

The Role of Berberine in the Nutritional Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome

Hilal ER DÖNGEL^{1,a}, Pınar GÖBEL^{2,b}

¹Department of Nutrition and Dietetics, Health Sciences Institute, Ankara Medipol University, Ankara, TURKEY

²Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Ankara Medipol University, Ankara, TURKEY

ORCIDS: ^a0000-0002-0028-3042; ^b0000-0001-7152-1581

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome is an endocrine disease which is seen among women who are within the age range of reproduction, a disease which its frequency is increasing day by day and the root cause of which is unknown. Insulin resistance, high blood glucose levels and lipid profile changes can be seen in women who have polycystic ovary syndrome. Nutrition and lifestyle changes are the basis of treatment. However, an optimal diet has not yet been defined. It is thought that body weight loss provided by energy-restricted diets may alleviate some symptoms in women with polycystic ovary syndrome. The effects of some herbal supplements on polycystic ovary syndrome are being investigated. One of these supplements is berberine. Berberine is a bioactive compound which is obtained via the extraction of various plants and which has been used in traditional Chinese medicine for a long time. There are studies showing that berberine is effective on many diseases such as insulin resistance, diabetes, obesity, cancer and infertility. There are many studies examining the effect of this compound within the treatment of the polycystic ovary syndrome. The use of berberine in the treatment of the polycystic ovary syndrome appears to be safe and promising. In this review, it is aimed to give information about the possible effects of berberine regarding the treatment of the polycystic ovary syndrome.

Key words: Berberine, Nutrition, Polycystic ovary syndrome.

Polikistik Over Sendromunun Beslenme Tedavisinde Berberinin Yeri

ÖZ

Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınlarda görülen, sıklığı gün geçtikçe artan ve temel nedeni tam olarak bilinmeyen endokrin bir hastalıktır. Polikistik over sendromu olan kadınlarda insülin direnci, yüksek kan glukoz seviyeleri ve lipit profil değişiklikleri görülebilmektedir. Tedavinin temelinde beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri yer almaktadır. Ancak şu ana kadar optimal bir diyet tanımlanmamıştır. Enerji kısıtlı diyetler ile sağlanan vücut ağırlığı kaybının polikistik over sendromlu kadınlarda bazı belirtileri hafifletebileceği düşünülmektedir. Birtakım bitkisel takviyelerin polikistik over sendromu üzerine etkileri araştırılmaktadır. Bu takviyelerden biri de berberindir. Berberin geleneksel Çin tıbbında uzun zamandır kullanılan, çeşitli bitkilerin ekstraksiyonu ile elde edilen biyoaktif bir bileşiktir. Berberinin insülin direnci, diyabet, obezite, kanser ve infertilite gibi birçok hastalık üzerinde etkili olduğuna dair araştırmalar mevcuttur. Bu bileşiğin polikistik over sendromu tedavisinde etkisini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Polikistik over sendromu tedavisinde berberin kullanımı güvenli ve umut verici olarak gözükmektedir. Bu derleme ile polikistik over sendromu tedavisinde berberinin olası etkileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Berberin, Beslenme, Polikistik over sendromu.

GİRİŞ

Üreme çağındaki kadınlarda yaygın olarak görülen polikistik over sendromu (PCOS) ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi ile karakterize bir hastalıktır (Azziz ve ark. 2016). Bu sendromun temel nedeni bilinmemektedir. İnfertilite, hirsütizm, obezite ve anovulatuvar siklus PCOS'lu bireylerde sıklıkla görülmektedir. Ayrıca akne, alopesi, obezite, akantozis nigrikans, oligomenore ve amenore eşlik edebilmektedir (Yılmaz ve ark. 2009; Williamson ve ark. 2001). PCOS metabolik sendrom, lipid profil değişiklikleri, hipertansiyon ve diyabet gelişme riskini arttırmaktadır (Lentscher ve Decherney 2021). Prevalansı kullanılan tanı kriterlerine göre farklılık göstermekle beraber çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda %4 - %20 arasında olduğu gösterilmiştir (Deswal ve ark. 2020). Yapılan bir meta-analizde Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Rotterdam ve Androjen Fazlalığı-PCOS Derneği (AE-PCOS) kriterlerine göre prevalansın sırasıyla %6, %10 ve %10 (Bozdağ ve ark. 2016); yakın zamanlı bir meta-analizde ise %7, %12 ve %10 olduğu bildirilmiştir (Skiba ve ark. 2018). Türkiye'de yapılan çalışmada ise bu sıklık sırasıyla %6.1, %19.9 ve %15.3 olarak bulunmuştur (Yıldız ve ark. 2012).

PCOS'un tedavisinde yaşam tarzı müdahalesi her zaman önerilen ilk yaklaşım olmalıdır (Rodriguez Paris ve ark. 2020). Yaşam tarzı müdahalesi olarak beslenme tedavisinin, egzersizin ve bilişsel davranışçı terapinin kombine şekilde uygulandığı PCOS'lu hastalarda düzensiz yeme davranışında önemli gelişmeler sağlanacağı bildirilmiştir (Jiskoot ve ark. 2022). Optimal bir diyet tanımlanmamış olmakla beraber (Rodriguez Paris ve ark. 2020) özellikle düşük glisemik indeksli besinleri içeren enerjisi azaltılmış bir diyet, düzenli uyku alışkanlığı ve günlük fiziksel aktivite yaşama dahil edilmelidir (Yang ve ark. 2021; Szczuko ve ark. 2021; Patten ve ark. 2020). Diyet bileşenlerinden bağımsız olarak enerji kısıtlı diyetler ile sağlanan ağırlık kaybının PCOS'lu kadınlarda klinik durumu iyileştirdiği gösterilmiştir (Szczuko ve ark. 2021). Diyetle tekli doymamış/trans yağ oranını artırarak daha fazla bitkisel protein tüketerek hayvansal protein ve yüksek glisemik indeksli besin alımını azaltarak PCOS riskinin azaldığı gösterilmiştir (Noormohammadi ve ark. 2021). Bu

müdahalelerin yanı sıra bazı bitkilerin nutrasötik takviye olarak kullanımı da araştırılmaktadır (Szczuko ve ark. 2021; Rondanelli ve ark. 2020). Berberin de PCOS'un tedavisinde etkili olduğu düşünülen bitkilerden biridir (Rondanelli ve ark. 2020).

Berberin ve Sağlık Yararları

Berberis vulgaris, Berberis aristata, Berberis chitria ve Berberis lycium gibi çeşitli bitkilerin ana bileşeni olan berberin bir izokinolin alkaloiddir (Neag ve ark. 2018; Zhang ve ark. 2021). Ayrıca Annonaceae, Berberidacea, Menispermaceae, Papaveraceae, Ranunculaceae ve Rutaceae gibi bitki familyalarında ve cinslerinde de tespit edilmiştir (Neag ve ark. 2018). Berberin suda çözünmeyen, katı, sarı renkli bir bileşiktir ve acı bir tada sahiptir (Gaba ve ark. 2021).

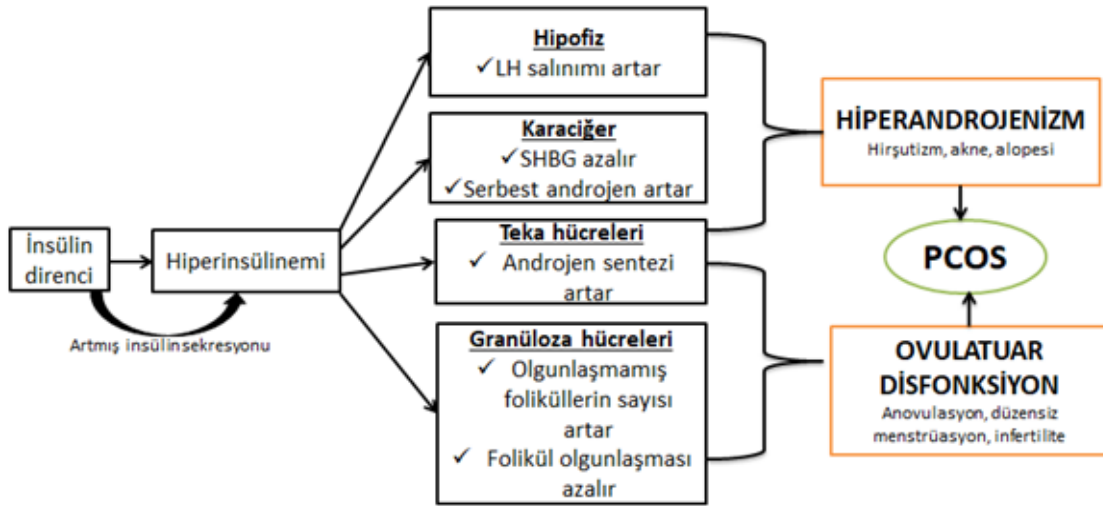
Geleneksel Çin tıbbında çok uzun yıllardır kullanılan berberin ve türevlerinin alzheimer, parkinson, kanser, diyabet, obezite ve bazı kardiyovasküler hastalıklar üzerinde çeşitli biyolojik yollarla vasıtasıyla etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, antihipertansif ve hipolipidemik aktiviteleri de mevcuttur (Gaba ve ark. 2021).

Berberinin terapötik faydası zayıf emilim ve düşük biyoyararlanım nedeniyle olumsuz etkilenebilmektedir. Berberinin hidrofobikliği nedeniyle gastrointestinal sistemde yeterince emilememekte ve vücutta kullanılamamaktadır. Bu yüzden farmasötik bir preparat olarak geliştirilirken çeşitli yapısal modifikasyonlar yapılması gerekmektedir (Gaba ve ark. 2021). Ayrıca vücuttaki etkinliğini arttırmak için kломifen (CC), siproteron asetat (CPA) ve letrozol (LET) ile beraber bir ekstrakt olarak da kullanılmaktadır (Li ve ark. 2018). Berberinin ana metabolitleri çoğunlukla safra ve idrar yoluyla atılmaktadır (Ma ve ark. 2013).

Berberinin PCOS Üzerindeki Olası Etkileri

İnsülin Direnci Üzerine Etkileri

PCOS'lu kadınların pek çoğunda insülin direnci görülmekle beraber hastalar uzun vadede tip 2 diyabet riski altındadırlar (Li ve ark. 2018). İnsülin direnci PCOS'un patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (Ong ve ark. 2017). Şekil 1'de



Şekil 1. PCOS patogenezinde insülin direncinin rolü (Ong ve ark. 2017).

PCOS'un patogenezinde insülin direncinin rolüne yer verilmiştir. Hiperinsülinemi hipotalamik-hipofiz-yumurtalık aksını bozarak hiperandrojenizme ve ovulatuvar disfonksiyona yol açabilir. Artan insülin seviyesi ön hipofizden luteinize edici hormon (LH)'un salınımını artırabilir. İnsülin direnci SHBG düzeyinin azalmasına, serbest androjen miktarının ve teka hücrelerinde androjen sentezinin artmasına neden olabilir. Bu etkiler birlikte PCOS'ta hirsütizm, akne ve alopesi ile tanımlanan hiperandrojenizme katkıda bulunur. Hiperinsülinemi ayrıca, ovulasyon ve menstrüal siklustaki değişikliklerle ortaya çıkan ovulatuvar disfonksiyon ile sonuçlanan küçük olgunlaşmamış foliküllerin sayısını da artırabilir (Ong ve ark. 2017).

Berberinin PCOS üzerindeki etkileri pek çok çalışmada ele alınmıştır (Zhang ve ark. 2020; Li ve ark. 2018; Xie ve ark. 2019). Berberinin PCOS'lu hastalarda insülin direncine etkisini araştıran bir meta-analizde insülin direncini hafifletmede, glikolipid metabolizmasını iyileştirmede, üreme ve endokrin durumu üzerinde berberin ve insülin duyarlılaştırıcı ajan olan metformin arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Li ve ark. 2018). Berberin ve metforminin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, insülin direncini ve dislipidemi iyileştirmede berberinin daha etkili olabileceği gösterilmiştir (Wei ve ark. 2012). Berberin PI3K/AKT aktivasyonu ve MAPK yolunun baskılanması aracılığıyla GLUT4 yukarı regülasyonuyla bağlantılı bir mekanizma yoluyla PCOS patolojisini ve insülin direncini azaltma potansiyeline sahiptir (Zhang ve ark. 2020).

Hormon Profili Üzerine Etkileri

PCOS'ta çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra endokrin faktörler de etkili olmaktadır. PCOS'lu kadınlarda sıklıkla yüksek testosteron, LH, LH/FSH (folikül uyarıcı hormon) oranı, anti-müllerian hormon (AMH) ve düşük seks bağlayıcı hormon globülin (SHBG) seviyeleri görülmektedir (De Leo ve ark. 2016).

PCOS'lu kadınlarda berberinin androjen düzeylerini ve LH/FSH oranını düşürmede metforminden daha etkili olabileceği gösterilmiştir (Wei ve ark. 2012). Yapılan bir çalışmada berberin ile tedaviyi takiben androstenedion seviyesinde önemli ölçüde düşüş gözlenirken, FSH ve LH seviyesinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Mirzaee ve ark. 2021). Ayrıca SHBG seviyesini yükselttiği ve total testosteron hormonu düzeyini azalttığı bildirilmiştir (Wei ve ark. 2012; Rondanelli ve ark. 2021). PCOS oluşturulmuş ratlarda yapılan bir çalışmada berberin verilen gruplarda testosteron ve LH seviyelerinin düştüğü görülmüştür (Lu ve Lin 2020).

Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkileri

PCOS'un tedavisinde vücut ağırlığı yönetimi önemlidir (Lim ve ark. 2019). Yakın zamanlı bir meta-analizde PCOS'lu kadınlarda berberinin vücut ağırlığını azaltmada önemli bir etkisinin olmadığı, bel çevresi ve beden kütle indeksi üzerindeki bulguların ise çelişkili olduğu, bel-kalça oranını ise azalttığı gösterilmiştir (Mirzaee ve ark. 2021). Berberinin vücut ağırlığını, beden kütle indeksini (BKİ), bel çevresini ve bel-kalça oranını azalttığını gösteren çalışmalar da

bulunmaktadır (Asbaghi ve ark. 2020; Wei ve ark. 2012; Rondanelli ve ark. 2021). Yakın zamanlı bir meta-analizde berberin takviyesinin bel-kalça oranı düşürdüğünü, diğer antropometrik ölçümler üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir (Amini ve ark. 2020). Üç ay süreyle 1000 mg/gün berberin takviyesi verilen PCOS'lu kadınların vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi ve bel-kalça oranı azalmıştır. Berberinin vücut kompozisyonu üzerinde iyileştirici etkisi olduğu görülmektedir (Mishra ve ark. 2022).

İntestinal Mikrobiyota Üzerine Etkileri

Disbiyozisin PCOS gelişiminde potansiyel bir patojenetik faktör olabileceği öne sürülmüştür (Yurtdaş ve Akdevelioğlu 2020). PCOS'lu ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, berberin tedavisinden sonra mikrobiyotada Firmicutes azalırken, Bacteroidetes'in arttığı gözlemlenmiştir. Dolayısıyla bağırsak mikrobiyotası için önemli bir gösterge olan Firmicutes/Bacteroidetes oranı da azalmıştır. Bu da berberinin bağırsak mikrobiyotasının yapısını düzenleyerek PCOS'taki patolojik durumu iyileştirmede etkili olabileceğini göstermektedir (Shen ve ark. 2021). Başka bir çalışma ise PCOS'lu ratlarda 4 hafta boyunca berberin uygulamasıyla bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin, çeşitliliğinin azaldığını ve herhangi bir metabolik ya da üreme fenotipinde hiçbir gelişme sağlamadığını bildirmiştir (Zhang ve ark. 2019). Bu çelişkili sonuçlar intestinal mikrobiyotanın PCOS'taki rolünü aydınlatmak için daha fazla sayıda randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

İnflamasyon Üzerine Etkileri

IL-17a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin PCOS oluşumunu indüklediği belirtilmiştir (Kuang ve ark. 2020). Berberinin total antioksidan kapasiteyi arttırdığı, oksidan seviyesini azalttığı bilinmektedir (İleritürk ve ark. 2021). mTOR sinyal yolağı aktivasyonunun oksidatif hasarı arttırabileceği, berberin takviyesinin mTOR ekspresyon seviyesini azaltabileceği gösterilmiştir. Böylelikle berberin PCOS'lu bireylerde faydalı olabilir (Kuang ve ark. 2020). Ayrıca iki ay boyunca günde 2 tane berberin tableti (550 mg/tablet) verilen PCOS'lu kadınlarda tümör nekrozis faktör-a (TNF-a) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyeleri düşmüştür (Rondanelli ve ark. 2021). PCOS'lu ratlar üzerinde yapılan çalışmada

tüm dozlarda verilen berberinin (0,25-1g/kg) IL-6 ve TNF-a düzeylerini azaltarak inflamasyonu hafiflettiği bulunmuştur (Lu ve Lin 2020).

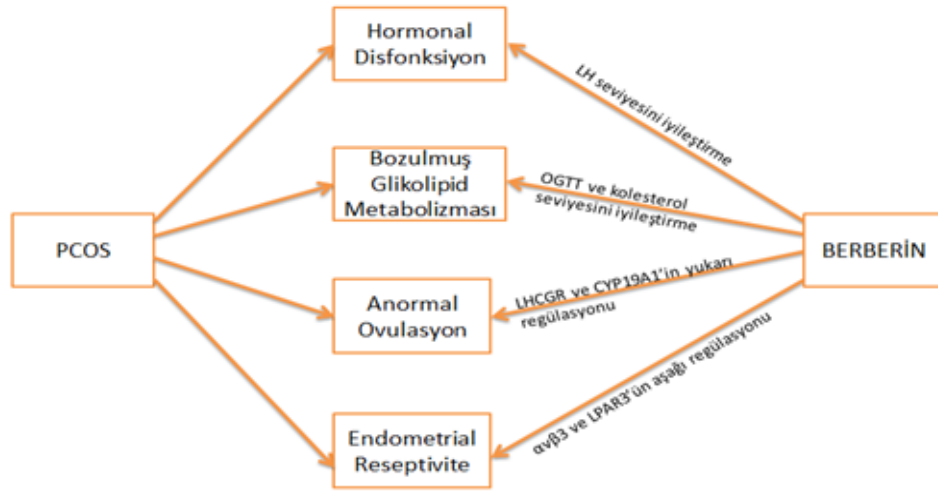
Fertilizasyon Üzerine Etkileri

Berberin ve embriyogenez ilişkisi altında yatan mekanizmalar büyük ölçüde net değildir. Miao ve Cu'nin (2022) PCOS'lu ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada berberinin embriyo kalitesini etkilemediği ancak embriyonik hücreler üzerinde ROS/kaspaz-3'e bağlı apoptozu ve nükleer faktörü kappa B (NF-kB) aracılı proinflamatuvar faktörleri azalttığı bildirilmiştir. Berberinin PCOS'lu kadınlarda canlı doğum oranını iyileştirebileceğine dair sağlam bir kanıt bulunamamıştır (Xie ve ark. 2019). Başka bir çalışmada ise in vitro fertilizasyon tedavisinden önce berberin kullanan infertil kadınlarda gebelik sonuçlarının iyileştiği bildirilmiştir (Mirzaee ve ark. 2021). Berberinin PCOS'lu ratlarda over morfolojisini düzelttiği, hücre canlılığını ve apoptoz inhibisyonu PI3K/AKT yolu aracılığıyla sağladığı gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2020; Yu ve ark. 2021). Ayrıca berberin PCOS'ta LHCGR ve CYP19A1'i yukarı regüle ederek ovulasyonu, $\alpha\beta3$ ve LPAR3'ü aşağı regüle ederek embriyonun tutunması için gerekli olan endometrial reseptiviteyi iyileştirebilir (Şekil 2) (Wang ve ark. 2021).

Berberinin Güvenliği ve Yan Etkileri

Berberinin oral kullanımının farelerdeki güvenli dozu olan 20.8 g/kg; toksik dozu 41.6 g/kg olarak belirlenmiştir. Bu bilgiden yola çıkılarak insanlardaki kullanımında güvenli limit 2.97 g/kg; tavsiye edilen doz ise 15 mg/kg olarak bildirilmiştir (Kheir ve ark. 2010). Yapılan çalışmalarda berberinin kullanım dozu günde 1.5 grama kadar ulaşmaktadır (Wu ve ark. 2016; Live ark. 2013). Berberinin klinik kullanımındaki dozlarında herhangi bir toksisite belirtilmemiştir (Zhang ve ark. 2008). Bunun sebebi oral uygulama ile alınan berberinin biyoyararlanımının düşük olması olabilir (Kheir ve ark. 2010).

Berberinin bazı ilaçlarla etkileşime girerek ilaç metabolizmasını değiştirebileceği belirtilmiş olup bu konudaki çalışmalar çok kısıtlıdır (Amini ve ark. 2020). Çok sık olmamakla beraber bazen yan etkileri görülmektedir. Bu yan etkiler arasında bulantı, kusma, diyare ve konstipasyon gibi gastrointestinal bulgular yer almaktadır. PCOS'lu genç ve premenopozal dönemdeki



Şekil 2. Berberinin PCOS'ta ovulasyon ve endometrial reseptivite üzerindeki olası etki mekanizması (Wang ve ark. 2021).

kadınlarda yapılan çalışmalar doğrultusunda berberin güvenli kabul edilmektedir ancak uzun süreli etkileri henüz net değildir (Wei ve ark.2012; Li ve ark. 2013; Wu ve ark. 2016; Rondanelli ve ark. 2020).

SONUÇ

Berberin sağlığa yararları nedeniyle uzun yıllardır pek çok hastalık üzerinde kullanılan bir bileşiktir. Kan glukozu, insülin direnci, inflamatuvar belirteçler, bazı hormon seviyeleri ve over morfolojisi üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı PCOS'lu bireylerde de kullanımı son zamanlarda artış göstermektedir. Ayrıca şu ana dek çalışmalarda ciddi bir yan etkisinin görülmemiş olması umut vericidir. Berberin takviyesinin tek başına ya da kombinasyonlar halinde rutin kullanımının güvenli olup olmadığı ve kullanılacak doz miktarının belirlenmesi üzerine daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

YAZARLIK KATKISI

Fikir/Kavram: HED; Tasarım: HED, PG; Danışmanlık: PG;

Veri Toplama: HED; Analiz ve/veya Yorum: HED; Kaynak

Tarama: HED; Makalenin Yazımı: HED; Eleştirel İnceleme:

PG.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Amini MR, Sheikhsossein F, Naghshi S, Djafari F, Askari M, Shahinfar H, Safabakhsh M, Jafari A, Shab-Bidar S. (2020). Effects of berberine and barberry on anthropometric measures: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*, 49:102337. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102337.
- Asbaghi O, Ghanbari N, Shekari M, Reiner Ž, Amirani E, Hallajzadeh J, Mirsafaei L, Asemi Z. (2020). The effect of berberine supplementation on obesity parameters, inflammation and liver function enzymes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN*, 38:43-49. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.04.010.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. (2016). Polycysticovarysyndrome. *NatRevDis Primers*, 11 (2):16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
- Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 31(12): 2841-2855. doi: 10.1093/humrep/dew218.
- De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. (2016). Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol*, 14(1):38. doi: 10.1186/s12958-016-0173-x.
- Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. (2020). The Prevalence

- of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci*, 13(4): 261-271. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_95_18.
- Gaba S, Saini A, Singh G, Monga V. (2021). An insight into the medicinal attributes of berberine derivatives: A review. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 38: 116143.
- İlleritürk M, Doğan T, Kandemir Ö. (2021). Investigation of the Effect of Berberine with Arginase Activity and Oxidant-Antioxidant Parameters on Bortezomib-Induced Spleen Injury in Rats. *Kocatepe Vet J*, 14(1):6-15.
- Jiskoot G, de Loos AD, Timman R, Beerthuis A, Laven J, Busschbach J. (2022). Changes in eating behavior through lifestyle treatment in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled trial. *J Eat Disord*, 10(1): 69. doi: 10.1186/s40337-022-00593-y.
- Kheir MM, Wang Y, Hua L, Hu J, Li L, Lei F, Du L. (2010). Acute toxicity of berberine and its correlation with the blood concentration in mice. *Food Chem Toxicol*, 48(4): 1105-1110. doi: 10.1016/j.fct.2010.01.033.
- Kuang H, Duan Y, Li D, Xu Y, Ai W, Li W, Wang Y, Liu S, Li M, Liu X, Shao M. (2020) The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome. *PLoS ONE*, 15 (8): e0235404. doi: 10.1371/journal.pone.0235404.
- Lentscher JA, Decherney AH. (2021). Clinical Presentation and Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 64 (1): 3-11. doi: 10.1097/GRF.0000000000000563.
- Li MF, Zhou XM, Li XL.(2018). The effect of berberine on polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance (PCOS-IR): a meta-analysis and systematic review. *Evid Based Complement Altern Med*,14:2532935. doi: 10.1155/2018/2532935.
- Li Y, Kuang H, Shen W, Ma H, Zhang Y, Stener-Victorin E, Hung E, Ng Y, Liu J, Kuang H, Hou L, Wu X. (2013). Letrozole, berberine, or their combination for anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: study design of a double-blind randomised controlled trial. *BMJ Open*, 3(11):e003934. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003934.
- Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. (2019). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 3 (3): CD007506. doi: 10.1002/14651858.CD007506.pub4.
- Lu K, Lin H. (2020). Effect of berberine on hyperandrogenemia, ovulation dysfunction and inflammation in a mouse model of polycystic ovary syndrome. *Trop. J. Pharm. Res*, 19 (9): 1963-1968.
- Ma JY, Feng R, Tan XS, Ma C, Shou JW, Fu J, Huang M, He CY, Chen SN, Zhao ZX, He WY, Wang Y, Jiang JD.(2013). Excretion of berberine and its metabolites in oral administration in rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102: 4181-4192. <https://doi.org/10.1002/jps.23718>
- Miao X, Cui W. (2022). Berberine alleviates LPS-induced apoptosis, oxidation, and skewed lineages during mouse preimplantation development. *Biology of Reproduction*, 106(4): 699-709.
- Mirzaee F, Razmjouei P, Shahrahmani H, Vafisani F, Najaf Najafi M, Ghazanfarpour M. (2021). The effect and safety of Berberine on polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Obstet Gynaecol*, 41(5):684-689. doi: 10.1080/01443615.2020.1787964.
- Mishra N, Verma R, Jadaun P. (2022). Study on the Effect of Berberine, Myoinositol, and Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Randomised Study. *Cureus*, 14(1): e21781. doi:10.7759/cureus.21781
- Neag MA, Mocan A, Echeverría J, Pop RM, Bocsan CI, Crişan G, Buzoianu AD. (2018). Berberine: Botanical Occurrence, Traditional Uses, Extraction Methods, and Relevance in Cardiovascular, Metabolic, Hepatic, and Renal Disorders. *Front Pharmacol*, 9 (557): 1-30. doi: 10.3389/fphar.2018.00557.
- Noormohammadi M, Eslamian G, Malek S, Shoaibinobarian N, Mirmohammadali SN. (2021). The association between fertility diet score and polycystic ovary syndrome: A Case-Control study. *Health Care Women Int*, 2:1-15.
- Ong M, Peng J, Jin X, Qu X. (2017). Chinese Herbal Medicine for the Optimal Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Am J Chin Med*, 45(3): 405-422. doi: 10.1142/S0192415X17500252.
- Patten RK, Boyle RA, Moholdt T, Kiel I, Hopkins WG, Harrison CL, Stepto NK. (2020). Exercise Interventions in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Physiol*, 11: 606.
- Rodriguez Paris V, Solon-Biet SM, Senior AM, Edwards MC, Desai R, Tedla N, Cox MJ, Ledger WL, Gilchrist RB, Simpson SJ, Handelsman DJ, Walters KA. (2020). Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. *Nat Commun*, 11(1): 5262. doi: 10.1038/s41467-020-19003-5.
- Rondanelli M, Infantino V, Riva A, Petrangolini G, Faliva MA, Peroni G, Naso M, Nichetti M, Spadaccini D, Gasparri C, Perna S. (2020). Polycystic ovary syndrome management: a review of the possible amazing role of berberine. *Arch Gynecol Obstet*, 301(1):53-60. doi: 10.1007/s00404-020-05450-4.
- Rondanelli M, Riva A, Petrangolini G, Allegrini P, Giacosa A,

- Fazia T, Bernardinelli L, Gasparri C, Peroni G, Perna S. (2021). Berberine Phospholipid Is an Effective Insulin Sensitizer and Improves Metabolic and Hormonal Disorders in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A One-Group Pretest-Post-Test Explanatory Study. *Nutrients*, 13(10):3665. <https://doi.org/10.3390/nu13103665>
- Shen HR, Xu X, Ye D, Li XL. (2021). Berberine Improves the Symptoms of DHEA-Induced PCOS Rats by Regulating Gut Microbiota and Metabolites. *Gynecol Obstet Invest*, 86:388-397. doi: 10.1159/000518040.
- Skiba MA, Islam RM, Bell RJ, Davis SR. (2018). Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 24(6): 694-709. doi: 10.1093/humupd/dmy022.
- Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Ziętek M, Verbanac D, Saso L. (2021). Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome - Narrative Review. *Nutrients*, 13(7):2452. doi: 10.3390/nu13072452.
- Wang Z, Nie K, Su H, Tang Y, Wang H, Xu X, Dong H. (2021). Berberine improves ovulation and endometrial receptivity in polycystic ovary syndrome. *Phytomedicine*, 91: 153654. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153654.
- Wei W, Zhao H, Wang A, Sui M, Liang K, Deng H, Ma Y, Zhang Y, Zhang H, Guan Y. (2012). A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 166:99-105. doi: 10.1530/EJE-11-0616.
- Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. (2001). The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 41:202-206.
- Wu XK, Wang YY, Liu JP, Liang RN, Xue HY, Ma HX, Shao XG, Ng EH. (2016). Randomized controlled trial of letrozole, berberine, or a combination for infertility in the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 106(3): 757-765. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.022.
- Xie L, Zhang D, Ma H, He H, Xia Q, Shen W, Chang H, Deng Y, Wu Q, Cong J, Wang CC, Wu X. (2019). The Effect of Berberine on Reproduction and Metabolism in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019: (1-14). doi: 10.1155/2019/7918631.
- Yang Y, Deng H, Li T, Xia M, Liu C, Bu XQ, Li H, Fu LJ, Zhong ZH. (2021) The Mental Health of Chinese Women with Polycystic Ovary Syndrome Is Related to Sleep Disorders, Not Disease Status. *J. Affect Disord*, 282: 51-57.
- Yılmaz M, İsaoglu Ü, Kadanalı S. (2009). Polikistik over sendromuna güncel yaklaşım. *Haseki Tıp Bülteni*, 47(1): 1-5.
- Yıldız BO, Bozdağ G, Yapıcı Z, Esinler I, Yaralı H. (2012). Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*, 27(10):3067-3073. doi: 10.1093/humrep/des232.
- Yu J, Ding C, Hua Z, Jiang X, Wang C. (2021). Protective effects of berberine in a rat model of polycystic ovary syndrome mediated via the PI3K/AKT pathway. *J Obstet Gynaecol Res*, 47(5):1789-1803.
- Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. (2020). A New Approach to Polycystic Ovary Syndrome: The Gut Microbiota. *J Am Coll Nutr*, 39(4):371-382. doi: 10.1080/07315724.2019.1657515.
- Zhang F, Ma T, Cui P, Tamadon A, He S, Huo C, Yierfulati G, Xu X, Hu W, Li X, Shao LR, Guo H, Feng Y, Xu C. (2019). Diversity of the Gut Microbiota in Dihydrotestosterone-Induced PCOS Rats and the Pharmacologic Effects of Diane-35, Probiotics, and Berberine. *Front Microbiol*, 10:175. doi: 10.3389/fmicb.2019.00175.
- Zhang N, Liu X, Zhuang L, Liu X, Zhao H, Shan Y, Liu Z, Li F, Wang Y, Fang J. (2020). Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways. *Regul Toxicol Pharmacol*, 110:104544.
- Zhang S, Zhou J, Guber HJ, Leung WT, Wang L. (2021). Effect and mechanism of berberine against polycystic ovary syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138: 111468.
- Zhang Y, Li X, Zou D, Liu W, Yang J, Zhu N, Huo L, Wang M, Hong J, Wu P, Ren G, Ning G. (2008). Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(7): 2559-2565. doi:10.1210/jc.2007-2404.