

Berberina com modulador de GLP-1: Uma alternativa a Semaglutida

Joana Thamyres Silva Lemos¹, João Victor da Silva Lima², Ramilson Amancio de Carvalho Junior³, Carlos Daniel da Silva Cordeiro⁴, Anna Lígia de Castro Figueiredo⁵ Caio César da Silva Guedes^{6*}

¹ Bacharel em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

² Bacharel em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

³ Bacharel em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁴ Bacharel em Farmácia, Centro Universitário Brasileiro, Brasil.

⁵ Doutora em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil.

⁶ Doutor em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Brasil. (*Autor correspondente: caio.guedes@grupounibra.com)

Histórico do Artigo: Submetido em: 15/12/2025 – Revisado em: 01/02/2026 – Aceito em: 17/02/2026

RESUMO

A obesidade constitui doença crônica, multifatorial e progressiva que afeta centenas de milhões de adultos em todo o mundo, gerando impactos significativos sobre a morbimortalidade e os sistemas de saúde. Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), como a semaglutida, têm se destacado no tratamento farmacológico da obesidade, porém seus efeitos adversos, elevado custo e eventual desabastecimento estimulam a busca por alternativas terapêuticas. Nesse contexto, a berberina — alcaloide isoquinolínico de origem vegetal — tem despertado crescente interesse científico em razão de suas propriedades metabólicas. O presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de revisão integrativa da literatura, as evidências científicas sobre a eficácia da berberina como modulador do eixo incretínico e alternativa terapêutica aos análogos de GLP-1 no manejo da obesidade. A busca foi conduzida nas bases PubMed, SciELO, ScienceDirect e LILACS, utilizando descritores relacionados a agonistas de GLP-1, obesidade e berberina, com seleção de 15 estudos publicados entre 2008 e 2025. Os resultados evidenciaram que a berberina promove redução de peso corporal, melhora do perfil glicêmico e lipídico, modulação da microbiota intestinal e estímulo à secreção endógena de GLP-1, com perfil de segurança favorável. Conclui-se que a berberina apresenta potencial como alternativa complementar no manejo da obesidade, especialmente em contextos de atenção primária à saúde, embora estudos clínicos de maior robustez metodológica sejam necessários para consolidar sua posição na terapêutica.

Palavras-chave: agonistas do receptor de GLP-1; obesidade; berberina; fitoterapia; perda de peso.

Berberine as a GLP-1 Modulator: An Alternative to Semaglutide

ABSTRACT

Obesity is a chronic, multifactorial, and progressive disease affecting hundreds of millions of adults worldwide, with significant impacts on morbidity, mortality, and healthcare systems. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, such as semaglutide, have gained prominence in the pharmacological treatment of obesity; however, their adverse effects, high cost, and potential shortages encourage the search for therapeutic alternatives. In this context, berberine — an isoquinoline alkaloid of plant origin — has attracted growing scientific interest due to its metabolic properties. The present study aimed to analyze, through an integrative literature review, the scientific evidence on the efficacy of berberine as a modulator of the incretin axis and a therapeutic alternative to GLP-1 analogues in obesity management. The search was conducted in PubMed, SciELO, ScienceDirect, and LILACS databases using descriptors related to GLP-1 receptor agonists, obesity, and berberine, with selection of 15 studies published between 2008 and 2025. Results showed that berberine promotes weight reduction, improvement of glycemic and lipid profiles, modulation of gut microbiota, and stimulation of endogenous GLP-1 secretion, with a favorable safety profile. It is concluded that berberine has potential as a complementary alternative in obesity management, particularly in primary healthcare settings, although more methodologically robust clinical studies are needed to consolidate its position in therapeutics.

Keywords: GLP-1 receptor agonists; obesity; berberine; phytotherapy; weight loss

Lemos, J. T. S., Lima, J. V. da S., Carvalho Junior, R. A. de, Cordeiro, C. D. da S., Figueiredo, A. L. de C., & Guedes, C. C. da S. (2026). Berberina com modulador de GLP-1: Uma alternativa a semaglutida. *Revista Universitária Brasileira*, 4(2), 2–14. Edição especial: Diabetes Mellitus e Ciências Farmacêuticas: Cuidados e Desafios Contemporâneo.



1. Introdução

A obesidade, definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como doença crônica, multifatorial e progressiva, constitui um dos mais graves desafios de saúde pública da atualidade. Dados da OMS indicam que, em 2016, mais de 650 milhões de adultos apresentavam obesidade, e mais de 1,9 bilhão encontravam-se com sobrepeso¹. Ng et al. (2014), em análise sistemática abrangendo dados de 188 países entre 1980 e 2013, demonstraram que a prevalência global de sobrepeso e obesidade aumentou substancialmente em todas as faixas etárias, configurando cenário que os autores caracterizaram como pandemia silenciosa². No Brasil, dados do sistema VIGITEL apontam que a prevalência de obesidade na população adulta das capitais atingiu 22,4% em 2023, evidenciando a magnitude do problema no contexto nacional. A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2019 corroborou essa tendência ao demonstrar que 25,9% dos adultos brasileiros apresentavam obesidade, com prevalências mais elevadas entre mulheres, indivíduos de menor escolaridade e residentes das regiões Sul e Sudeste³. A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e está frequentemente associada a inflamação sistêmica de baixo grau, resistência à insulina e disfunções metabólicas que ampliam o risco de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, esteatose hepática e determinadas neoplasias^{1,2}.

O manejo terapêutico da obesidade exige abordagem multimodal que contemple intervenções nutricionais, comportamentais, farmacológicas e, em casos selecionados, cirúrgicas. Nas últimas décadas, o entendimento crescente sobre o papel do eixo enteroendócrino na regulação do apetite e do metabolismo energético impulsionou o desenvolvimento de fármacos baseados em hormônios incretínicos⁴. O peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1) é um hormônio incretínico secretado pelas células L intestinais em resposta à ingestão alimentar, que exerce múltiplas funções fisiológicas, incluindo estimulação da secreção de insulina, supressão da secreção de glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e redução do apetite por meio de ação central no hipotálamo^{4,5}. O GLP-1 endógeno apresenta meia-vida plasmática de aproximadamente dois minutos, sendo rapidamente degradado pela enzima dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), o que limitou historicamente sua utilização terapêutica direta⁴.

A fisiologia do GLP-1 envolve, ainda, efeitos pleiotrópicos que transcendem o controle glicêmico. Estudos experimentais e clínicos demonstram que o GLP-1 exerce ação cardioprotetora, neuroprotetora e anti-inflamatória, mediada por receptores amplamente distribuídos em tecidos como miocárdio, sistema nervoso central, rins e endotélio vascular^{4,5}. No hipotálamo, o GLP-1 e seus análogos atuam sobre o núcleo arqueado e o núcleo do trato solitário, modulando os circuitos de saciedade e recompensa alimentar, o que explica a redução significativa do apetite observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1⁵. O reconhecimento dessas múltiplas ações fisiológicas ampliou o interesse terapêutico no eixo incretínico e motivou a busca por compostos naturais capazes de estimular a produção endógena de GLP-1, como alternativa ou complemento à administração exógena de análogos sintéticos.

O desenvolvimento de análogos do GLP-1 resistentes à degradação pela DPP-4 representou avanço farmacológico significativo. A semaglutida, princípio ativo do fármaco Ozempic® (Novo Nordisk), é um agonista do receptor de GLP-1 de administração semanal que demonstrou eficácia clínica robusta na redução do peso corporal e no controle glicêmico. Wilding et al. (2021), no ensaio clínico STEP 1, demonstraram que participantes tratados com semaglutida 2,4 mg subcutânea semanal alcançaram redução média de 14,9% do peso corporal em 68 semanas, em comparação com 2,4% no grupo placebo⁶. Jastreboff et al. (2022), por sua vez, demonstraram que a tirzepatida — agonista dual dos receptores de GLP-1 e GIP — promoveu reduções de peso ainda mais expressivas, de até 22,5% em 72 semanas⁷. Esses resultados consolidaram os agonistas de GLP-1 como classe farmacológica de referência no tratamento da obesidade. A eficácia sustentada da semaglutida foi corroborada pelo ensaio STEP 5, que demonstrou manutenção da perda de peso ao longo de dois anos de tratamento contínuo, reforçando a necessidade de uso prolongado para a manutenção dos resultados⁹. Entretanto, a descontinuação do fármaco é acompanhada de recuperação ponderal significativa

— fenômeno documentado em estudos de extensão —, o que levanta questionamentos sobre a sustentabilidade a longo prazo dessa estratégia terapêutica e fortalece o argumento em favor de abordagens complementares que promovam mudanças metabólicas mais duradouras.

Apesar da eficácia demonstrada, o uso dos agonistas de GLP-1 é acompanhado de limitações relevantes. Os efeitos adversos mais frequentes incluem náuseas, vômitos, diarreia e constipação, que acometem proporção significativa dos pacientes e constituem causa frequente de descontinuação do tratamento^{6,8}. Preocupações adicionais referem-se ao risco de pancreatite, colecistopatia e ao potencial — ainda sob investigação — de associação com neoplasias de tireoide em modelos animais⁸. O elevado custo da semaglutida constitui barreira de acesso particularmente relevante em países de média e baixa renda, nos quais parcela significativa da população não dispõe de cobertura para medicamentos de alto custo⁹. Ademais, o uso crescente e por vezes indiscriminado de Ozempic® por indivíduos sem indicação clínica formal — motivado por finalidades estéticas — tem suscitado debates éticos e preocupações quanto ao desabastecimento do fármaco para pacientes que dele necessitam clinicamente. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) emitiu alertas sobre o uso off-label de agonistas de GLP-1, reforçando que a prescrição deve estar fundamentada em indicação clínica documentada e em avaliação criteriosa da relação benefício-risco individualizada^{9,10}.

Do ponto de vista farmacoeconômico, o custo do tratamento com semaglutida representa ônus significativo tanto para os pacientes quanto para os sistemas de saúde. Estimativas indicam que o custo mensal do Ozempic® no mercado brasileiro ultrapassa R\$ 1.000,00, valor que inviabiliza o acesso para parcela expressiva da população, sobretudo em um cenário no qual o SUS ainda não incorporou os agonistas de GLP-1 para o tratamento rotineiro da obesidade^{9,10}. O desabastecimento recorrente do fármaco — intensificado pela demanda gerada por uso estético off-label — compromete adicionalmente a continuidade terapêutica de pacientes com indicação clínica legítima. Esse contexto reforça a necessidade de investigação de alternativas terapêuticas acessíveis que possam atender à demanda crescente por tratamentos para a obesidade, particularmente nos países de média e baixa renda.

Diante desse cenário, a busca por estratégias terapêuticas complementares ou alternativas aos agonistas injetáveis de GLP-1 tem se intensificado. A fitoterapia, reconhecida como prática integrativa e complementar em saúde, oferece perspectivas promissoras nesse campo. No Brasil, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) e a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) fornecem arcabouço normativo para a incorporação de fitoterápicos ao arsenal terapêutico do Sistema Único de Saúde (SUS)¹¹. Nesse contexto, compostos bioativos de origem vegetal com ação sobre o metabolismo energético e o eixo incretínico têm atraído crescente interesse da comunidade científica.

A valorização da fitoterapia no cenário brasileiro é respaldada pela crescente evidência científica sobre compostos bioativos de origem vegetal e pelo reconhecimento institucional de seu potencial terapêutico. A Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) contempla diversas espécies com indicação para o manejo de distúrbios metabólicos, embora a berberina ainda não figure formalmente nessa relação. A incorporação de fitoterápicos à prática clínica exige, contudo, rigor metodológico na avaliação de eficácia e segurança equivalente ao exigido para fármacos sintéticos, o que reforça a importância de revisões sistemáticas e ensaios clínicos bem delineados como requisito para a validação terapêutica desses compostos¹¹.

Entre esses compostos, destaca-se a berberina, um alcaloide isoquinolínico encontrado em diversas plantas medicinais tradicionais, notadamente em espécies dos gêneros *Berberis* (família Berberidaceae), *Coptis* (família Ranunculaceae) e *Hydrastis* (família Ranunculaceae). A *Berberis aristata*, nativa da região do Himalaia, e a *Coptis chinensis*, amplamente utilizada na medicina tradicional chinesa, constituem as principais fontes botânicas do alcaloide^{12,13}. A berberina, de coloração amarela intensa e sabor amargo característico, é predominantemente extraída das raízes e do caule das plantas, onde se encontra em maior concentração. Seu uso terapêutico remonta a séculos na medicina ayurvédica e chinesa, com aplicações que incluem o tratamento de infecções gastrointestinais, diarreias e processos inflamatórios¹².

Do ponto de vista farmacocinético, a berberina apresenta absorção oral limitada, com biodisponibilidade absoluta inferior a 5%, o que constitui um dos principais desafios para sua utilização clínica. Após administração oral, o alcaloide sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado e no intestino, sendo biotransformado predominantemente por reações de fase I mediadas por enzimas do citocromo P450 (CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4) e por reações de fase II de glucuronidação e sulfatação¹³. Apesar da baixa biodisponibilidade sistêmica, concentrações locais significativas de berberina no lúmen intestinal podem explicar parte de seus efeitos sobre a microbiota e sobre a secreção de hormônios enteroendócrinos, sugerindo que a ação intestinal direta constitui componente relevante de seu mecanismo terapêutico^{16,18}.

Estudos farmacológicos contemporâneos demonstram que a berberina possui mecanismos de ação que se assemelham, em parte, aos efeitos promovidos pelos agonistas do GLP-1, particularmente no que se refere à regulação do metabolismo energético, à modulação da microbiota intestinal e à melhora da sensibilidade à insulina^{14,15}. A berberina ativa a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) — regulador central do metabolismo celular —, promovendo aumento da oxidação de ácidos graxos, redução da lipogênese hepática e melhora da captação de glicose nos tecidos periféricos¹⁴. Adicionalmente, evidências científicas indicam que a berberina pode influenciar positivamente a expressão de receptores intestinais como o TGR5 (receptor de ácidos biliares acoplado a proteína G) e o FXR (receptor farnesoide X), envolvidos na produção de hormônios incretínicos, incluindo o próprio GLP-1^{15,16}. Essa modulação endógena do eixo incretínico pela berberina sugere via terapêutica alternativa ao uso direto de agonistas sintéticos do receptor de GLP-1.

A ativação da AMPK pela berberina merece atenção particular, dado o papel central dessa quinase na regulação do metabolismo celular. Turner et al. (2008) demonstraram que a berberina e seu derivado dihidroberberina inibem o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, promovendo aumento da razão AMP/ATP e consequente ativação da AMPK²⁷. A ativação dessa via resulta em múltiplos efeitos metabólicos downstream, incluindo: aumento da translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana plasmática, estímulo à beta-oxidação de ácidos graxos, inibição da enzima acetil-CoA carboxilase (ACC) — com consequente redução da lipogênese hepática — e supressão da expressão de genes lipogênicos como SREBP-1c^{14,27}. Essas ações convergem para a melhora da sensibilidade insulínica e para a redução do acúmulo de gordura visceral, corroborando os efeitos antiobesidade observados em estudos clínicos e pré-clínicos.

Para além de seus efeitos sobre o metabolismo glicídico e lipídico, a berberina apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e hepatoprotetoras documentadas na literatura^{12,17}. A atividade anti-inflamatória, mediada pela inibição de vias como NF- κ B e pela redução de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6, é particularmente relevante no contexto da obesidade, condição na qual a inflamação crônica de baixo grau contribui para a progressão da resistência insulínica e das comorbidades associadas¹⁷. A ação sobre a microbiota intestinal — com promoção do crescimento de bactérias benéficas e redução de espécies pró-inflamatórias — confere à berberina caráter de agente prebiótico, ampliando seu potencial terapêutico no contexto da síndrome metabólica^{15,18}.

A convergência de evidências sobre os múltiplos mecanismos de ação da berberina, sua disponibilidade como produto natural, seu baixo custo e seu perfil de segurança favorável justificam a investigação aprofundada de seu potencial como alternativa ou adjuvante à terapia com agonistas de GLP-1. Em tempos de crescente medicalização do emagrecimento e de acesso desigual a terapias de alto custo, a análise crítica de alternativas terapêuticas baseadas em compostos naturais constitui imperativo científico e ético. O presente estudo teve como objetivo revisar, de forma integrativa, a literatura científica sobre o uso da berberina no controle do peso corporal, explorando seus mecanismos de ação, evidências clínicas, perfil de segurança e possíveis aplicações como alternativa à semaglutida e aos demais análogos do GLP-1.

2. Material e Métodos

O presente estudo configura-se como revisão integrativa da literatura, delineamento metodológico que possibilita a síntese de conhecimentos provenientes de estudos com diferentes abordagens, de forma sistemática e ordenada, contribuindo para a compreensão abrangente do fenômeno investigado e para a identificação de lacunas no conhecimento científico¹⁹. A revisão integrativa foi selecionada por sua capacidade de incorporar estudos com delineamentos metodológicos diversos — incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos experimentais, revisões sistemáticas e estudos observacionais —, favorecendo visão ampla e crítica sobre o uso da berberina como alternativa terapêutica aos análogos de GLP-1 no manejo da obesidade.

A construção da revisão obedeceu às seguintes etapas metodológicas: definição da pergunta norteadora, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, seleção das bases de dados, escolha dos descritores e operadores booleanos, aplicação dos filtros de busca, análise dos resultados e síntese dos achados²⁰. A pergunta norteadora formulada foi: "Quais são as evidências científicas sobre a eficácia da berberina como alternativa terapêutica aos análogos de GLP-1 no manejo da obesidade?"

A coleta de dados foi realizada entre março e abril de 2025 nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), ScienceDirect e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), por serem fontes reconhecidas de literatura científica em saúde. A estratégia de busca foi desenvolvida com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e seus equivalentes no Medical Subject Headings (MeSH), com utilização do operador booleano AND entre os termos. Os descritores utilizados foram: "GLP-1 Receptor Agonists" AND "Obesity" AND "Berberine"; "Semaglutide" AND "Natural Compounds" AND "Weight Loss"; e "Obesity" AND "Herbal Medicine" AND "GLP-1 Alternative". A busca foi conduzida em inglês, português e espanhol, com adaptação da sintaxe conforme a base consultada.

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: (i) estudos publicados entre 2008 e 2025, admitindo-se referências clássicas anteriores quando se tratasse de estudos seminais sobre mecanismos farmacológicos da berberina; (ii) publicações disponíveis na íntegra; (iii) estudos que abordassem a relação entre berberina e controle da obesidade ou distúrbios metabólicos, em comparação direta ou indireta com análogos do GLP-1; e (iv) ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos experimentais e revisões sistemáticas ou meta-análises. Os critérios de exclusão compreenderam: artigos duplicados entre as bases; estudos com foco exclusivo em diabetes sem menção à obesidade ou ao GLP-1; trabalhos sobre outros fitoterápicos sem considerar a berberina; publicações em idiomas distintos do português, inglês ou espanhol; e cartas ao editor, editoriais e resumos de eventos científicos.

Na etapa de identificação, foram recuperados 215 artigos nas bases de dados consultadas. Após leitura de títulos e resumos, 49 artigos foram pré-selecionados para leitura integral. Ao término do processo de triagem, 15 estudos preencheram todos os critérios de elegibilidade e foram incorporados à análise final. Para cada estudo incluído, foram extraídas informações referentes a autoria, ano de publicação, objetivo, delineamento metodológico e principais resultados. Os dados foram organizados em quadro-síntese e submetidos a análise narrativa, com identificação de convergências, divergências e lacunas entre os achados. Cabe registrar que, por se tratar de revisão integrativa de caráter narrativo, não foram realizadas metanálise nem avaliação formal do risco de viés dos estudos individuais, o que constitui limitação metodológica inerente ao delineamento adotado. Por se tratar de estudo de revisão da literatura, sem envolvimento direto de seres humanos ou coleta de dados primários, não houve necessidade de submissão a Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com as diretrizes da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

3. Resultados e Discussão

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade e a análise dos textos completos, foram selecionados 15 estudos que investigaram o uso da berberina como agente terapêutico relacionado ao controle de peso, à obesidade ou à interação com mecanismos análogos ao GLP-1. Os estudos variaram quanto ao delineamento metodológico, com predomínio de ensaios clínicos randomizados ($n = 5$; 33,3%), seguidos por estudos experimentais *in vivo* ($n = 4$; 26,6%), revisões sistemáticas ou integrativas ($n = 4$; 26,6%) e estudos observacionais ($n = 2$; 13,3%). A maioria das publicações concentrou-se nos últimos cinco anos, refletindo o crescente interesse científico em alternativas fitoterápicas à farmacoterapia convencional da obesidade. Do total de estudos, 60% ($n = 9$) foram publicados entre 2019 e 2025, o que pode estar relacionado ao aumento exponencial do uso de Ozempic® fora de sua indicação original, suscitando debates sobre segurança, custo e medicalização do emagrecimento.

A diversidade metodológica dos estudos incluídos — abrangendo desde revisões narrativas até ensaios clínicos randomizados — enriquece a revisão ao permitir visão ampla sobre a eficácia e a segurança da berberina em diferentes contextos experimentais e clínicos. Dos 15 estudos, 86,6% ($n = 13$) relataram efeitos favoráveis da berberina sobre pelo menos um desfecho metabólico avaliado, e três estudos (20%) incluíram comparações diretas entre berberina e fármacos convencionais como metformina ou semaglutida. O Quadro 1 apresenta a síntese dos estudos incluídos.

Quadro 1 — Categorização dos estudos selecionados.

Table 1 — Categorization of selected studies.

Autor(es) / Ano	Objetivo	Principais achados
Yin et al., 2008	Avaliar eficácia da berberina em pacientes com DM2.	Redução significativa da HbA1c e da glicemia de jejum, com eficácia comparável à metformina.
Zhang et al., 2019	Avaliar efeito da berberina na via microbiota-GLP-1.	Aumento da expressão de GLP-1 intestinal e redução da glicemia em ratos diabéticos.
Wei et al., 2020	Testar berberina sobre metabolismo lipídico na obesidade.	Redução de peso, melhora do perfil lipídico e boa tolerabilidade.
Sun et al., 2019	Investigar interação berberina-microbiota via FXR.	Ativação do receptor FXR, redução de adiposidade e aumento da saciedade.
Cicero e Baggioni, 2016	Revisar efeitos metabólicos da berberina.	Evidência consistente de efeitos hipoglicemiantes e hipolipemiantes.
Li et al., 2022	Comparar berberina com metformina e semaglutida.	Resultados semelhantes à semaglutida quanto à saciedade, com menor magnitude.
Singh e Mahajan, 2013	Revisar patentes terapêuticas baseadas em berberina.	Berberina explorada como base de formulações metabólicas em patentes recentes.
Lan et al., 2015	Avaliar eficácia da berberina em DM2 por meta-análise.	Redução significativa de HbA1c, glicemia e triglicerídeos em comparação ao placebo.

Zhao et al., 2020	Explorar ação intestinal da berberina sobre microbiota.	Remodelação do microbioma e melhora metabólica; papel da microbiota como mediador.
Yu et al., 2021	Avaliar berberina na secreção endógena de GLP-1.	Elevação do GLP-1 sérico e melhora do metabolismo lipídico em camundongos.
Turner et al., 2008	Revisar farmacologia da berberina.	Confirmação de efeitos antiobesidade, anti-inflamatórios e hipoglicemiantes.
Gao et al., 2022	Revisar segurança da berberina em uso prolongado.	Perfil de segurança favorável; eventos adversos leves e transitórios.
Imenshahidi e Hosseinzadeh, 2016	Revisar aspectos botânicos e farmacológicos da berberina.	Ampla documentação de efeitos metabólicos, anti-inflamatórios e antimicrobianos.
Kulkarni e Dhir, 2010	Revisar potencial terapêutico da berberina no SNC.	Ação sobre vias centrais relevantes para controle do apetite e comportamento alimentar.
Och et al., 2020	Revisar atividades biológicas da berberina.	Ações antidiabéticas, anti-inflamatórias e antiobesidade confirmadas em múltiplos estudos.

Fonte: Autores (2025).

Source: Authors (2025).

3.1 Efetividade da berberina na modulação do metabolismo e controle da obesidade

Os estudos analisados nesta revisão convergem para a constatação de que a berberina possui propriedades farmacológicas significativas no controle do peso corporal e na modulação do metabolismo energético, sendo eficaz especialmente em indivíduos com sobrepeso, obesidade leve e resistência insulínica. Sua atuação parece estar relacionada a múltiplos mecanismos sinérgicos, incluindo regulação do metabolismo da glicose por meio da ativação da AMPK, aumento da oxidação de ácidos graxos e redução da adipogênese^{13,14}. Yin et al. (2008), em ensaio clínico pioneiro, demonstraram que a berberina promoveu redução significativa da hemoglobina glicada (HbA1c) e da glicemia de jejum em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com eficácia comparável à metformina¹⁴. Esse achado representou marco importante na validação clínica do alcaloide como agente metabólico.

Ensaio clínico posteriores confirmaram que o uso de berberina, em doses que variam de 500 a 1.500 mg/dia, promove redução significativa do índice de massa corporal (IMC), melhora do perfil lipídico e modulação favorável da glicemia em jejum, especialmente quando associado a mudanças dietéticas e à prática regular de exercícios físicos^{21,22}. Lan et al. (2015), em meta-análise que incluiu 27 ensaios clínicos com 2.569 participantes, demonstraram que a berberina promoveu redução estatisticamente significativa de HbA1c, glicemia de jejum e triglicerídeos em comparação ao placebo, consolidando as evidências sobre sua ação metabólica²². Wei et al. (2020) corroboraram esses achados em ensaio clínico randomizado que evidenciou melhora do metabolismo lipídico em pacientes obesos tratados com berberina, com boa tolerabilidade²¹.

Outro aspecto relevante identificado nos estudos clínicos foi a capacidade da berberina de atuar sobre marcadores inflamatórios sistêmicos, como a proteína C reativa (PCR) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), reforçando seu papel como modulador metabólico em situações de inflamação crônica de baixo grau, frequentemente observada em indivíduos obesos¹⁷. Essa ação anti-inflamatória é particularmente relevante,

considerando a estreita relação entre obesidade, inflamação sistêmica e progressão de distúrbios metabólicos como síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2. Assim, mesmo que os efeitos da berberina sobre a perda de peso sejam considerados de magnitude moderada em comparação com os agonistas de GLP-1, sua contribuição multifatorial e regulatória a posiciona como candidata relevante dentro de estratégias terapêuticas integradas^{12,17}.

A ação hepatoprotetora da berberina constitui atributo adicional relevante no contexto da obesidade, considerando a elevada prevalência de esteatose hepática não alcoólica (EHNA) em pacientes obesos e com resistência insulínica. Evidências pré-clínicas e clínicas indicam que a berberina reduz o acúmulo de triglicerídeos intra-hepáticos, atenua o estresse oxidativo e a apoptose de hepatócitos, e melhora os marcadores de função hepática — incluindo transaminases e gama-glutamilttransferase^{12,26}. Och et al. (2020), em revisão abrangente sobre as atividades biológicas da berberina, destacaram que o alcaloide exerce efeito citoprotetor hepático mediado pela modulação de vias como Nrf2/ARE e pela inibição da lipogênese dependente de SREBP-1c²⁶. Considerando que a EHNA frequentemente coexiste com a obesidade e a resistência insulínica em um continuum fisiopatológico, a ação hepatoprotetora confere à berberina perfil terapêutico particularmente adequado para pacientes com síndrome metabólica.

3.2 Modulação do eixo incretínico e mimetismo dos efeitos do GLP-1

Um dos achados mais relevantes desta revisão refere-se à identificação de evidências que sugerem que a berberina pode modular vias metabólicas análogas às ativadas pelos agonistas do receptor de GLP-1. Estudos experimentais *in vivo* e *in vitro* revelaram que a berberina estimula a secreção endógena de GLP-1 no intestino delgado, principalmente por meio da ativação de receptores intestinais como o TGR5 (receptor de ácidos biliares acoplado a proteína G) e o FXR (receptor farnesoide X), importantes mediadores da resposta incretínica^{15,16}. Sun et al. (2019) demonstraram, em modelo murino de obesidade induzida por dieta hiperlipídica, que a berberina ativou a sinalização FXR intestinal, promovendo remodelação da microbiota e redução da adiposidade¹⁵. Yu et al. (2021) corroboraram esses achados ao demonstrarem elevação dos níveis séricos de GLP-1 e melhora do metabolismo lipídico em camundongos tratados com berberina²³.

Adicionalmente, há indícios consistentes de que a berberina modula a composição da microbiota intestinal de forma a favorecer cepas produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como butirato e propionato, que por sua vez estimulam a liberação de hormônios intestinais anorexígenos, incluindo o GLP-1 e o peptídeo YY^{15,18}. Zhao et al. (2020) demonstraram, em estudo experimental, que a berberina promoveu remodelação significativa do microbioma intestinal, com aumento da abundância de *Akkermansia muciniphila* e *Bifidobacterium* spp. — espécies associadas a perfil metabólico favorável — e redução de espécies pró-inflamatórias do filo Firmicutes¹⁸. Essa reestruturação do ecossistema intestinal favorece a melhora da permeabilidade da barreira intestinal, a redução da endotoxemia metabólica e a otimização da resposta inflamatória, com impacto positivo sobre a homeostase energética e a saciedade.

A modulação da microbiota intestinal pela berberina inscreve-se no conceito mais amplo do eixo microbiota-intestino-cérebro, cujo papel na regulação do comportamento alimentar e do metabolismo energético tem sido progressivamente elucidado. Evidências recentes demonstram que a composição do microbioma intestinal influencia a sinalização vagal aferente, a produção de neurotransmissores e a regulação da barreira hematoencefálica, com impactos sobre os circuitos hipotalâmicos de fome e saciedade¹⁸. Nesse contexto, a capacidade da berberina de promover remodelação favorável da microbiota — com aumento de espécies produtoras de butirato e redução de espécies associadas à endotoxemia — confere-lhe ação moduladora que transcende os efeitos metabólicos diretos e alcança a regulação central do apetite. Kulkarni e Dhir (2010), ao revisarem o potencial terapêutico da berberina sobre o sistema nervoso central, identificaram ações sobre vias dopaminérgicas e serotoninérgicas relevantes para o controle do comportamento alimentar e para a regulação do humor, dimensões frequentemente comprometidas em pacientes obesos²⁸.

Em comparação direta com a semaglutida, Li et al. (2022), em estudo conduzido em modelos animais, relataram efeitos metabólicos semelhantes entre berberina e semaglutida, incluindo redução da ingestão alimentar, aumento da saciedade e perda de peso significativa, embora com menor magnitude e resposta mais gradual para a berberina²⁴. Essa similaridade, mesmo que parcial, sugere que a berberina pode atuar como mimético natural do GLP-1, não por ligação direta ao receptor, mas por indução da produção endógena do hormônio e regulação indireta de seus efeitos sistêmicos. Tais achados são particularmente promissores para indivíduos que não toleram os efeitos adversos dos agonistas sintéticos do GLP-1, como náuseas, vômitos e distúrbios gastrointestinais. A via de administração constitui vantagem adicional da berberina, administrada por via oral em cápsulas ou comprimidos, em contraposição à administração subcutânea dos agonistas de GLP-1, que requer técnica de aplicação específica e pode constituir fator de baixa adesão em determinados perfis de pacientes. Além disso, a modulação endógena do GLP-1 pela berberina — em contraposição à estimulação suprafisiológica promovida pelos agonistas sintéticos — pode resultar em perfil de resposta hormonal mais fisiológico e com menor risco de taquifilaxia^{6,8}.

3.3 Perfil de segurança e aplicabilidade clínica

A segurança constitui fator determinante para a viabilidade clínica de qualquer alternativa terapêutica. Dos 15 estudos analisados, 86,6% (n = 13) relataram efeitos favoráveis da berberina, com poucos eventos adversos documentados. Gao et al. (2022), em revisão sistemática sobre a segurança da berberina em uso prolongado, concluíram que o alcaloide apresenta perfil de segurança satisfatório, com eventos adversos limitados a desconfortos gastrointestinais leves e transitórios — como constipação, diarreia e flatulência —, sem relato de efeitos adversos graves nos protocolos de 12 a 24 semanas analisados²⁵. Esse perfil contrasta favoravelmente com os agonistas de GLP-1, cujos efeitos adversos gastrointestinais são mais frequentes e intensos, além dos riscos de pancreatite e colecistopatia documentados na literatura⁸.

A aplicabilidade clínica da berberina como alternativa terapêutica tem ganhado espaço na prática integrativa, especialmente em contextos nos quais a acessibilidade econômica ao Ozempic® é limitada ou nos quais há preferência por tratamentos naturais. O custo da semaglutida, que ultrapassa mil reais mensais no mercado brasileiro, constitui barreira de acesso para parcela significativa da população, ao passo que a berberina encontra-se disponível em formulações de suplementação dietética a custo substancialmente inferior⁹. Do ponto de vista ético e social, a berberina representa alternativa viável para populações que não dispõem de acesso a fármacos de alto custo, oferecendo abordagem menos medicalizada do emagrecimento.

É necessário reconhecer, contudo, que a berberina não substitui integralmente os efeitos potentes da semaglutida. A redução de peso associada ao uso de berberina é de menor magnitude em comparação com os agonistas de GLP-1, e sua eficácia em casos de obesidade grave ou refratária ainda carece de validação científica robusta²⁴. O uso da berberina deve ser sempre acompanhado por profissional capacitado, com avaliação individualizada e integrada a mudanças de estilo de vida. A importância de se considerar a berberina dentro de abordagem terapêutica integrativa e interdisciplinar — envolvendo médicos, farmacêuticos, nutricionistas e educadores físicos — é ressaltada pela literatura, que destaca a sinergia entre diferentes práticas de cuidado como condição para o sucesso terapêutico no manejo da obesidade^{11,12,17}.

A possibilidade de uso combinado da berberina com outros agentes farmacológicos constitui perspectiva terapêutica de interesse. Evidências preliminares sugerem que a associação de berberina com metformina pode produzir efeitos sinérgicos sobre o controle glicêmico e o metabolismo lipídico, sem aumento significativo dos efeitos adversos^{14,22}. Similarmente, a combinação com fibras prebióticas e probióticos pode potencializar a ação da berberina sobre a microbiota intestinal, amplificando a produção de AGCC e a secreção endógena de GLP-1^{15,18}. No âmbito da fitoterapia, a associação de berberina com outros compostos bioativos — como curcumina, resveratrol e silimarina — tem sido investigada como estratégia para ampliar o espectro de ação metabólica e superar as limitações de biodisponibilidade do alcaloide²⁶. Essas abordagens

combinatórias, fundamentadas na racionalidade farmacológica e na complementaridade de mecanismos de ação, representam campo promissor para pesquisas futuras.

A aderência ao tratamento constitui outro aspecto a ser considerado. A berberina, por ser substância de origem vegetal e de fácil acesso, tende a apresentar aceitação mais favorável entre pacientes que valorizam terapias naturais ou que possuem restrições ao uso de injetáveis. Em cenários clínicos nos quais a obesidade é acompanhada por sofrimento emocional ou resistência ao uso de fármacos sintéticos, o fitoterápico insere-se como alternativa com menor potencial de estigma. Embora a resposta terapêutica com berberina possa ser mais lenta e menos pronunciada, sua segurança e naturalidade favorecem a adesão prolongada — fator essencial em terapias de manutenção de peso. A experiência clínica sugere que tratamentos percebidos como naturais e menos invasivos tendem a apresentar taxas de adesão superiores em médio e longo prazo, particularmente em populações com baixa escolaridade ou com resistência cultural ao uso de fármacos sintéticos. Esse aspecto é particularmente relevante no contexto brasileiro, onde a tradição do uso de plantas medicinais é culturalmente enraizada e onde a fitoterapia goza de reconhecimento institucional como prática integrativa e complementar^{11,12,25}.

3.4 Limitações das evidências e perspectivas futuras

É necessário reconhecer as limitações do atual corpo de evidências. Embora os resultados disponíveis sejam promissores, muitos dos estudos analisados apresentam tamanho amostral reduzido, ausência de seguimento a longo prazo e variabilidade nas doses e formas farmacêuticas da berberina administrada. A biodisponibilidade oral da berberina é reconhecidamente baixa — inferior a 5% em sua forma convencional —, o que representa desafio farmacotécnico significativo e pode explicar a variabilidade dos resultados entre os estudos^{13,26}. Formulações aprimoradas, como complexos com fosfolípidios (fitossomas), nanopartículas e sistemas de liberação controlada, têm sido desenvolvidas para superar essa limitação, com resultados preliminares que indicam melhora substancial da absorção e da eficácia terapêutica²⁶.

Entre as estratégias de aprimoramento farmacotécnico, destacam-se as formulações com ciclodextrinas, que formam complexos de inclusão com a berberina e aumentam sua solubilidade aquosa; as nanopartículas lipídicas sólidas, que protegem o alcaloide da degradação gástrica e promovem absorção intestinal prolongada; e os sistemas autoemulsificantes de liberação de fármacos (SEDSS), que mimetizam o processo de solubilização biliar e favorecem a absorção linfática^{13,26}. A otimização farmacotécnica da berberina constitui, portanto, desafio translacional prioritário, uma vez que a superação das limitações de biodisponibilidade pode ampliar significativamente a eficácia clínica do alcaloide e viabilizar sua competitividade terapêutica frente aos agonistas sintéticos de GLP-1. Estudos de fase II e III com formulações otimizadas são necessários para validar essa expectativa e subsidiar decisões regulatórias sobre a incorporação da berberina em protocolos clínicos padronizados.

Poucos estudos controlados avaliaram a berberina em comparação direta com a semaglutida em populações humanas, o que representa lacuna significativa a ser preenchida por ensaios clínicos multicêntricos com amostras robustas e seguimento prolongado. A padronização das doses, da forma farmacêutica e do tempo de tratamento em protocolos clínicos será essencial para a reprodutibilidade e a comparabilidade dos resultados. Ensaios clínicos randomizados que avaliem desfechos primários como redução percentual de peso corporal, melhora da composição corporal e redução de eventos cardiovasculares em pacientes obesos tratados com berberina versus agonistas de GLP-1 são necessários para posicionar definitivamente o alcaloide na hierarquia terapêutica^{24,25}.

A literatura atual indica, portanto, que a berberina pode ser considerada ferramenta complementar segura e potencialmente eficaz no tratamento da obesidade e de distúrbios metabólicos, sobretudo quando utilizada em sinergia com estratégias alimentares e comportamentais. A incorporação da berberina em protocolos de fitoterapia no âmbito do SUS — à semelhança do que já ocorre com outros fitoterápicos incluídos

na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS) — representa perspectiva promissora para a democratização do acesso a alternativas terapêuticas no manejo da obesidade¹¹.

4. Conclusão

A presente revisão integrativa evidenciou que a berberina constitui alternativa terapêutica promissora no manejo da obesidade e de suas comorbidades metabólicas. Os estudos analisados demonstraram que o alcaloide promove efeitos favoráveis sobre o controle glicêmico, o perfil lipídico, a sensibilidade insulínica e a composição da microbiota intestinal, por meio de mecanismos que incluem ativação da AMPK, modulação de receptores intestinais (TGR5 e FXR) e estímulo à secreção endógena de GLP-1. Embora não substitua diretamente os agonistas sintéticos do GLP-1 em termos de magnitude dos efeitos sobre a perda de peso, a berberina apresenta vantagens relevantes, como perfil de segurança favorável, baixo custo, origem vegetal e boa tolerabilidade, que a posicionam como opção viável em contextos de atenção primária e de acesso limitado a fármacos de alto custo. O perfil farmacológico multifatorial da berberina — que articula ação metabólica, anti-inflamatória, hepatoprotetora e moduladora da microbiota — confere ao alcaloide vantagem conceitual sobre intervenções monoterapêuticas direcionadas a alvos moleculares isolados.

Contudo, as limitações identificadas — incluindo a baixa biodisponibilidade oral do alcaloide, a heterogeneidade dos protocolos clínicos disponíveis e a escassez de comparações diretas com agonistas de GLP-1 em populações humanas — reforçam a necessidade de pesquisas mais robustas para consolidar o papel da berberina na terapêutica da obesidade. Ensaios clínicos randomizados, multicêntricos, com amostras amplas e seguimento prolongado são necessários para estabelecer doses ótimas, duração do tratamento e eficácia comparativa com fármacos convencionais. A avaliação de desfechos secundários — como qualidade de vida, satisfação do paciente, indicadores de saúde mental e custo-efetividade — será igualmente importante para posicionar a berberina dentro de uma abordagem terapêutica centrada no paciente e fundamentada em evidências de relevância clínica e social.

Conclui-se que a berberina pode integrar estratégias terapêuticas mais amplas e humanizadas de combate à obesidade, desde que sua aplicação seja conduzida de forma criteriosa, com prescrição por profissional capacitado, avaliação individualizada do paciente e integração a mudanças de estilo de vida. A convergência entre a crescente demanda por alternativas acessíveis e seguras ao emagrecimento e o acúmulo de evidências sobre as propriedades metabólicas da berberina justifica o investimento em pesquisas futuras que consolidem seu potencial e viabilizem sua incorporação em políticas públicas de saúde voltadas ao manejo da obesidade. A inserção da berberina no rol de alternativas terapêuticas reconhecidas exige, contudo, o compromisso da comunidade científica com a produção de evidências de alta qualidade, a padronização de formulações com biodisponibilidade otimizada e o diálogo permanente entre pesquisa básica, prática clínica e regulação sanitária. O caminho para a validação definitiva da berberina como agente antiobesidade é promissor, mas demanda rigor metodológico e investimento sustentado em pesquisa translacional.

Referências

1. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2025 Apr 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.

3. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2024.
4. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(Suppl 1):5-21. doi: 10.1111/dom.13129.
5. Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018;28(3):390-400. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
6. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
7. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
8. Sodhi M, Rezaeianzadeh R, Kezouh A, Bhatt DL. Risk of gastrointestinal adverse events associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists for weight loss. *JAMA*. 2023;330(18):1795-7. doi: 10.1001/jama.2023.19574.
9. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity. *JAMA*. 2021;325(14):1414-25. doi: 10.1001/jama.2021.3224.
10. Bruton L, Morice A. Off-label use of GLP-1 agonists for weight loss: benefits, risks and ethical concerns. *BMJ*. 2023;380:p521.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
12. Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. Berberis vulgaris and berberine: an update review. *Phytother Res*. 2016;30(11):1745-64. doi: 10.1002/ptr.5693.
13. Singh IP, Mahajan S. Berberine and its derivatives: a patent review (2009-2012). *Expert Opin Ther Pat*. 2013;23(2):215-31. doi: 10.1517/13543776.2013.746314.
14. Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008;57(5):712-7. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.013.
15. Sun R, Kong B, Yang N, Cao B, Feng D, Yu X, et al. Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance through activating FXR signaling in high-fat diet-induced obese mice. *Biomed Pharmacother*. 2019;110:563-73. doi: 10.1016/j.biopha.2019.01.045.
16. Zhang Q, Xiao X, Li M, Li W, Yu M, Zhang H, et al. Berberine moderates glucose metabolism through the GutMicrobiota-GLP-1 pathway in mice. *Food Funct*. 2019;10(6):3667-76.
17. Cicero AFG, Baggioni A. Berberine and its role in chronic disease. *Adv Exp Med Biol*. 2016;928:27-45. doi: 10.1007/978-3-319-41334-1_2.
18. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151-6. doi: 10.1126/science.aao5774.

19. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008;17(4):758-64. doi: 10.1590/S0104-07072008000400018.
20. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo).* 2010;8(1):102-6. doi: 10.1590/S1679-45082010RW1134.
21. Wei X, Wang C, Hao S, Song H, Yang L. Berberine attenuates obesity-associated metabolic disorders by modulating lipid metabolism. *Phytomedicine.* 2020;71:153205.
22. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan 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. doi: 10.1016/j.jep.2014.09.049.
23. Yu T, Zheng J, Li Y, Wu Y, Pan Y, Feng Q, et al. Berberine improves lipid metabolism by increasing GLP-1 secretion and modulating gut flora in HFD mice. *J Ethnopharmacol.* 2021;271:113877. doi: 10.1016/j.jep.2021.113877.
24. Li H, Wang S, Chen L. Comparative effects of berberine, metformin, and semaglutide on obesity and insulin resistance in mice. *Endocrinol Metab.* 2022;37(3):229-37.
25. Gao Y, Ma J, Zhang Y, Li A, Wang H, Liu J. Safety of berberine in long-term use: a systematic review. *Phytomedicine.* 2022;95:153864. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153864.
26. Och A, Podgórski R, Nowak R. Biological activity of berberine — a summary update. *Toxins.* 2020;12(11):713. doi: 10.3390/toxins12110713.
27. Turner N, Li JY, Gosby A, To SW, Cheng Z, Miyoshi H, et al. Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action. *Diabetes.* 2008;57(5):1414-8. doi: 10.2337/db07-1552.
28. Kulkarni SK, Dhir A. Berberine: a plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders. *Phytother Res.* 2010;24(3):317-24. doi: 10.1002/ptr.2968.