.) und Wiesenraute (*Thalictrum lucidum* Ait.), aber auch bei in Südostasien heimischen Pflanzen, wie in den Wurzeln und Rinden von *Coptis chinensis* Franch. und *Coptis japonica* Makino. sowie der *Phellodendron amurense* Rupr. vor. Extrakte letzterer Pflanzen einschließlich *Berberis amurense* Rupr. werden in China schon lange zur Behandlung von Diabetes genutzt [1].

Berberin

Ein Isochinolinalkaloid der Berberitze mit blutglukose- und -lipidsenkender Wirkung¹

Prof. Dr. Horst Schmandke
Eichhörnchenweg 22a
Bergholz-Rehbrücke
14558 Nuthetal

Einleitung

Lange bekannt sind die entzündungshemmenden Wirkungen des Berberins. In Zellkulturversuchen mit Mäusedickdarm- und menschlichen Ösophaguskrebszellen [2, 3] wurde antikanzerogene Wirkung nachgewiesen. Neuerdings wurde außerdem an menschlichen Neurogliomazellen ein Einfluss des Berberins auf die Bindung des sich bei Alzheimer anreichernden Amyloid- β -peptides entdeckt [4].

In dieser Übersicht wird eine Zusammenfassung über die blutglukose- und -lipidsenkende Wirkung des Berberins und die zugrunde liegenden Mechanismen gegeben.

Absorption und Stoffwechsel

Neben berberinhaltigen Extrakten wird Berberin selbst vor allem als Chlorid oder Sulfat verabreicht.

Bilanzen über die Aufnahme und Ausscheidung von Berberin durch den Organismus liegen nicht vor. ♦Tabelle 1 zeigt, dass die Ausscheidungsrate der auf-

genommenen Menge an Berberin selbst mit dem Harn sehr gering ist. Nach intravenöser Applikation von Berberin wird deutlich, dass auch eine Ausscheidung mit der Galle in den Darm erfolgt.

Gemäß ♦Tabelle 2 sind im Blutserum, in der Galle und im Urin die in ♦Abbil-

Verabfolgte Menge [mg]	Ausscheidung	
	Art	Rate [%]
200 p.o. (Mensch) [5]	Harn	0,01
5 i.v. (Kaninchen) [6]	Harn	5,5
	Galle	0,5
12 s.c. (Ratte) [7]	Harn	1,3

Tab. 1: Ausscheidung von Berberin mit der Galle und dem Harn nach unterschiedlicher Verabfolgung

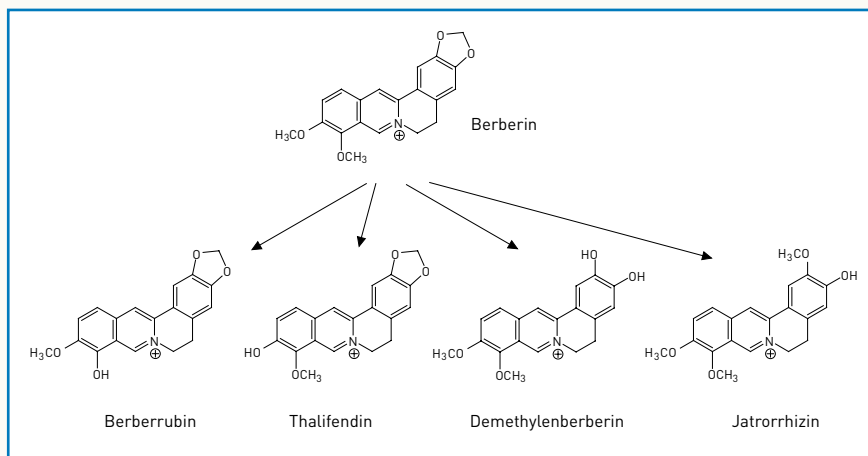
Metabolite	Ratte Blutserum* [8]	Galle* [9]	Mensch Harn** [10]
Berberrubin	+	+	
Thalifendin	+	+	+
Demethylenberberin	+		+
Jatrorrhizin	+		+

*auch als Glukuronide; **auch als Sulfate

Tab. 2: Metabolite des Berberins

¹ Herrn Prof. Dr. med. vet. habil. Hans-Albrecht Ketz, langjähriger Direktor des Instituts für Tierphysiologie der Leipziger Universität und Bereichsleiter am Inst. f. Ernährung in Potsdam-Rehbrücke sowie Vorsitzender der Gesellschaft für Ernährung (GfE) in der DDR zu seinem 85. Geburtstag am 23. Oktober 2007 gewidmet.

Abb. 1 : Abbau von Berberin im Organismus



dung 1 dargestellten Metabolite Berberrubin, Thalifendin, Demethylenberberin und Jatrorrhizin nachgewiesen worden, und zwar teilweise als Konjugate (Glukuronoide oder Sulfate).

◆ Tabelle 3 zeigt eine Zusammenstellung der vorliegenden quantitativen Daten. Daraus geht zunächst hervor, dass Berberin größtenteils metabolisiert wird, denn im Blutserum beträgt das Mengenverhältnis von Berberin zu seinen Metaboliten 1:45. Deutlich ist weiterhin, dass die höchsten Gehalte an Berberin in Herz und Pankreas auftreten.

Bemerkenswert ist auch die relativ hohe Konzentration im Thalamus – und das bei einer hohen Eliminationshalbwertszeit von fast 15 Stunden. Dieser Befund kann mit der Tatsache in Verbindung gebracht werden, dass in China und Japan eine auch berberinhaltige Kräuterrezeptur (Huang Lian Jie Du Tang) bei bestimmten zerebralen Erkrankungen verwendet wird.

In-vitro-Experimente mit der Darmflora von Mensch und Ratte unter Zusatz von Berberin und seinen Metaboliten beweisen, dass Berberin und seine Metabolite durch die Mikroflora nicht metabolisiert werden. Dagegen wird Berberin aber in der Leber zu den bekannten Metaboliten umgewandelt, wie in vitro mit Rattenleberhomogenaten unter Zusatz von Berberin gezeigt werden konnte.

Der einzige direkte Nachweis über eine Absorption von Berberin selbst stammt aus einem In-situ-Experi-

ment an einer Rattendünndarmschlinge; von 0,02 mM injiziertem Berberin passieren nach 60 Minuten 34 % die Darmwand.

Biochemische Wirkungen und ihre Mechanismen

Die bisher bekannten Wirkungen des Berberins an Mensch und Tier sind in ◆ Tabelle 4 zusammengestellt. Daraus geht hervor, dass bei Hyperlipidämie und Diabetes eine Senkung der Serumspiegel von Cholesterin, LDL-c und Triacylglycerol bei gleichzeitiger Erhöhung von HDL-c stattfindet. In der Leber ist der Gehalt an Cholesterin, Triacylglycerol und Fettsäuren verringert.

An der Maus und der diabetischen Ratte ist die glukosesenkende Wirkung im Blutserum belegt; an der

Maus konnte auch eine Erhöhung der Insulinsekretion nachgewiesen werden.

Aus In-vitro-Experimenten an Hepatomzellen, Präadipozyten und Adipozyten können mehrere Mechanismen für die Wirkung von Berberin abgeleitet werden. Sie sind in ◆ Abbildung 2 schematisch dargestellt.

Danach findet in Hepatomzellen sowohl eine Aktivierung der extrazellulären signalregulierten Kinase (ERK) als auch der Adenosin-monophosphat-aktivierten Proteinkinase (AMPK) statt. Dadurch erfolgt im ersteren Falle eine Aktivierung des LDL-Rezeptors (LDLR), der die Cholesterinsenkung im Blutserum bewirkt, und zwar ohne die Cholesterinsynthese durch Hemmung der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA) zu beeinträchtigen. Bisher wird spekuliert, dass für diesen Ef-

Verabfolgte Menge [mg]	Probe	Substanz	Absorptionszeit [h]	Konzentration
8 p.o. [8]	Blutserum	Berberin	2	5 ng/ml
		Thalifendin	4	63 ng/ml
		Jatrorrhizin	4	26 ng/ml
		Berberrubin	8	80 ng/ml
		Demethylenberberin	24	55 ng/ml
75 p.o. [11]	Blut	Berberin	8	0,8 mg/ml
	Leber		12	0,8 mg/ml
	Herz			5,3 mg/ml
	Pankreas			4,9 mg/ml
	Fäzes		24	197 mg/ml
	Harn		12	216 mg/ml
0,3 i.v.[12]	Thalamus	Berberin	3	0,3 mg/ml
3 i.v. [9]	Gallendialysat	Berberin	0,3	25 mg/ml

Tab. 3: Maximale Konzentration von Berberin und seinen Metaboliten in einigen Organen, Fäzes und Harn nach Berberin-Verabfolgung an die Ratte

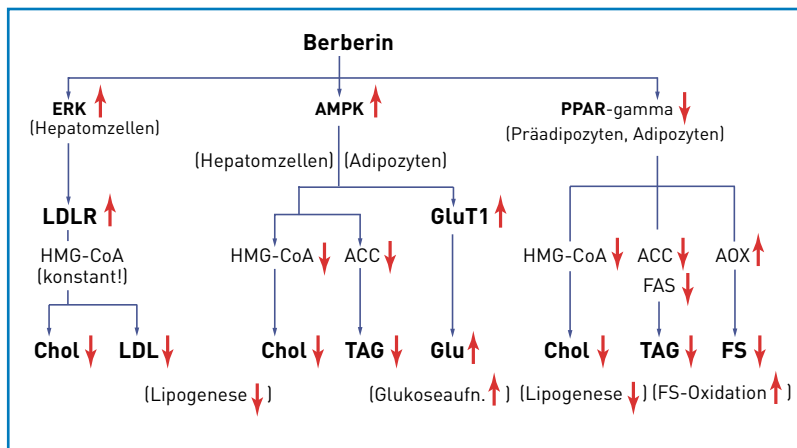


Abb. 2 : Einfluss von Berberin auf die Stoffwechselregulation über die extrazelluläre signalregulierte Kinase (ERK)/LDL-Rezeptor (LDLR), die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) und den Peroxysomproliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR). Chol: Cholesterin; HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Reduktase; GluT1: Glucosetransporter1; TAG: Triacylglycerol; ACC: Acetyl-CoA-carboxylase; FAS: Fettsäuresynthetase; AOX: Acyl-CoA-oxidase; FS: Fettsäure

fekt eine verringerte Fettspeicherung in der Leber verantwortlich sein könnte [15]. Dagegen hemmt AMPK die Cholesterinsynthese über die Aktivitätsabnahme der HMG-CoA und die des

Triacylglycerols (TAG) über die Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) [15]. Außerdem bewirkt Berberin einen insulinunabhängigen Anstieg des Glukoseverbrauches durch die Hepatomzellen [16].

In Präadipozyten und Adipozyten erfolgt über die Aktivierung von AMPK eine Zunahme der Glukoseaufnahme. Es wird angenommen, dass der Glukosetransporter 1 (GluT1) aktiviert wird [17]. Damit liegt auch hier ein vom Insulin unabhängiger Stoffwechselweg zur Glukoseaufnahme vor, der sonst über die Aktivierung der Phosphatidylinosit-3-kinase und den Glukosetransporter 4 erfolgt. Weiterhin wurde in Präadipozyten durch Berberin eine Reduktion der Konzentration an Peroxisomproliferator-aktiviertem Rezeptor (PPAR-gamma) beobachtet. Dies führt zur Aktivitätshemmung von Enzymen, die für die Lipogenese (HMG-CoA, ACC, FAS) und Fettsäureoxidation (AOX) verantwortlich sind. Damit verbunden ist eine Hemmung der Adipozytendifferenzierung [18].

Fazit

Das Potenzial des Berberins als Arzneimittel bei Typ-2-Diabetes und Hyperlipidämie ist offensichtlich.

	Kontrolle	Verabfolgtes Berberin
Hypercholesterinämie- Patienten [15]		
<i>Blutserum [mmol/l]</i>		
Cholesterin		1 g/Tag (3 Wochen)
LDL-c	5,9	4,2
HDL-c	3,2	2,4
Triacylglycerol	1,1	1,1
	2,3	1,5
Hyperlipidämischer Hamster [14]		
<i>Blutserum [mmol/l]</i>		
Cholesterin	4,5	3
LDL-c	2,4	1,5
<i>Leber [nmol/l]</i>		
Cholesterin	39	29
Triacylglycerol	26	20
Fettsäuren	710	596
Diabetische Ratte [13]		
<i>Blutserum [mmol/l]</i>		
Glukose	9,3	7,4
Cholesterin	2,2	1,8
HDL-c	1,1	1,5
Triacylglycerol	1,9	0,6
Maus [13]		
<i>Blut (2 h nach der Dosierung)</i>		
Glukose [mmol/l]	5,3	4,5
Insulin [I.E./l]	24	29

Tab. 4: Effekte von oral verabfolgtem Berberin auf ausgewählte Stoffwechselfparameter in Blut und Leber von Mensch und Tier

Literatur

1. Cho E (1990) Berberine hydrochloride. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* 2; 437-439
2. Iizuka N et al. (2000) Inhibitory effect of *Coptidis rhizoma* and berberine on the proliferation of human esophageal cancer cell lines. *Cancer Lett* 148; 19-25
3. Iizuka N et al. (2002) Anticachetic effects of the natural herb *Coptidis rhizoma* and berberine on mice bearing colon 26/clone 20 adenocarcinoma. *Int J Cancer* 99; 286-291
4. Asai M et al. (2007) Berberine alters the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein to decrease A-β secretion. *Biochem Biophys Res Com* 352; 498-502
5. Yu C et al. (2000) Determination and preliminary studies of metabolism of berberine in human urine after oral administration. *Chin J Clin Pharmacol* 16; 36-39
6. Chen C-M, Chang H-C (1995) Determination of berberine in plasma, urine

- and bile by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B* 665; 117–123
7. Schein FT, Calvin H (1960) *The absorption, distribution and excretion of berberine*. *Arch Int Pharmacodyn* 124; 317–325
 8. Zuo F et al. (2006) *Pharmacokinetics of berberine and its main metabolites in conventional and pseudo germ-free rats determined by Liquid Chromatography/Ion Trap Mass Spectrometry*. *Drug Metab Dispos* 34; 2064–2072
 9. Tsai P-L, Tsai T-H (2004) *Hepatobiliary excretion of berberine*. *Drug Metab Dispos* 32; 405–412
 10. Pan J-F et al. (2002) *Identification of three sulfate-conjugated metabolites of berberine chloride in healthy volunteers' urine after oral administration*. *Acta Pharmacol Sin* 23; 77–82
 11. Bhide MB et al. (1969) *Absorption, distribution and excretion of berberine*. *Ind J Med Res* 57; 2128–2131
 12. Wang X et al. (2005) *Pharmacokinetics of berberine in rat thalamus after intravenous administration of Coptidis rhizoma extract*. *Am J Chin Med* 3; 935–943
 13. Leng S-H et al. (2004) *Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion*. *Acta Pharmacol Sin* 25; 496–502
 14. Brusq J-M et al. (2006) *Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine*. *J Lipid Res* 47; 1281–1288
 15. Kong W et al. (2004) *Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins*. *Nat Med* 10 (2004) 1344–1351
 16. Yin J et al. (2002) *Effects of berberine on glucose metabolism in vitro*. *Metabolism* 51; 1439–1443
 17. Zhou L et al. (2007) *Berberine stimulates transport through a mechanism distinct from insulin*. *Metab Clin Exp* 56; 405–412
 18. Huang C et al. (2006) *Berberine inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation through the PPAR gamma pathway*. *Biochem Biophys Res Commun* 348; 571–578

Zusammenfassung

Berberin, ein Isochinolinalkaloid der Berberitze, mit blutglukose- und lipidsenkender Wirkung

H. Schmandke, Bergholz-Rehbrücke

Berberin wird zu etwa 34 % absorbiert und ohne Mitwirkung der Darmflora im Organismus größtenteils zu Berberrubin, Thalifendin, Demethylenberberin und Jatrorrhizin sowie deren Glukuroniden metabolisiert. Das Mengenverhältnis von Berberin zu den Metaboliten beträgt im Blutserum in den ersten 24 Stunden nach der Dosierung ungefähr 1:45. Die höchste Speicherrate an Berberin liegt in Herz und Pankreas vor.

Die Ausscheidung von Berberin und Metaboliten nebst Glukuroniden erfolgt mit dem Urin und der Galle sowie mit dem Fäzes.

Die glukosesenkende Wirkung von Berberin und möglicherweise seiner Metabolite ist im Normalorganismus und bei Diabetes im Blutserum nachgewiesen worden. Bei Gesunden wurde auch eine Erhöhung des Insulinspiegels festgestellt. Die Senkung des Blutserumspiegels an Cholesterin, LDL-c und Triacylglycerol durch Verabfolgung von Berberin ist sowohl bei Hyperlipidämie als auch Diabetes festgestellt worden, und zwar bei Anstieg des HDL-c. In der Leber ist gleichzeitig der Gehalt an Cholesterin, Triacylglycerol und an Fettsäuren verringert. Diese Wirkungen von Berberin konnten in In-vitro-Experimenten mit Hepatomzellen, Präadipozyten und Adipozyten auf Stoffwechselwege unter dem Einfluss von ERK/LDLR, AMPK und PPAR-gamma zurückgeführt werden.

Summary

Berberine, an isoquinoline alkaloid of barberry, lowers blood glucose and lipid concentrations

H. Schmandke, Bergholz-Rehbrücke

Berberine is found in the root, rhizome and stem bark of many plant species such as various Berberidaceae (e.g. *Berberis amurensis* Rupr.), *Coptis chinensis* Franch., *Phellodendron amurensis* Rupr., *Hydrastis canadensis* L., *Thalictrum lucidum* Ait.

About 34 % of berberine are absorbed. In the human organism most of it is metabolized to berberrubine, thalifendine, demethylene berberine and jatrorrhizin, as free and glucuronide conjugates, without any significant metabolic activity of the intestinal flora. In the serum the berberine : metabolites ratio is about 1 : 45. The highest retention rate for berberine has been found in the heart and pancreas. Berberine and its metabolites are excreted via urine, bile and feces.

Berberine lowers blood-glucose concentrations in the normal and diabetic organism, and improves insulin secretion in the normal organism.

In diabetes and hyperlipidemia, berberine also reduces serum cholesterol, LDL-c and triacylglycerol, while HDL-c has been found to increase. Cholesterol, triacylglycerol and fatty acid concentrations in the liver decrease.

In-vitro experiments with hepatom cells, preadocytes and adipocytes have shown that these effects of berberine are due to metabolic action under the influence of the extracellular regulated kinase/LDL receptor, AMP-activated protein kinase and peroxisome proliferator-activated receptor gamma.

Keywords: berberine, diabetes mellitus type II, hyperlipidemia, lowering of the blood-glucose concentration, lowering of blood fats

Ernährungs Umschau 54 (2007) S. 570–573