

Berberín pri nealkoholickom tukom pečňovom ochorení

Abstrakt

Výskyt nealkoholických tukových pečňových chorôb (NAFLD) sa v poslednom desaťročí rýchlo zvyšuje. Ide o relevantný zdravotný problém, ktorý postihuje 25 % bežnej populácie. NAFLD zahŕňa širokú škálu klinických stavov. Doteraz nebola vyvinutá žiadna schválená farmakologická liečba NAFLD. Na liečbu NAFLD bolo navrhnutých viacero bioaktívnych zlúčenín. Jedným z najslubnejších je Berberine (BBR). Jeho pleiotropný účinok pozitívne ovplyvňuje rôzne kardiometabolické aspekty. V tomto prehľade sumarizujeme NAFLD, jeho metabolické a kardiovaskulárne komplikácie, hepatoprotektívne účinky BBR vďaka širokému spektru farmakologických účinkov a potenciálnu úlohu BBR v terapii NAFLD. BBR zlepšuje NAFLD ovplyvnením mnohých abnormalít. Inhibuje lipogenézu a glukoneogenézu, zlepšuje inzulínovú rezistenciu a lipidový profil a moduluje črevnú mikrobiótu. Rastúce množstvo dôkazov potvrdzujúcich pozitívne účinky BBR na viaceré metabolické dráhy, ako je metabolizmus lipidov a glukózy, energetická homeostáza alebo modulácia črevnej mikrobioty, nám umožňuje špekulovať o význame tejto prírodnej bioaktívnej látky pre terapiu NAFLD.

Nealkoholické tukové ochorenie pečene

NAFLD ako klinický a epidemiologický problém

NAFLD je v súčasnosti hlavnou príčinou chronických ochorení pečene a významným problémom verejného zdravia na celom svete. Ochorenie postihuje 25 % bežnej populácie. Navyše úzko súvisí s progresívnymi epidémiami obezity. Aktuálne údaje ukazujú, že 90 % pacientov s NAFLD je obéznych a asi 70 % z nich má diabetes 2. typu (T2D) alebo inzulínovú rezistenciu (IR). NAFLD je charakterizovaná steatózou hepatocytov ako dôsledok nadmernej akumulácie lipidov vyvolanej metabolickými faktormi, s výnimkou príjmu alkoholu a iných faktorov poškodzujúcich pečeň. Predpokladajme, že pečeň je steatotická v dôsledku hlavných príčin IR, ako je obezita a sedavý životný štýl. Vtedy produkuje nadmerné množstvo glukózy a triglyceridov (TG), čo vedie k nízkej hladine cholesterolu s vysokou hustotou lipoproteínov (HDL) a hyperinzulinémií. Toto ochorenie zahŕňa široký rozsah hepatálnych poranení od jednoduchej steatózy (nealkoholické tukovatenie pečene, NAFL) až po nealkoholickú steatohepatitídu (NASH) a cirhózu. K progresii NAFLD prispieva mnoho faktorov. NAFL zvyšuje riziko fibrózy pečene. Posledne menované znaky predisponujú k T2D a kardiovaskulárnym ochoreniam (CVD). U niektorých pacientov s NAFLD sa môže vyvinúť NASH, ktorý je definovaný pretrvávajúcim zápalom hepatocytov a poškodením s fibrózou alebo bez nej. NASH môže ďalej progredovať do cirhózy a rakoviny pečene. Klinické údaje naznačujú, že približne 1/3 pacientov s NAFL progreduje do NASH. Keď sa ich stav rozvinie do NASH, riziko cirhózy pečene, ako aj hepatocelulárneho karcinómu (HCC) a zlyhania pečene môže výrazne narásť. HCC je najčastejším typom primárnej rakoviny pečene a základnou príčinou smrti solidných nádorov. V dôsledku rastúceho výskytu a rýchlosti rastu NAFLD stúpa aj HCC odvodený od NASH. V najbližších rokoch sa odhaduje, že zlyhanie pečene súvisiace s NASH je hlavným dôvodom transplantácie pečene. NASH-HCC je progresívnejší a nebezpečnejší ako HCC súvisiaci s vírusovou hepatitídou, s horšou prognózou.

NAFLD je definovaná nasledovne: preukázaná steatóza pečene (HS), buď získaná zobrazením alebo histológiou, a nedostatok sekundárnych príčin HS, napr. abúzus alkoholu,

dlhodobé užívanie steatogénnych liekov alebo monogénne dedičné poruchy, autoimunitná hepatitída, hemochromatóza, Wilsonova choroba.

Zlatým štandardom pre diagnostiku NAFLD a NASH zostáva biopsia pečene. Diagnostika NAFLD sa však robí hlavne pomocou ultrazvuku po vylúčení iných príčin chronického ochorenia pečene a príjmu alkoholu menej ako 20 g/deň. Za zmienku stojí aj aplikácia overených skóre, ako je index stukovatenia pečene (FLI) alebo skóre fibrózy.

Mierne formy NAFLD sú asymptomatické, zatiaľ čo NASH je refraktérny na liečbu. V súčasnosti je všeobecne známe, že NAFLD nie je jednocieľovou chorobou. Patogenéza NAFLD zahŕňa poškodenie metabolizmu lipidov, stres endoplazmatického retikula (ER), aktiváciu zápalu, IR, leptínovú rezistenciu, oxidačný stres a dysbiózu črevnej mikroflóry (GM).

Metabolické abnormality ovplyvňujú progresiu steatózy a prispievajú k metabolickému syndrómu (MetS) a patogenéze NAFLD. Metabolické tukové ochorenie pečene (MAFLD) je nedávny termín, ktorý sa prvýkrát použil v roku 2020 a bol navrhnutý ako náhrada za NAFLD. Na rozdiel od NAFLD diagnóza MAFLD nevyžaduje vylúčenie pacientov s nadmerným príjmom alkoholu alebo inými chronickými ochoreniami pečene. Prítomnosť metabolickej abnormality je rozhodujúca pre diagnózu MAFLD. Zdôrazňuje prevládajúcu funkciu metabolických abnormalít v patogenéze stukovatenia pečene.

Podľa výskumných údajov Ye et al. približne 40 % pacientov s NAFLD nie je obéznych. V skutočnosti je obezita rozhodujúcim faktorom pre NAFLD. Napriek tomu, ako ukazujú epidemiologické údaje, nemôže byť primárnym kritériom pre skrining NAFLD, pretože NAFLD ovplyvňuje pacientov vo všetkých rozsahoch indexu telesnej hmotnosti (BMI). Neobézni jedinci s NAFLD majú metabolické poruchy, napr. diabetes, hypercholesterolémiu a hypertenziu, a sú vystavení vysokému riziku predčasnej mortality.

NAFLD je komplexné ochorenie s multifaktoriálnym pozadím. Aby sme lepšie pochopili jeho klinický význam a naliehavú potrebu nájsť účinnú liečbu, je dôležité poukázať na inzulínovú rezistenciu a zápal v patogenéze NAFLD, ako aj na rôzne komorbidity NAFLD: CVD, abnormality metabolizmu lipidov a glukózy a úlohu GM pri steatóze pečene. Vysvetlenie týchto aspektov dokáže, že na zacielenie všetkých funkcií NAFLD je potrebný pleiotropný prostriedok kombinovaný so zásahom do životného štýlu.

Aktuálna recenzia zhŕňa súčasné poznatky v tejto oblasti. Zdrojmi údajov boli Pubmed, Medline, Cochrane a Web of Science. Zahrnuté boli recenzie, pôvodné články a metaanalýzy publikované v angličtine. Na dizajn štúdie neboli kladené žiadne obmedzenia. Vyhľadávanie sa uskutočnilo pomocou rôznych kombinácií nasledujúcich slov: „NAFLD“, „Nealkoholická steatohepatitída“, „steatóza pečene“, „NASH“, „Nealkoholické stukovatenie pečene“, „Berberín“, „BBR“, „obezita“, „metabolický syndróm“ a „kardiovaskulárne ochorenie“. V bibliografii vybraných rukopisov sa našli ďalšie relevantné štúdie, ktoré sa nezískali pri primárnom vyhľadávaní. Názvy a abstrakty boli skrínované s cieľom identifikovať štúdie pre plný text.

Inzulínová rezistencia a zápal v patogenéze obezity NAFLD

NAFLD sa stáva najčastejšou indikáciou na transplantáciu pečene, bol vykonaný rozsiahly výskum s cieľom určiť potenciálne molekulárne mechanizmy zodpovedné za vývoj ochorenia a nájsť úspešnú liečbu.

Obezita pozitívne korelovala so stupňom NAFLD. Možno si to všimnúť vysokým výskytom NASH a ťažkej fibrózy až cirhózy u pacientov s morbidnou obezitou, ktorá je najrozšírenejšou a dobre preštudovanou príčinou NAFLD. Akumulácia tuku v pečeni hrá kľúčovú úlohu v etiológii IR.

Viscerálna adipozita je vhodnejším indikátorom NAFLD ako telesná hmotnosť, telesný tuk alebo BMI. Najnovšie údaje naznačujú významnú koreláciu medzi viscerálnou adipozitou a HS. Zvýšené viscerálne adipozitné tkanivo vedie k zvýšenej hydrolýze TG a dodávke voľných mastných kyselín (FFA) do pečene, čo prispieva k rozvoju IR. IR, akumulácia lipidov v hepatocytoch a nižšia citlivosť na inzulín sú príčinou zníženej oxidácie mastných kyselín v pečeni a intrahepatálnej akumulácie TG. Vplyv na IR je výsledkom nadmernej produkcie cytokínov a hormónov odvodených z tukového tkaniva, ako je tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α), interleukín 6 (IL-6), C-reaktívny proteín (CRP), leptín a adiponektín s rozvojom zápalovej dráhy, ktorá preháňa lipotoxické poškodenie pečene. Zápal pochádzajúci z adipocytov progreduje do intrahepatálneho zápalu s poškodením hepatocytov, ktorý sa podieľa na progresii NAFLD na NASH a cirhózu. Zvýšené hladiny FFA, intrahepatálna akumulácia TG a zintenzívnená produkcia diacylglycerolu a iných lipotoxínov aktivujú proteínkinázu C-delta (PKC- δ) a kinázu jadrového faktora-B (NF- κ B), čo spôsobuje zápalovú odpoveď v pečeni a IR.

Zápal nízkeho stupňa sprevádza metabolické ochorenia, medzi ktoré patrí NAFLD a viscerálna obezita, čo vedie k zvýšenému uvoľňovaniu prozápalových cytokínov, ktoré podporujú progresiu IR a ďalšie komplikácie spojené s NAFLD. Zápal v bielom tukovom tkanive bol navrhnutý ako aktivátor NF- κ B dráhy v pečeni. Je zodpovedný za zvýšenie transkripcie rôznych prozápalových génov, ktoré môžu zväčšiť chronický systémový zápal, ktorý vedie k extrahepatálnemu poškodeniu buniek.

Podmienky spojené s NAFLD

Riziko CVD a proaterogénny lipidový profil

Pacienti s NAFLD majú predispozíciu na kardiovaskulárnu (KV) morbiditu a mortalitu. Úprava rizikových faktorov KVO by mala byť povinná u všetkých pacientov s NAFLD. Endoteliálna dysfunkcia prispieva k hlavným kardiovaskulárnym problémom, ako je iniciácia a progresia plaku, hypertenzia, chronické srdcové zlyhanie a ochorenie koronárnych artérií. Zdá sa, že stupeň pokročilosti ochorenia pečene súvisí s rizikom KV príhod. Klinické a epidemiologické údaje sú základom úlohy NAFLD pri rozvoji rôznych KV prejavov, vrátane dysfunkcie ľavej komory, abnormalít srdcového prevodového systému, aterosklerotického KV ochorenia a ischemickej cievnnej mozgovej príhody, čo naznačuje, že jej príspevok môže byť oddelený od výskytu bežne známych KV rizikových faktorov.

Presné mechanizmy spájajúce NAFLD s CVD neboli úplne vysvetlené. Všeobecne sa však uznáva, že poruchy akumulácie lipidov v pečeni, zvýšený zápal a fibróza pečene sú závažné pri stavoch CVD súvisiacich s NAFLD. Potvrdila sa aj vzájomná súvislosť medzi stupňom HS na ultrazvuku a KV rizikom hodnoteným Framingham Risk Score. Vzhľadom na pozorovanú závislosť medzi ultrasonografickým vývojom steatózy a koronárnou aterosklerózou možno predpokladať, že ultrazvuk pečene môže pomôcť pri diagnostike jedincov s vysokým KV rizikom.

Malo by sa zdôrazniť, že NAFLD súvisí s nárastom komponentov systému renín-angiotenzín, ako je angiotenzín II, ktorý môže byť spojený s vaskulárnym poškodením prostredníctvom vyššieho oxidačného stresu a následnej inhibície inzulínových signálnych dráh, čím sa zvyšuje ateroskleróza. Okrem toho dysregulácia inzulínovej signalizácie v endoteli spôsobuje

vazokonstrikcii, ktorá podporuje arteriálnu hypertenziu. Angiotenzín II tiež eskaluje NAFLD na progresiu NASH a následne môže viesť k fibróze stimuláciou fibroblastov a indukciou prozápalových cytokínov.

Jednou zo štandardných vlastností NAFLD je proaterogénny lipidový profil, ktorý zahŕňa zvýšenú koncentráciu TG, nízkohustotný lipoproteín s nízkou hustotou (LDL) a zníženú koncentráciu HDL. Aterogénna dyslipidémia je endoteliálna dysfunkcia a rizikový faktor renovaskulárneho poškodenia. NAFLD, najmä forma NASH, zvyčajne prispieva k zvýšenému uvoľňovaniu prokoagulačných, prooxidačných a profibrogénnych faktorov sprostredkujúcich dysfunkciu iných orgánov. Vysoká koncentrácia LDL a oxidovaný LDL (oxLDL) sú významnými rizikovými faktormi endoteliálnej dysfunkcie a aterosklerózy.

Dôkazy o zvýšení KV rizika pri NAFLD naznačujú naliehavú potrebu prijať včasnú intervenciu na zníženie rizika progresie ochorenia a zlepšenie KV výsledkov.

Homeostáza glukózy a T2D v NAFLD

NAFLD je sprevádzaná poruchou metabolizmu glukózy. Pečeň hrá kľúčovú úlohu v homeostáze glukózy. NAFLD súvisí s IR a rozvojom T2D.

Je dobre známe, že poruchy metabolizmu lipidov sú rozhodujúce pre rozvoj NAFLD a jeho progresiu. Môžu ovplyvniť rôzne generátory reaktívnych foriem kyslíka (ROS), vrátane mitochondrií, ER a nikotínamid adenín dinukleotid fosfát (NADPH) oxidázy (NOX). Úloha generátorov ROS k rozvoju NAFLD však zostáva neoverená. Najnovšie vedecké údaje nám ukazujú, ako zvýšená hladina ROS ovplyvňuje kolísanie citlivosti na inzulín, aktivity príslušných enzýmov metabolizmu glukózy, signálne dráhy imunitného systému a zápalovú odpoveď.

Črevná mikrobiota a jej úloha pri steatóze pečene

Pribúdajú dôkazy o tom, že GM nerovnováha je základným prvkom patogenézy a závažnosti HS. Črevná mikroflóra a bakteriálne metabolity môžu hrať úlohu pri rozvoji ochorenia pečene rôznymi mechanizmami, zvyčajne spojenými s črevnou permeabilitou, ktorá spúšťa uvoľňovanie lipopolysacharidov (LPS), cytokínov a DNA črevnej mikroflóry do systémového obehu a do pečene, čím sa urýchľuje zápal, produkcia mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA) a zmeny metabolizmu.

Komorbidity spojené s NAFLD

Ďalšie komorbidity spojené s obezitou, ako je obštrukčná spánková apnoe, hyperurikémia alebo hypotesterémia u mužov a syndróm polycystických ovárií (PCOS) u žien, sa zdajú byť zapojené do rozvoja NAFLD, čo dokazuje komplexnejší vzťah medzi obezitou a funkciami pečene. Nedávno bola dokázaná súvislosť medzi hypotyreózou a NAFLD. Metaanalýza 13 prospektívnych štúdií poskytuje solídne epidemiologické dôkazy, ktoré ukazujú, ako môže hypotyreóza zvýšiť riziko NAFLD na viac ako 50 %. Riziko sa zvyšuje na 70 %, ak sa vylúči subklinická hypotyreóza. Pacienti s hypotyreózou majú vyššie riziko vzniku NAFLD ako jedinci s normálnou funkciou štítnej žľazy. Okrem toho, že ide o najčastejšiu príčinu ochorenia pečene, údaje naznačujú, že NAFLD je spojená s relevantným zvýšením rizika T2D, metabolického syndrómu a CVD.

Aby sme to zhrnuli, NAFLD je komplexná porucha s viacerými komorbiditami, takže žiaduca terapia by mala účinne bojovať proti diverzifikovaným zložkám od akumulácie tuku v pečeni a IR až po vaskulárne komplikácie.

Intervencie životného štýlu pri liečbe NAFLD

Hlavnou príčinou primárnej NAFL a NAFLD je nadváha a obezita. Nadmerná akumulácia tuku v pečeni môže viesť k T2D a hypertriglyceridémii, ktoré často sprevádzajú NAFLD. Pri vzniku obezity sa ako kľúčové javia modifikovateľné diétno-behaviorálne spúšťače (nadmerná spotreba energie, sedavý spôsob života). Zváženie týchto faktorov pri prevencii a formulácii stratégie liečby NAFLD by malo byť prioritou.

Sedavý životný štýl a nadmerná výživa sú upraviteľné faktory, ktoré podporujú obezitu a NAFLD. V liečbe NAFLD dominujú zásahy do životného štýlu. Odporúča sa 5–7 % redukcia hmotnosti dosiahnutá čistým kalorickým obmedzením 500–1 000 kcal/deň prostredníctvom diétno obmedzenia kalórií a zvýšenej fyzickej aktivity. Problémom je slabá adherencia pacienta k dlhodobým modifikáciám. Preto sa pochopenie úlohy nutričnej modulácie obsahu tuku v pečeni a IR javí ako kľúčové pre prevenciu a liečbu NAFLD. Hypokalorické diéty znižujú, zatiaľ čo nadmerné kŕmenie a hyperkalorické diéty s vysokým obsahom sacharidov zvyšujú obsah tuku v pečeni. Zatiaľ neexistuje dostatočný dôkaz, ktorý by dokázal, že fruktóza je škodlivejšia ako glukóza, ale metabolizmus fruktózy môže mať negatívnejší vplyv na pečeň ako glukóza. Konzumácia sladených nealkoholických nápojov zvyšuje riziko vzniku NAFLD. Kombinácia diétnych úprav a cvičenia je základnou liečbou NAFLD a NASH. Fyzická aktivita prispieva k zlepšeniu NAFLD prostredníctvom zvýšenej citlivosti na inzulín, zníženej abdominálnej obezity a tuku v pečeni. Je potrebné poznamenať, že stredomorská strava je optimálna na zvládnutie NAFLD a prevenciu KV komplikácií, pretože je bohatá na antioxidanty a vlákninu a vyznačuje sa priaznivým lipidovým profilom a nízkym obsahom jednoduchých cukrov. Odporúča sa tiež vyhýbať sa energeticky bohatým potravinám s nízkym obsahom vlákniny, bohatým na červené mäso, trans-tuky, rafinované sacharidy a kukuričný sirup s vysokým obsahom fruktózy.

Farmakologická terapia a bylinná medicína

V súčasnosti nie je dostupná žiadna schválená farmakologická liečba NAFLD. Nové terapeutické ciele by mali viesť k vývoju látok, ktoré znižujú progresiu ochorenia a súvisiace komplikácie. Lieky sa používajú na zvládnutie diabetu, hypercholesterolémie alebo komorbidít hypertenzie. Viaceré klinické štúdie testujú kandidátov NASH liečiv, ako sú agonisty jadrových receptorov (kyselina obeticholová, elafibránor), agonisty receptora glukagónu podobného peptidu-1 a inzulínové senzibilizátory (glitazóny, pioglitazón, metformín). Vzhľadom na obmedzené terapeutické režimy a účinnosť neboli doteraz schválené žiadne lieky na liečbu NASH.

Boli hlásené sľubné účinky kyseliny obeticholovej (OCA) na NASH a jeho metabolické vlastnosti. OCA je selektívny agonista farnesoidného X receptora (FXR) s anticholestatickými a hepatoprotektívnymi vlastnosťami. Štúdia pacientov s T2D a NAFLD ukázala, že podávanie OCA bolo dobre tolerované a vyvolalo zvýšenie citlivosti na inzulín a zníženie markerov zápalu pečene a fibrózy.

Berberín

Berberín — Všeobecné informácie

BBR je izochinolínový alkaloid pôvodne izolovaný z koreňa a podzemku byliny *Coptis chinensis*. V tradičnej čínskej medicíne sa bežne používa na liečbu hnačky a mnohých infekčných gastrointestinálnych porúch už viac ako 3000 rokov. BBR sa však v súčasnosti vyrába procesom chemickej syntézy. V klinickej praxi sa široko používa chloridová alebo sulfátová soľ BBR. Je to intenzívny žltý prášok bez zápachu a charakteristickej alkaloidnej horkej chuti. BBR má veľmi nízku toxicitu v bežných dávkach a je klinicky prospešný s

absenciou významných vedľajších účinkov. Jedinými hlásenými nežiaducimi účinkami boli mierne gastrointestinálne reakcie, ktoré sa vyskytli len zriedka.

Nedávno viaceré štúdie potvrdili pozitívnu úlohu BBR v prevencii KV a metabolických porúch, ako sú NAFLD a T2D. BBR priťahuje veľkú pozornosť ako sľubná možnosť zlepšenia NAFLD a jeho komplikácií. V priebehu rokov klinické výskumy BBR preukázali široké spektrum farmakologických účinkov. Niektoré údaje zdôrazňujú rozhodujúcu antihypertenzívnu, antihyperglykemickú, antioxidačnú, protizápalovú a hypolipidemickú aktivitu berberínu. Rôzne štúdie prezentujú nefroprotektívny, hepatoprotektívny a kardioprotektívny potenciál BBR. Doteraz sa BBR používal ako liek bez predpisu na liečbu hnačky, stomatitídy, úplavice a hepatitídy. Uskutočnilo sa množstvo štúdií s cieľom preskúmať jeho ďalšie farmakologické vlastnosti a terapeutickú účinnosť, predovšetkým na T2D, metabolizmus lipidov a nádory.

Metaanalýza 27 randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT) o BBR nezaznamenala žiadne závažné nežiaduce účinky počas liečby T2D, hyperlipidémie alebo hypertenzie. Okrem toho liečba s BBR v týchto štúdiách bola v porovnaní s inými liekmi a terapiami prvej línie za relatívne nízku cenu. Metaanalýza 21 klinických štúdií odhalila, že BBR je účinná pri liečbe T2D, hyperlipidémie a hypertenzie v porovnaní s inými terapeutickými možnosťami. Pretože koncepcia MAFLD získava viac pozornosti, je potrebné poskytnúť štúdie hodnotiace použitie a účinnosť BBR v tejto špecifickej skupine pacientov. Vzhľadom na metabolické poruchy sprevádzajúce steatózu pečene u jedincov s MAFLD môžu dosiahnuť pozitívne výsledky vďaka zahrnutiu BBR do manažmentu ochorenia. V súčasnosti sa žiadne klinické údaje nevzťahujú na BBR v MAFLD, ale je to sľubný smer pre budúci výskum. Účinok BBR na NAFLD by mohol byť účinnejší, ak by bolo zahrnutých viac štúdií s dlhším obdobím.

Biologická dostupnosť a farmakokinetika

Ukázalo sa, že biologická dostupnosť BBR je menšia ako 1 %. Jeho fyzikálno-chemické vlastnosti, farmakokinetika a metabolizmus však nie sú úplne objasnené. Farmakokinetické štúdie ukázali, že pečeň obsahuje najväčšiu koncentráciu metabolitov BBR (50–70-krát vyššiu ako plazmatické hladiny) po perorálnom podaní. Melioračný NAFLD účinok BBR je pravdepodobne spojený s jeho výhodnou polohou v pečeni a jeho priamym vplyvom na rôzne pečenné gény zapojené do energetického metabolizmu. Navyše polčas BBR v pečennom tkanive trvá dlhšie ako v iných tkanivách, čo ukazuje, prečo je pečeň hlavným cieľovým orgánom BBR. Najnovšie štúdie zdôraznili, že CYP2D6 je primárnym ľudským cytochrómom P450 (CYP) na produkciu metabolitu BBR, po ktorom nasledujú CYP1A2, 3A4, 2E1 a CYP2C19. BBR ovplyvňuje aktivitu liekových metabolických enzýmov a môže hrať zásadnú úlohu v liekových interakciách. Nízka perorálna biologická dostupnosť zodpovedá za nízky transport do krvi, ktorý je určený viacerými faktormi. Rozpustnosť je výrazne znížená samoagregáciou liečiva. Agregát BBR, najmä pri nízkom pH, spôsobuje nízku absorpciu v žalúdku a hornej časti tenkého čreva. Priepustnosť BBR je nízka. 80% BBR sa metabolizuje v pečeni a čreve prostredníctvom CYP2D6. Je dôležité zvýšiť biologickú dostupnosť zlepšením štruktúry liečiva alebo zintenzívnením permeácie aditívami. BBR môže preniknúť cez hematoencefalickú bariéru a jeho metabolity sú široko distribuované v pečeni, svaloch, obličkách, pľúcach, srdci, mozgu, pankrease a tukovom tkanive. Distribúcia BBR v orgánoch je rýchla, s maximálnou alokáciou v pečeni a menšou distribúciou v tuku. Nízka biologická dostupnosť BBR v dôsledku nízkej perorálnej absorpcie a komplexného metabolizmu výrazne obmedzuje jeho klinické použitie. Vedecký vývoj týkajúci sa polymérnych materiálov, nanotechnológie a časticového inžinierstva by mohol odstrániť niektoré problémy. Rôzne typy nanonosičov zapuzdrujúcich BBR môžu prekonať tieto bariéry. Nanotechnologické metódy môžu zlepšiť účinnosť a biologickú dostupnosť BBR vďaka vlastnostiam malých častíc, vysokej povrchovej reaktivite, viacerým aktívnym centram

a silnej adsorpčnej kapacity. Nové riešenia selektívne cielia na nanoliečivá v pečeni, aby nemali vplyv na fyziologické funkcie iných orgánov. Štúdie rôznych nanočastíc BBR podporujú vývoj nových liekov.

Úloha BBR pri inzulínovej rezistencii

Indukcia IR spôsobuje zoslabenie účinku inzulínu na znižovanie hladiny glukózy. Inzulín ako anabolický hormón zvyšuje lipogézu, čo vedie k zrýchlenej steatóze pečene. BBR môže zlepšiť signálnu dráhu inzulínu. BBR ovplyvňuje IR zvýšením sekrécie inzulínu a expresiou inzulínového receptora (InsR) prostredníctvom aktivácie proteínkinázy C (PKC), indukciou translokácie glukózového transportéra (GLUT4) na bunkovú membránu a znížením stresu ER. Zmiernenie IR zvýšením expície správy ribonukleovej kyseliny (mRNA) je jedným z riešení pri liečbe NAFLD pomocou BBR. BBR môže zlepšiť inzulínovú senzitivitu pacientov prostredníctvom PPAR- γ dráhy a zvýšiť fosforyláciu tyrozínu. Adiponektín – adipokín vylučovaný adipocytmi – zvyšuje citlivosť na inzulín prostredníctvom AMP-aktivovanej proteínkinázy (AMPK). BBR môže zlepšiť IR zvýšením expície adiponektínových receptorov. BBR zvyšuje citlivosť na inzulín vďaka svojej schopnosti upregulovať expresiu InsR spôsobom závislým od dávky a času, čo podporuje bunkovú absorpciu glukózy v prítomnosti inzulínu. Bolo hlásené, že BBR znižuje hladinu glukózy v krvi nalačno (FBG), hemoglobínu A1c (HbA1C) a hladiny inzulínu u T2D jedincov na úrovniach podobných metformínu a rosiglitazónu.

Vplyv BBR na reguláciu glukózy

BBR, vďaka svojim vlastnostiam, môže byť navrhnutý ako prostriedok proti cukrovke. BBR môže mať priaznivý účinok na NAFLD prestavbou metabolizmu glukózy. BBR zvyšuje množstvo GLUT4, čo môže urýchliť príjem glukózy a následne znížiť koncentráciu glukózy v krvi. Okrem toho BBR inhibuje črevnú absorpciu glukózy, ktorá je spojená s vlastnosťou BBR znižujúcou glukózu. BBR podstatne znížila hladiny FBG, HbA1C, TG a inzulínu u jedincov s T2D v klinickej štúdií. V pečeni sa IR prejavuje nadmernou produkciou glukózy (glukoneogénu) nalačno a poruchou vychytávania glukózy po jedle, napriek prítomnosti inzulínu. IR vykazuje znížené vychytávanie glukózy vo svaloch, čo vedie k postprandiálnej hyperglykémii. Niektoré dôkazy naznačujú, že BBR v kombinácii s metformínom účinne lieči pacientov s NAFLD a T2D. Napríklad BBR by mohol urýchliť sekréciu inzulínu, zlepšiť IR, inhibovať glukoneogénu a podporiť vychytávanie glukózy. Okrem toho prostredníctvom aktivácie AMPK môže BBR stimulovať vychytávanie glukózy vo svaloch, pečeni a tukovom tkanive a inhibovať glukoneogénu v pečeni znížením regulácie glukoneogénnych enzýmov. Hypoglykemický účinok BBR zahŕňa reguláciu GM, aktiváciu dráhy AMPK, indukciu črevnej sekrécie glukagónu podobného proteínu-1, podporu glykolýzy v bunkách periférneho tkaniva a zvýšenie expície mRNA hepatického receptora lipoproteínu s nízkou hustotou (LDLR).

Berberín vs. Metformín

Metformín a BBR majú mnoho podobných vlastností, bez ohľadu na rôzne štruktúry. Oba môžu byť vynikajúcimi liekmi na liečbu T2D, obezity, srdcových chorôb, nádorov a zápalov. Metformín znižuje makrovaskulárne komplikácie u pacientov s T2D. Inhibuje produkciu glukózy v pečeni a podporuje vychytávanie glukózy vo svaloch a tukovom tkanive, zlepšuje hyperglykémii a hyperlipidémii a zmiernuje NAFLD. Primárnym cieľom metformínu je 5'-AMP-aktivovaná proteínkináza (AMPK), ale zdá sa, že niektoré účinky sú sprostredkované mechanizmami nezávislými od AMPK. V prípadoch intolerancie alebo refraktérnosti na metformín sa BBR javí ako vhodná alternatíva alebo aditívum na zabezpečenie tolerancie a zníženie rizika nežiaducich účinkov. Niektoré štúdie podčiarkujú,

že metformín v kombinácii s BBR môže byť prospešnou terapeutickou možnosťou. Štúdie uvádzajú, že synergický účinok BBR a metformínu je spôsobený podobnými antidiabetickými mechanizmami, napriek rôznym transportérom a metabolizmu. Kombinácia týchto dvoch liekov môže znížiť dávku konkrétneho lieku, aby sa prekonalí problémy, ako je orálna biologická dostupnosť BBR a nežiaduce účinky. BBR predstavuje vysoký hypoglykemický potenciál; bolo dokázané, že aktivuje AMPK s následnou indukciou glykolýzy. BBR je účinný inzulínový senzibilizátor s vlastnosťami porovnateľnými s metformínom.

Účinky BBR na zníženie lipidov

Jedinci s NAFLD majú proaterogénny lipidový profil so zvýšenými hladinami TG a LDL, sprevádzaný nízkou koncentráciou HDL. Pozitívny účinok BBR na NAFLD zahŕňa priamu reguláciu metabolizmu lipidov v pečeni. Nedávne štúdie preukázali vplyv BBR na hladinu lipidov. BBR vykazoval antihyperlipidemický účinok znížením hladín celkového cholesterolu (TC), TG a LDL pacientov. Bolo hlásené, že BBR znižuje oxLDL. Mechanizmus znižovania cholesterolu BBR bol odlišný od mechanizmu statínov. BBR zvýšila LDLR a blokovala transkripciu proproteín konvertázy subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9). PCSK9 moduluje homeostázu lipidov prostredníctvom degradácie LDLR a znižovania LDL. Metabolit BBR tiež podporuje zníženie hladín TG. Môže napomáhať vylučovaniu cholesterolu z pečene do žlče a v dôsledku toho môže dôjsť k zníženiu lipidov v krvi. Okrem toho BBR znižuje hladinu cholesterolu v krvi minimalizáciou črevnej absorpcie, vychytávania cholesterolu a sekrécie v enterocytoch. Reguluje metabolizmus lipidov v pečeni znížením syntézy lipidov a indukciou β -oxidácie mastných kyselín, ku ktorej pravdepodobne dochádza prostredníctvom aktivácie AMPK. BBR zohral kľúčovú úlohu pri znižovaní obsahu tuku v pečeni. Podľa metaanalýzy zahŕňajúcej 2569 účastníkov BBR znížila koncentrácie TG, TC a LDL a zvýšila hladiny HDL. Účinky BBR na zníženie lipidov sa zdajú byť priaznivejšie ako konvenčné lieky na zníženie lipidov kvôli ich nízkej toxicite. Okrem toho ich párovanie s liekmi, ako sú statíny, by mohlo zlepšiť terapeutickú účinnosť a kvalitu života hyperlipidemických jedincov. Početné randomizované klinické štúdie preukázali jeho účinky na zníženie lipidov a zmiernenie IR. Bezpečnostný profil BBR a priaznivé výsledky kombinovanej terapie potvrdzujú jej aplikáciu u jedincov s hyperlipidémiou a u tých, ktorí nespĺňajú terapeutické ciele alebo netolerujú statíny.

Kardiovaskulárne komplikácie v NAFLD preventívna úloha BBR

BBR je hypotenzívna a kardioprotektívna zlúčenina, ktorá znižuje krvný tlak a obnovuje endoteliálnu homeostázu. Klinický výskum uvádza priaznivé účinky BBR pri endoteliálnej dysfunkcii prostredníctvom regulácie rovnováhy reaktívnych foriem kyslíka (ROS)/NO. BBR podporovala relaxáciu závislú od endotelu sprostredkovanú zvýšením endotelového uvoľňovania NO. Aplikácia BBR tiež vykazovala ochranné účinky proti poškodeniu endotelu spôsobenému oxLDL. Klinické dôkazy naznačujú, že schopnosť BBR redukovať endoteliálny zápal zlepšuje vaskulárne zdravie u jedincov postihnutých KVO. Dostupné dôkazy naznačujú možné použitie BBR pri zvládaní chronických kardiometabolických porúch. Metaanalýza dokázala, že intervencia životného štýlu kombinovaná s BBR znižuje krvný tlak efektívnejšie ako intervencia životného štýlu alebo samotné placebo. BBR v kombinácii s perorálnym antihypertenzívom tiež znížil krvný tlak vo väčšej miere ako rovnaké antihypertenzívum. BBR môže tiež fungovať ako blokátor vápnikových kanálov na zníženie vysokého krvného tlaku a zvýšenie elasticity ciev. Zdá sa, že CV účinky BBR sú sprostredkované prostredníctvom AMPK. BBR inhibuje intracelulárnu akumuláciu ROS, bunkovú apoptózu a zápal, ktoré prispievajú k poškodeniu ciev, čo potvrdzuje vazoprotektívne účinky BBR.

BBR ovplyvňuje črevnú mikrobiotu

Regulácia GM je ďalším relevantným cieľom BBR. Vzostup črevnej Akkermansie môže byť spojený s kardiometabolickými ochrannými účinkami BBR. BBR ovplyvňuje GM, znižuje absorpciu tukov a znižuje zápal znížením exogénnych antigénov a zvýšením SCFA v čreve. Reguluje integritu črevnej bariéry. BBR obnovuje poškodené tesné spojenia v črevnom epiteli, čím obnovuje priepustnosť. Pre lepšie pochopenie je potrebné odhaliť presný imunologický mechanizmus. BBR moduluje metabolizmus lipidov v pečeni priamou moduláciou GM. BBR by mohol spustiť sekréciu aktívnych metabolitov odvodených od GM, ako je butyrát. Zdá sa, že podpora produkcie butyrátu v GM je základným mechanizmom BBR v regulačnom procese energetického metabolizmu. BBR klinicky znižuje koncentráciu glukózy prostredníctvom zložitých mechanizmov. Jednou z možných ciest je jej vplyv na SCFA GM. BBR moduloval sérové hladiny črevných hormónov spojených s reguláciou glukózy a energetickou homeostázou, čo pravdepodobne interferuje so zložením GM. BBR uplatňuje svoj účinok na zníženie lipidov prostredníctvom modulácie črevného mikrobiómu a zoslabenia steatózy pečene.

Zlepšenie pečeňových markerov

Abnormality v laboratórnych testoch môžu byť často znakom NAFLD. Najbežnejšími výsledkami testov sú zvýšená alaníntransamináza (ALT) a aspartáttransamináza (AST). Pomer AST/ALT je zvyčajne menší ako jedna, ale môže sa zvyšovať so zvyšujúcou sa závažnosťou poškodenia pečene. BBR má pozitívny vplyv na parametre súvisiace s NAFLD. Uvádza sa, že BBR potláča NAFLD, pretože znižuje hladiny ALT a AST u pacientov s T2D. Klinické nálezy ukázali, že účinky BBR sú spojené so zlepšením hladín nepriamych markerov hepatosteatózy (Hepatic steatosis Index, Lipid Accumulation Product).

Záver

BBR sa zdá byť sľubným terapeutickým činidlom pre NASH, pretože sa zameriava na viacero dráh. Progresia je úzko spojená so zápalovým stavom, obezitou, IR a metabolickým syndrómom. BBR môže tiež inhibovať oxidačný stres a zápal v pečeni, čím zabraňuje progresii NASH. BBR vykazuje rôzne priaznivé účinky na kardiovaskulárne a metabolické ochorenia, pretože môže zmierniť NAFLD reguláciou viacerých metabolických dráh a znížením zápalovej reakcie.

Komplexné a rôznorodé farmakologické účinky BBR, ako je regulácia metabolizmu lipidov a glukózy a zvýšená citlivosť na inzulín, môžu objasniť jeho sľubnú úlohu v liečbe NAFLD. Jeho pleiotropný účinok pozitívne ovplyvňuje mnohé aspekty metabolických a kardiovaskulárnych komorbidít.

*Zdroj: Anna Koperska, Agnieszka Wesolek, Malgorzata Moszak, Monika Szulinska, **Berberine in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease—A Review**, Department of Treatment of Obesity, Metabolic Disorders and Clinical Dietetics, Poznan University of Medical Sciences, Szamarzewskiego 82/84, 60-569 Poznan, Poland, <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/17/3459>*