

Berberín v liečbe obezity a metabolického syndrómu: možné mechanizmy účinku

Abstrakt

Obezita je dôsledkom nerovnováhy medzi príjmom a výdajom energie. Postihuje ľudí oboch pohlaví a všetkých vekových skupín, etnických a socioekonomických skupín, vo vyspelých a rozvojových krajinách. Obezitu často sprevádza metabolický syndróm (MetS).

MetS je charakterizovaný zoskupením kardiovaskulárnych rizikových faktorov, vrátane vysokého krvného tlaku, adipozity, dyslipidémie a intolerancie glukózy, ktoré spoločne zvyšujú riziko aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia, diabetes mellitus 2. typu a iných príčin úmrtnosti. V súčasnosti narastá záujem o používanie prostriedkov na rastlinnej báze namiesto syntetických liečiv na zvládnutie chronických chorôb, ako je MetS; jedným z takýchto príkladov je *Berberis vulgaris*. *B. vulgaris* obsahuje izochinonlinové alkaloidy ako berberín, berberrubín a berbamin. Nedávne štúdie preukázali, že berberín vykazuje farmakologické aktivity a pozitívne účinky na rizikové faktory obezity a MetS. Preskúmali sme pôvodné články týkajúce sa možných molekulárnych mechanizmov účinku berberínu na obezitu a MetS. Berberín potláča diferenciaciu adipocytov a znižuje obezitu. Reguluje tiež metabolizmus glukózy prostredníctvom znižovania inzulínovej rezistencie a zvyšovania sekrécie inzulínu. Ďalšie účinky berberínu zahŕňajú antihyperlipidemické a antihypertenzívne účinky a endoteliálnu ochranu.

Úvod

Obezita je dôsledkom nerovnováhy medzi príjmom a výdajom energie. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) označila obezitu za hlavný problém verejného zdravia z dôvodu súvisiaceho rizika pre množstvo neprenosných chorôb, medzi ktoré patrí diabetes mellitus 2. typu, hypertenzia, dyslipidémie a kardiovaskulárne ochorenia a zníženie priemernej dĺžky života. Nadváha, obezita a morbidna obezita sú zvyčajne definované pomocou indexu telesnej hmotnosti (definovaného ako hmotnosť v kilogramoch delená výškou v metroch na druhú) 25–29,9, 30–39,9 a >40. Ďalšie sofistikovanejšie metódy na priame hodnotenie telesného tuku alebo adipozity zahŕňajú bioelektrickú impedančnú analýzu, počítačovú tomografiu a MRI. Abdominálna obezita je nezávislým prediktorom niekoľkých výsledkov súvisiacich s rakovinou a kardiovaskulárnym ochorením a dá sa relatívne jednoducho posúdiť meraním obvodu pásu alebo pomeru pásu k bokom. Obezita je bežným problémom verejného zdravia, ktorý podľa odhadov spôsobuje vo svete približne 2,6 milióna úmrtí. Postihuje všetky vekové, etnické a socioekonomické skupiny v rozvinutých aj rozvojových krajinách. Obezita je multifaktoriálna porucha v dôsledku interakcie medzi genetickými, socioekonomickými, environmentálnymi a behaviorálnymi vplyvmi. Rozdiely v energetickom metabolizme môžu hrať úlohu pri dlhodobej regulácii telesnej hmotnosti a patogeneze ľudskej obezity. Niekoľko prospektívnych štúdií ukázalo, že relatívne nízky energetický výdaj a vysoký respiračný kvocient v dôsledku nízkej rýchlosti oxidácie tukov na sacharidy predpovedajú prírastok telesnej hmotnosti.

Obezitu často sprevádza metabolický syndróm (MetS). MetS je určený radom faktorov vrátane fyziologických, biochemických, klinických a metabolických parametrov, ktoré spoločne zvyšujú riziko aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia, diabetes mellitus 2. typu a iných príčin úmrtnosti. Existuje niekoľko definícií MetS, ale niektoré z

najpopulárnejších definícií pochádzajú od WHO a Panel liečby dospelých o Národnom programe vzdelávania o cholesterole III.

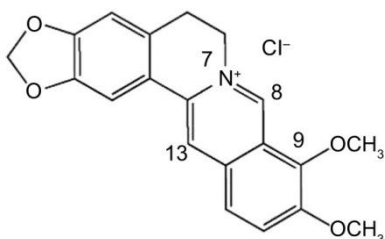
Podľa definície MetS v rámci Národného vzdelávacieho programu pre vzdelávanie dospelých, Panel III pre liečbu dospelých, prítomnosť akýchkoľvek troch z nasledujúcich piatich znakov vrátane obvodu pásu ≥ 102 cm u mužov alebo ≥ 88 cm u žien, $\geq 130/85$ mmHg (zahŕňa pacientov s hypertenziou a pacienti, ktorí dostávali antihypertenzívne lieky), triglyceridy (TG) ≥ 150 mg/dl, lipoproteínový cholesterol s vysokou hustotou < 40 mg/dl u mužov alebo < 50 mg/dl u žien a glykémia nalačno ≥ 100 mg/dl (vrátane cukrovky).

Prevalencia MetS sa značne líši (10 % – 84 %) a závisí od regiónu, mestského alebo vidieckeho prostredia, individuálnych charakteristík vrátane pohlavia, veku, rasy a etnickej príslušnosti skúmanej populácie a od použitej definície syndrómu. Medzinárodná diabetická federácia odhaduje, že MetS postihuje približne jednu štvrtinu dospelaj svetovej populácie. Preto sa vyvíja mnoho stratégií prevencie na zníženie budúcej záťaže MetS. V súčasnosti sa čoraz viac uprednostňuje používanie látok na rastlinnej báze namiesto syntetických liekov na zvládnutie chronických chorôb, ako je MetS, pretože látky na rastlinnej báze majú menej nepriaznivých účinkov a nižšie náklady a sú v niektorých krajinách dostupnejšie ako syntetické drogy. Štúdie ukazujú, že formulácie jednej štvrtiny všetkých lekárskeho predpisov pochádzajú z rastlinných syntetických analógov a podľa WHO 80 % svetovej populácie, najmä v rozvojových krajinách, dôveruje liekom na rastlinnej báze.

Berberis vulgaris sa pestuje v Iráne (najmä v provincii Južný Khorasan), strednej a južnej Európe a severovýchode USA. *B. vulgaris* používa v bylinnej terapii už viac ako 2500 rokov, najmä ruskými terapeutmi. Antioxidanty prítomné v bobuliach zahŕňajú berberín, berberrubín a berbamin. Berberín je alkaloid, ktorý sa používa v čínskej medicíne. Táto bylinná zložka sa nachádza v stonke, koreňoch, podzemkoch a siedmich rastlinných druhoch, ako je *Berberis vulgaris*, *Berberis aristata*, *Mahonia aquifolium*, *Hydrastis canadensis*, *Xanthorhiza simplicissima*, *Phellodendron amurense*. Berberín ovplyvňuje metabolizmus glukózy zvýšením glykolýzy a zvýšením citlivosti na inzulín, a nedávna štúdia naznačila, že berberín je protizápalový aj antiadipogénny. Antiadipogénny účinok môže byť výsledkom zníženia regulácie transkripčných faktorov a adipogénnych enzýmov. Berberín sa používa aj pri liečbe hnačky, stomatitídy, úplavice a hepatitídy.

Uvádza sa, že polyfenoly v čučoriedkovej šťave majú pozitívny vplyv na lipidové profily a komplikácie diabetu.

Chemická štruktúra berberínu:



Mechanizmy účinku berberínu pri obezite

Diferenciácia adipocytov vyžaduje niekoľko transkripčných faktorov a kľúčovými regulátormi v tomto procese sú dva adipogénne faktory, proteín α viažuci CCAAT/enhancer (C/EBP α) a receptor γ aktivovaný peroxizómovým proliferátorom (PPAR γ). PPAR fungujú

ako lipidové senzory a regulujú metabolizmus lipidov a lipoproteínov, homeostázu glukózy, proliferáciu a diferenciáciu adipocytov. C/EBP α -deficientné bunky sú schopné diferenciácie adipocytov a sú tiež rezistentné na inzulín. Zistilo sa, že faktory GATA hrajú úlohu v adipogenéze. GATA-2 a GATA-3 sú exprimované v adipocytových prekursoroch a kontrolujú prechod preadipocytov na adipocyty. Berberín znižuje expresiu C/EBP α a PPAR γ a ukázalo sa, že inhibuje diferenciáciu buniek 3T3-L1 v preadipocytoch odvodených od myši a ľudských bielych preadipocytoch. Okrem toho berberín zvyšuje expresiu GATA-2 a GATA-3 a tie potláčajú diferenciáciu adipocytov. Tento mechanizmus prebieha priamo cez väzbu na promótor PPAR γ a potlačenie bazálnej aktivity PPAR γ . Tiež GATA-2 a GATA-3 tvoria proteínový komplex s C/EBP α , ktorý potláča transkripčnú aktivitu PPAR γ . Bolo publikované, že berberín znižuje hmotnosť, príjem potravy, pomer epididymálneho tuku k celkovej hmotnosti, ako aj pomer hmotnosti pečene k celkovej hmotnosti na myšom modeli. Okrem toho sa hladiny glukózy v krvi, TG a celkového cholesterolu znížili u obéznych myši kŕmených vysokým obsahom tuku, čo odhalilo, že berberín pôsobí ako potenciálna prírodná zlúčenina na liečbu obezity. Akumulácia TG v tukovom tkanive vedie k obezite, a preto zníženie množstva TG v adipocytoch môže byť cestou k zníženiu obezity. Jedna štúdia ukázala, že berberín zvýšil expresiu tukovej TG lipázy v adipocytoch 3T3-L1 a viedol k zníženiu akumulácie TG v adipocytoch. Berberín tiež znížil počet a veľkosť lipidových kvapiek v adipocytoch 3T3-L1.

Niekoľko štúdií ukázalo, že berberín reguluje metabolizmus TG, cholesterolu a glukózy prostredníctvom exprese AMP-aktivovanej proteínkinázy (AMPK), dôležitý regulátor lipolýzy v tukovom tkanive. Lipáza citlivá na hormóny a tuková TG lipáza sú fosforylované AMPK.

Účinky berberínu na inzulínovú rezistenciu a kontrolu glykémie

Ukázalo sa, že berberín reguluje metabolizmus glukózy a lipidov in vitro a in vivo. Zvyšuje sekréciu inzulínu, stimuluje glykolýzu, potláča adipogenézu inhibíciou funkcie PPAR γ a C/EBP α , aktiváciu dráhy AMPK a zvýšenie aktivity glykokinázy. Berberín stimuluje pankreatický receptor 40 spojený s G proteínom (GPR40), znižuje črevnú absorpciu glukózy inhibíciou aktivity α -glukozidázy a tiež zvyšuje expresiu glukózového transportéra-4 (GLUT-4) a stimuluje vychytávanie glukózy a upreguluje peptid podobný glukagónu. 1 (GLP-1) génov.

Sekretagogický účinok berberínu na inzulín

Berberín zvyšuje glukózou stimulovanú sekréciu inzulínu v závislosti od dávky, čím zvyšuje expresiu mRNA pečenej jadrového faktora 4-alfa (HNF-4 α) a aktivitu glykokinázy; to poskytuje inzulínotropný účinok odlišný od sulfonylmočovín.

Berberín a inzulínová rezistencia

V adipocytoch 3T3-L1 s inzulínovou rezistenciou by berberín mohol inhibovať fosforyláciu IKB kinázy beta (IKK β) Ser(181) a IRS-1 Ser(307) a mohol by progredovať transport glukózy indukovaný inzulínom a rebound inzulínovú rezistenciu v dôsledku voľných mastných kyselín. Zlepšuje tiež citlivosť na inzulín zvýšením regulácie exprese mRNA IRS-2 pri expresii PPAR- α/δ a znižuje expresiu PPAR- γ v pečeni diabetických potkanov a súvisí aj so supresiou diferenciácie adipocytov. Berberín tiež zvyšuje citlivosť na inzulín znížením hodnoty homeostatického modelu hodnotenia inzulínovej rezistencie až o 50 %.

Antihyperlipidemická aktivita berberínu

Berberín stabilizuje mRNA lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL)-R znížením väzby LDL-R mRNA 3' UTR heterogénneho jadrového ribonukleoproteínu I a regulačného proteínu zostrihu typu KH, ktoré sú kľúčovými modulátormi stability mRNA LDL-R v pečňových bunkách. Berberín tiež zvyšuje transkripčnú aktivitu promotora LDL-R cestou c-Jun N-terminálnej kinázy (JNK) a znižuje transkripciu génu PCSK9, ktorého produkt vyvoláva degradáciu LDL-R. Okrem toho berberín znižuje aktivity PPAR- γ , syntázy mastných kyselín, acetyl-CoA karboxylázy, acyl-CoA syntázy a lipoproteínovej lipázy. Berberín tiež znižuje lipidové profily zlepšením funkcie pečene a sekrécie žlčových kyselín a polyfenolová zlúčenina môže odôvodniť pozitívne účinky na lipidové profily.

Antihypertenzívne a endotelové ochranné účinky berberínu

Účinky berberínu na vazodilatáciu ciev sa ukázali na rôznych modeloch potkanov. Berberín ovplyvňuje endotel aj hladké svalstvo ciev. Vazorelaxačný účinok berberínu je závislý od endotelu pri nízkych koncentráciách ($<1 \times 10^6 M$), ale nezávislý od endotelu pri vyšších koncentráciách. Berberín pôsobí na centrálny nervový systém a znižuje krvný tlak. Čo sa týka možného mechanizmu berberínu na krvný tlak, predpokladá sa, že môže vyvolať produkciu oxidu dusnatého a tým aj vazodilatáciu. Berberín zvyšuje expresiu mRNA endotelovej syntázy oxidu dusnatého a potláča expresiu mRNA indukovateľnej syntázy oxidu dusnatého v žalúdočnom tkanive a inhibuje angiotenzín konvertujúci enzým.

Zdá sa, že berberínom indukovaná relaxácia nezávislá od endotelu nastáva aktiváciou tetrapentylamónium-4-aminopyridín- a Ba(2+)-senzitívnych K(+) kanálov, inhibíciou intracelulárneho uvoľňovania Ca(2+) zo zásob citlivých na kofeín alebo ako priamy relaxačný účinok.

Na modeloch potkanov sa ukázalo, že nefroprotektívny účinok berberínu znižuje hypertenziu. Berberín zachoval endotelové funkcie zachovaním reaktívnych a elastických vlastností ciev. V tejto súvislosti berberín potláča rast buniek vaskulárneho hladkého svalstva indukovaný rastovým faktorom odvodeným od krvných doštičiek (PDGF) aktiváciou AMPK/p53/p21 (Cip1) signalizácie a Ras/Rac1/Cyclin D/Cdks a inhibíciou migrácie stimulovanej PDGF prostredníctvom Rac1 a tiež inhibuje Cdc42, čo vedie k antiproliferatívnej a antimigračnej aktivite. Berberín potláča syntézu fibronektínu a kolagénu cestou p38 MAPK a zabraňuje migrácii a opätovnému rastu buniek hladkého svalstva prostredníctvom inaktívacie mitogénom aktivovanej proteínkinázy / kinázy regulovanej extracelulárnym signálom / génu 1 reakcie na skorý rast (signálna dráha MEK1,2/ERK/Egr1) a znížením Erg1, cFos, cyklínu-D a hladiny PDGF-A. Proliferácia a migrácia buniek hladkého svalstva ciev stimulovaná lyzofosfatidylcholínom je inhibovaná aktiváciou dráhy ERK1/2 (jedna z troch skupín MAPK).

Záver

Podľa tejto štúdie berberín ako hlavná antioxidantná zložka *B. vulgaris* potláča diferenciáciu adipocytov a znižuje obezitu. Tiež reguluje metabolizmus glukózy prostredníctvom znižovania inzulínovej rezistencie a zvyšovania sekrécie inzulínu. Berberín má tiež antihyperlipidemické a antihypertenzívne účinky a chráni endotel, čím znižuje rizikové faktory MetS. Záverom, *B. vulgaris* môže byť účinný pri liečbe obezity a MetS. V niektorých klinických štúdiách sa tiež používal berberín a v niektorých iných šťava z čučoriedok.

Perspektívne štúdie pracujú na izolácii alebo neosyntéze analógov berberínu s vyššou biologickou dostupnosťou. Vedec potom môže objasniť mechanizmus účinku berberínu na metabolizmus glukózy a lipidov. Možné pôsobenie berberínu je ako modulátor génu zapojeného do viacerých procesov alebo ako génový regulátor (napr. upstream stimulačné faktory). Každopádne, účinok berberínu na moduláciu PCSK9 je ďalším potenciálnym terapeutickým cieľom, pretože berberín posilňuje účinky dostupných antihyperlipidemík. Antihyperlipidemické a antidiabetické účinky berberínu sa študujú prostredníctvom zlepšenia poškodenia orgánov u ľudí (t.j. hodnotením ich účinku na mikroalbuminúriu alebo stuhnutosť tepien).

Zdroj: Safieh Firouzi, Mahsa Malekhamadi, Majid Ghayour-Mobarhan, Gordon Ferns & Hamid

*Reza Rahimi (2018) Barberry in the treatment of obesity and metabolic syndrome: possible mechanisms of action, Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity, **Berberine in the treatment of obesity and metabolic syndrome: possible mechanisms of action***

<https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.2147/DMSO.S181572?scroll=top&needAccess=true&role=tab>