

Effetti metabolici dell'associazione berberina-silimarina vs placebo in diabetici tipo 2 obesi, ipercolesterolemici



G. Guarino¹, T. Della Corte¹, M. Sofia¹, L. Carbone¹, G. Marino¹, E. Martedì², S. Gentile¹
giuseppina.guarino@unina2.it

¹Dipartimento Medico-Chirurgico di Internistica Clinica e Sperimentale, Seconda Università di Napoli;

²Centro AID Portici (NA)

Parole chiave: Berberina-silimarina, Grasso addominale, Diabete mellito tipo 2, Obesità, Colesterolo
Keywords: Berberine-silymarin, Abdominal fat, Type 2 diabetes mellitus, Obesity, Cholesterol

Il Giornale di AMD, 2015;18:188-191

Riassunto

La berberina, un alcaloide isochinolinico quaternario presente nella *Berberis aristata*, mostra effetti ipocolesterolemizzanti, ipoglicemizzanti e insulino-sensibilizzanti. Per la sua scarsa biodisponibilità orale è stata associata in un unico preparato a silimarina (*Silybum marianum*) che ne ottimizza l'assorbimento gastro-enterico e svolgendo un'azione antiossidante. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare eventuali riduzioni del grasso addominale in pazienti diabetici tipo 2 (DMT2) in sovrappeso/obesi, in trattamento dietetico e in terapia con berberina-silimarina (BS) rispetto a placebo (P). Sono stati valutati circonferenza vita (CV), % di grasso del tronco (%GT) e % di grasso viscerale (%GV) con bioimpedenziometria prima e dopo 6 mesi di trattamento. I risultati indicano un effetto significativo di BS rispetto a P su peso corporeo e circonferenza vita, senza effetti collaterali apprezzabili.

Summary

Berberine, an alkaloid isoquinoline quaternary present in *Berberis aristata*, showing cholesterol-lowering, hypoglycemic and insulin-sensitizers effects. Because of its low oral bioavailability has been associated in one prepared to silymarin (*Silybum marianum*) which optimizes the absorption gastro-intestinal. The aim of the study is to appreciate any reduction of abdominal fat in patients with type 2 diabetes (T2DM) in overweight / obese, in dietary treatment and drug therapy with berberine-silymarin (BS) compared to placebo (P). They were evaluated waist circumference (CV), % of trunk fat (% GT) and % of visceral fat (% GV) with bioelectrical impedance (BIA - Tanita AB140 ViScan) before and after 6 months of treatment. The results clearly indicate a significant effect of BS than P.

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM), la cui diffusione sta assumendo proporzioni endemiche, è strettamente correlato all'incremento dei livelli d'obesità: più di un milione di persone nel mondo sono in sovrappeso o obese⁽¹⁾. Il tessuto adiposo bianco, in particolare quello addominale, non è semplicemente finalizzato al deposito di molecole lipidiche, ma si comporta come un vero e proprio "or-

gano" endocrino, che produce varie citochine, in grado di influenzare tutta una gamma di funzioni biologiche: sensibilità insulinica, infiammazione, pressione sanguigna, metabolismo lipidico e omeostasi energetica^(2,3). In persone con diabete mellito un alterato profilo glucidico e lipidico rappresentano fattori di rischio cardio-vascolare che sono anche capaci, da soli o associati, ad accelerare i processi aterosclerotici e le complicanze croniche del diabete^(4,5). Nonostante la disponibilità di numerose molecole per il trattamento dell'iperglicemia e delle dislipidemie e nonostante la loro comprovata efficacia, numerosi fattori si frappongono al raggiungimento dei target terapeutici in una percentuale di soggetti che può anche superare il 50%⁽⁶⁾, essenzialmente legati ad effetti collaterali ed a conseguente calo di aderenza alla terapia⁽⁷⁾.

Negli ultimi anni un numero relativamente elevato nutraceutici sono stati studiati per la loro capacità di migliorare i profili metabolici nell'uomo, minimizzando gli effetti collaterali. La berberina, un alcaloide isochinolinico quaternario, presente nella *Berberis aristata*⁽⁸⁾, pianta officinale comunemente utilizzata nella medicina tradizionale cinese, è stata rivalutata per la sua azione ipocolesterolemizzante e ipoglicemizzante. Il principale meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante induce un aumento dell'espressione del recettore per le LDL a livello epatico, mediante un meccanismo post-trascrizionale che stabilizza l'mRNA codificante il recettore stesso^(9,10); mentre, l'attività ipoglicemizzante e insulino sensibilizzante è dovuta ad un'azione diretta sull'AMP-activated-protein-kinase (AMPK) nel tessuto adiposo e muscolare^(11,12). Per la sua scarsa biodisponibilità orale, la berberina, è stata associata in un unico preparato a silimarina (*Silybum marianum*) che, oltre ad avere favorevoli effetti epatotrofici, è ricca di flavanolignani (60-80%) e ottimizza l'assorbimento gastro-enterico del complesso Berberina/Silimarina (BS)⁽¹³⁾.

Sulla base di queste osservazioni è stata valutata l'efficacia dell'associazione berberina-silimarina su una coorte di diabetici tipo 2, in sovrappeso o obesi ipercolesterolemici contro placebo, per valutarne efficacia, tollerabilità e capacità di migliorare l'aderenza al trattamento.

Basato su un poster presentato al XX Congresso Nazionale AMD, svoltosi a Genova dal 13 al 16 maggio 2015.

Disegno dello studio

Lo studio è stato di intervento condotto in cieco contro placebo in accordo con i principi della dichiarazione di Helsinki e con il consenso informati dei partecipanti e parere favorevole del Comitato Etico locale.

Pazienti

Sono stati arruolati 50 soggetti ambulatoriali consecutivi con DMT2, rispondenti ai seguenti criteri d'inclusione:

- 1) soggetti di entrambi i sessi e di età compresa tra i 18 e 70 anni,
- 2) in sovrappeso/obesi ($IMC > 26 \rightarrow 30 \text{ kg/m}^2$),
- 3) diabetici tipo 2 con glicemia a digiuno $\geq 126 \text{ mg/dl}$ e indice HOMA $> 2,5$
- 4) colesterolemia totale $> 220 \text{ mg/dl}$
- 5) non in terapia con farmaci ipoglicemizzanti o ipocolesterolemizzanti
- 6) esenti da malattie epatiche, renali o cardiache gravi
- 7) non in gravidanza
- 8) disponibili a firmare del consenso informato

I soggetti sono stati randomizzati per due tipi di trattamento: 1. BS (500 mg/150 mg/die); 2. placebo (P), entrambi somministrati con 1 compressa dopo il pranzo e 1 dopo la cena, per 6 mesi.

Durante lo studio i pazienti hanno seguito una dieta ipocalorica personalizzata (ridotta del 25% rispetto al fabbisogno calorico calcolato) e a basso indice glicemico (IG); lo schema dietetico era basato su una percentuale variabile di proteine (10-20%), grassi (20-30% con meno del 10% di grassi saturi) e carboidrati (50-60% con meno del 5% di saccarosio). I carboidrati prescritti sono stati gli amidi a basso indice glicemico e ricchi di fibre idrosolubili (35 g/die). Inoltre è stata prescritta attività fisica costante, prevalentemente aerobica, di circa 30 minuti giornalieri. Tanto per la dieta che per l'attività fisica, tutti i pazienti hanno compilato un diario in cui venivano riportate eventuali variazioni rispetto alle indicazioni ricevute.

Al momento della randomizzazione e a 6 mesi, sono stati acquisiti i parametri: ematochimici (glicemia a digiuno, insulinemia a digiuno, indice HOMA, colesterolemia, transaminasemia, microalbuminuria, emocromo), antropometrici (peso, altezza, IMC) e bioimpedenziometrici (livelli di grasso addominale) (Figura 1).

Bioimpedenziometria

La valutazione strumentale del grasso addominale è stata condotta con bio-impedenziometro (Bia-TANITA AB140 ViScan)⁽¹⁴⁻¹⁷⁾, che utilizza una fascia a 4 elettrodi posizionata direttamente sull'addome del soggetto sottoposto a misurazione, posto in posizione supina. La fascia viene posizionata sotto la guida di un raggio laser dell'unità base, riferita alla posizione dell'ombelico e la circonferenza vita viene misurata dall'unità base con sistema ad infrarossi in modo da garantire un'elevata accuratezza ed un'assoluta ripetibilità dell'analisi, come già documentato⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Attraverso il ViScan-Tanita sono state valutate le differenze di: circonferenza vita (CV), livello di grasso del tronco (% GT) e livello di grasso viscerale (% GV), prima e dopo sei mesi di trattamento.

Valutazioni statistiche

I dati ematochimici ed antropometrici sono espressi come medie + DS e in % ed i confronti sono stati valutati con test t di Student per dati appaiati e correzione di Yates o con test Anova, quando indicato. Il livello di significatività statistica inferiore è stato per $p < 0,05$. Le valutazioni statistiche sono state condotte con software SPSS/plus (Norusis Inc, IL, USA).

Risultati

Tutti i pazienti arruolati hanno completato lo studio. La dieta ipocalorica a basso IG ha permesso una riduzione dell'IMC in entrambi i gruppi. I pazienti

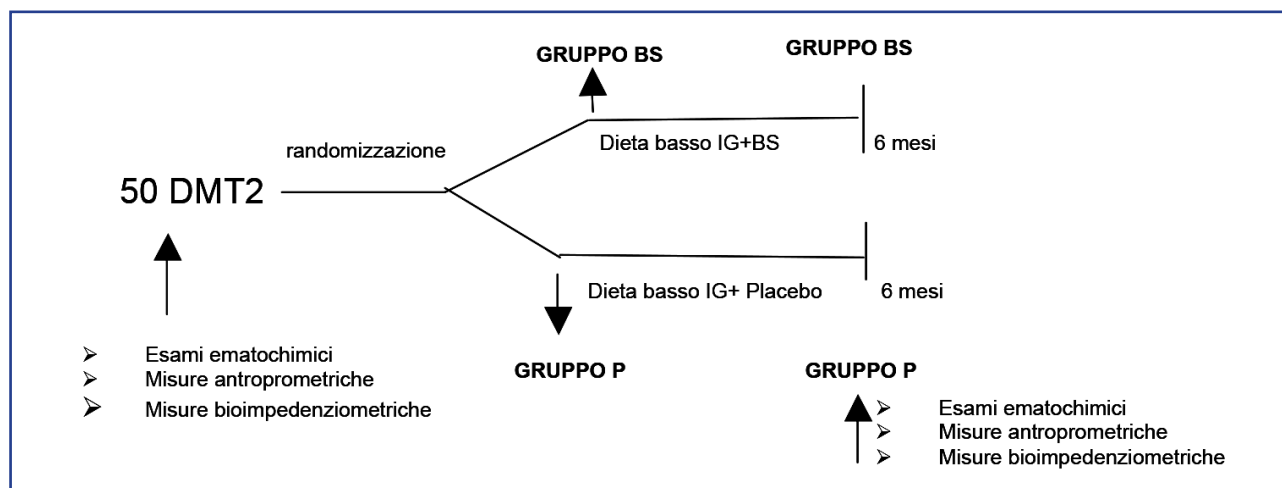


Figura 1. Disegno dello studio.

trattati con dieta ipocalorica integrata con Berberina-Silimarina, mostrano dopo sei mesi di trattamento una riduzione statisticamente significativa di CV e GT mentre le variazioni in percentuale sono circa doppie rispetto al gruppo placebo. Le variazioni del grasso viscerale non sono risultate statisticamente significative in entrambi i gruppi rispetto al basale. La maggiore riduzione dell'indice HOMA e del colesterolo totale nel gruppo BS rispetto al gruppo P, a parità di dieta ipocalorica, può essere spiegato dall'azione del trattamento con BS (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti studiati al basale.

	Gruppo di Trattamento	Gruppo Placebo	p
Soggetti (n)	25	25	
Maschi (n)	14	13	n.s.
Età (anni)	54±5	56±7	n.s.
Glicemia (mg/dl)	137±22	141±19	n.s.
HOMA	3,3±0,8	3,1±0,5	n.s.
Colesterolo totale (mg/dl)	230±14	235±13	n.s.
Circonferenza vita (cm)	117±8	114±11	n.s.
Grasso del Tronco (%)	48±5	45±5	n.s.
Grasso Viscerale (%)	23±8	21±8	n.s.
IMC (kg/m ²)	34±3	34±2	n.s.

Dati espressi come M±DS.

Conclusioni

Analizzando i dati del nostro studio, appare evidente che la *Berberina/Silimarina* è in grado di migliorare l'insulino-sensibilità e favorire la riduzione della %GT e CV. La %GT è un parametro che può essere valutato a breve termine, nelle prime fasi di dimagrimento, essendo un indice sensibile delle sue prime fasi; viceversa, la %GV è un parametro da valutare a lungo termine.

La breve durata del nostro studio non ha consentito di raggiungere riduzioni pinderali consistenti ma proprio perchè di breve durata, sicuramente interessanti. Viceversa va notato come nessuno dei pazienti del

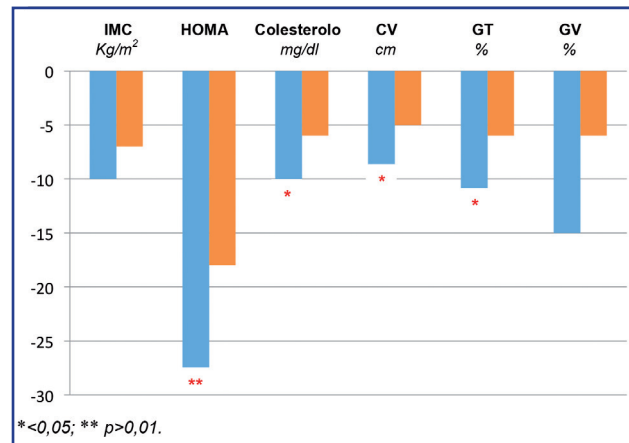


Figura 2. Percentuale di variazione pre-post trattamento (Δ).

gruppo di trattamento ha lamentato effetti indesiderati nè ha sospeso il trattamento, nonostante che il farmaco venisse prescritto e non a carico del sistema Sanitario Nazionale, essendo in fascia C.

Lo stesso miglioramento della sensibilità insulinica (indice HOMA) e della colesterolemia è dovuto al dimagrimento e all'azione della *Berberina/Silimarina*. Così come riportato nel nostro studio, anche in letteratura sono ampiamente documentati gli effetti della Berberina sull'insulino sensibilità e sul profilo lipidico⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, mentre è risultata inattesa e mai documentata in precedenza la dimostrazione che l'integrazione con *Berberina/Silimarina* in pazienti diabetici possa favorire la riduzione di grasso addominale e quindi la circonferenza vita.

Sebbene siano necessari studi di più lunga durata per valutare efficacia, durability ed aderenza al trattamento con Berberina-Silimarina in diabetici tipo obesi e dislipidemic, questi dati preliminari risultano di in certo interesse non solo per i risultati raggiunti ma soprattutto per l'assenza di effetti collaterali e per l'alta aderenza, nonostante il farmaco sia stato acquistato direttamente dai pazienti. Quindi la berberina si può considerare, nell'ambito degli approcci di tipo nutraceutico, molto utile nel trattamento del paziente diabetico dislipidemic.

Conflitto di interessi: nessuno.

Tabella 2. Confronto tra i parametri studiati nei due gruppi di soggetti, dopo 6 mesi di trattamento.

	Gruppo di Trattamento						Gruppo Placebo					
	IMC Kg/m ²	IMC Kg/m ²	COL TOT mg/dl	CV cm	GT %	GV %	ICM Kg/m ²	HOMA	COL TOT mg/dl	CV cm	GT %	GV %
Basale	34±3	3,3±0,8	230±14	117±8	48±5	23±8	34±2	3,1±0,5	235±13	114±11	45±5	21±8
Dopo 6 mesi	30±3	2,4±0,6	207±14	107±8	42±4	19±8	31±3	2,6*±0,6	220*±17	108±11	43±5	20±8
P	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	Ns	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	ns	ns

Tutti i valori sono espressi come M±DS, %, Δ (percentuale di variazione pre-post trattamento). p<0,05 vs basale; il confronto tra i risultati ottenuti nei due gruppi di soggetti dopo 6 mesi di trattamento mostrano una diffusa tendenza al miglioramenti dopo BS, che raggiunge la significatività statistica solo in alcuni casi (*p<0,05).

BIBLIOGRAFIA

1. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med* 12:62-6, 2006.
2. Catalàn V, Ambrosi JG, Rodríguez A, Frühbeck G. Adipose tissue immunity and cancer. *Front physiol* 4:275, 2013.
3. Okada-Iwabu M et al. A small-molecule Adipo-R-agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature* 12656, 2013.
4. JW Baynes and SR. Thorpe. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 48(1):1-9, 1999.
5. Anand SS, Yusuf S. Stemming the global tsunami of cardiovascular disease. *Lancet* 377:529-32, 2011.
6. *Annali AMD* 2012. www.aemmedi.it
7. Gentile S. Lo studio START DIAB: descrizione del campione. *Il Giornale di AMD* 16:129-137, 2013.
8. Berberine. *Altern Med Rev* 5(2):175-177, 2000.
9. Lan J, Zhao Y, Dong F, Yan Z, Zheng W, Fan J, Sun G. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 161C:69-81, 2015.
10. Lee S, Lim HJ, Park JH, Lee KS, Jang Y, Park HY. Berberine induced LDLR up-regulation involves JNK pathway. *BiochemBiophys Res Commun* 362: 853-857, 2007.
11. Lee YS, Kim WS, Kim KH et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP- activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes* 55(8): 2256-2264, 2006.
12. Krishan S, Richardson DR, Sahni S. Adenosine monophosphate-activated Kinase and its key role in catabolism: structure, regulation, biological activity, and pharmacological activation. *Mol Pharmacol* 87(3):365-377, 2015.
13. Pan GY, Wang GJ, Liu XD, Fawcett JP, Xie YY. The involvement of P-glycoprotein in berberine absorption. *Pharmacol Toxicol* 91(4):193-197, 2002.
14. Vitturi N, Soattin M, De Stefano F, Vianello D, Zambon A, Plebani M, Busetto L. Ultrasound, anthropometry and bioimpedance: a comparison in predicting fat deposition in non-alcoholic fatty liver disease. *Eat Weight Disord* 2014.
15. Mateo Gallego R, Bea AM, Jarauta E, Perez-Ruiz MR, Civeira F. Age and sex influence the relationship between waist circumference and abdominal fat distribution measured by bioelectrical impedance. *Nutr Res* 32(6):466-9, 2012.
16. Zamrazilová H, Hlavaty P, Dusátková L, Sedláčková B, Hainerová IA, Kunesová M, Skoch A, Hájek M, Hainer V. A new simple method for estimating trunk and visceral fat by bioelectrical impedance: comparison with magnetic resonance imaging and dual X-ray absorptiometry in Czech adolescents. *Cas Lek Cesk* 149(9):417-22, 2010.
17. De Rosa G, Romano D, D'Angelo A, Maffioli P. Berberis aristata combined with Silybum marianum on lipid profile in patients not tolerating statins at high doses. *Atherosclerosis* 239:87-92, 2015.
18. Di Pierro F, Bellone I, Rapacioli G, Puntignano P. Clinical role of a fixed combination of standardized Berberis aristata and Silybum marianum extracts in diabetic and hypercholesterolemic patients intolerant to statins. *Diabetes, Metab Syndr and Obes* 4:8:89-96, 2015.
19. De Rosa G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, D'Angelo A, Fogari E, Maffioli P. Effects of Berberis aristata/Silybum marianum association on metabolic parameters and adipocytokines in overweight dyslipidemic patients. *J Biol Regul Homeost Agents* 27(3):717-28, 2013.

