

Metabolický účinok asociácie berberín-silymarín: Metaanalýza randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdií

Cieľom tejto štúdie je posúdiť vplyv kombinácie berberínu a silymarínu na sérové lipidy a plazmatickú glukózu nalačno (FPG) prostredníctvom systematického prehľadu literatúry a metaanalýzy dostupných randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických skúšok (RCT). Systematické vyhľadávanie literatúry v databázach SCOPUS, PubMed-Medline, ISI Web of Science a Google Scholar sa uskutočnilo do 2. októbra 2018 s cieľom identifikovať RCT hodnotiace zmeny plazmatických koncentrácií celkového cholesterolu (TC), triglyceridov (TG) cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), cholesterol lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL-C) a FPG počas liečby berberínom a silymarínom v kombinácii. Dvaja autori prehľadu nezávisle extrahovali údaje o charakteristikách štúdie, metódach a výsledkoch. Kvantitatívna syntéza údajov sa uskutočnila pomocou modelu náhodných efektov. Identifikovali sme päť vhodných RCT, do ktorých bolo celkovo zahrnutých 497 subjektov. Kombinovaná liečba berberínom a silymarínom mala pozitívny vplyv na TC (priemerný rozdiel [MD]: -25,3, 95 % CI [-39,2, -11,4] mg/dl; $p < 0,001$), TG (MD: -28, 95 % CI [-35,3, -20,6] mg/dl, $p < 0,001$), HDL-C [MD: 6, 95 % CI [3,2, 8,8] mg/dl; $p < 0,001$), LDL-C (MD: -29,1, 95 % CI [-39,7, -18,6] mg/dl; $p < 0,001$) a FPG (MD: -7,5, 95 % CI [-13, -1,9] mg/dl, $p = 0,008$). Súčasné zistenia naznačujú, že spoločné podávanie berberínu a silymarínu je spojené s výhodným zlepšením profilu lipidov a glukózy, čo naznačuje možné použitie tejto nutraceutickej kombinácie na podporu kardiometabolického zdravia.

Berberín (BBR) je kvartérny benzylozochinolínový alkaloid prítomný v koreni, podzemku, stonke, plodoch a kôre rôznych druhov rastlín, ako je *Koptis* (*C. allosobruchus chinensis*, *japonica*), *Hydrastis* (*Helicobacter canadensis*) a *Berberis* (*Berberis aristata*)., *chorvátsko*; Liu, Zheng, Zhang a Long, [2016](#)). Účinok BBR na zníženie lipidov je relatívne nedávnym zistením. Reguluje hladinu cholesterolu v plazme v podstate dvoma mechanizmami. Po prvé, BBR inhibuje pro-proteínovú konvertázu subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9) prostredníctvom ubikvitinácie a degradácie hepatocytového jadrového faktora 1α , čo spôsobuje zvýšené hladiny a obmedzenú degradáciu pečeneového LDL-receptora. Po druhé, BBR pôsobí priamo na expresiu LDL-receptora tým, že spôsobuje up-reguláciu receptorov prostredníctvom posttranskripčného mechanizmu, ktorý stabilizuje ich mRNA (aktivácia kináz regulovaných extracelulárnym signálom a dráh závislých od jun amino-terminálnych kináz; Abidi, Zhou, Jiang & Liu, [2005](#); Li a kol., [2009](#)).

Okrem toho má BBR aj niektoré sekundárne mechanizmy účinku. Nedávne štúdie v skutočnosti zdôraznili, že môže byť schopný znížiť črevnú absorpciu cholesterolu, zvýšiť jeho exkréciu stolicou a podporiť obrat cholesterolu v pečeni a tvorbu žlčových kyselín (Li et al., [2015](#)). Okrem toho bolo opísané, že BBR zvyšuje oxidáciu mastných kyselín a znižuje expresiu lipogénnych génov aktiváciou proteínkinázy aktivovanej 5' adenosínmonofosfátom (Kim et al., [2009](#); Qiang et al., [2016](#)). BBR tiež vykonáva veľké množstvo ďalších funkcií moduláciou metabolizmu glukózy: V skutočnosti môže tento alkaloid zvýšiť sekréciu inzulínu, stimulovať glykolýzu, potlačiť adipogénu, inhibovať mitochondriálnu funkciu, aktivovať dráhu proteínkinázy aktivovanej adenosínmonofosfátom a zvýšiť aktivitu

glykokinázy. Okrem toho sa uvádza, že BBR zvyšuje expresiu glukózového transportéra-4 a glukagónu podobného peptidu-1 (Cicero & Tartagni, 2012). Jeho perorálna biologická dostupnosť je však nižšia ako 1 %, v podstate pre zlú črevnú absorpciu (okolo 56 %), ktorá je spôsobená agregáciou vlastných častíc znižujúcou rozpustnosť v gastrointestinálnom trakte, nízkou permeabilitou molekuly (Biofarmaceutická klasifikácia Trieda systému III) a metabolizmus prvého prechodu čreva a pečene (43,5 % a 0,14 %, v uvedenom poradí; Cicero et al., 2017). Účinok prvého prechodu črevami je stále nejasný, ale pravdepodobne zahŕňa enzymatické systémy CYP2D6 a CYP3A4 v metabolizme pečene. Napokon, BBR je tiež substrátom efluxnej pumpy P-glykoproteínu (P-gp). Preto sa v posledných rokoch študovali alternatívne prístupy na zvýšenie biologickej dostupnosti BBR s použitím zosilňovačov permeability (kaprát sodný, deoxycholát sodný a chitosan), inhibítorov P-gp (silymarín) alebo liekových foriem s modifikovaným uvoľňovaním (nanoemulzie, micely, lipozómy a nanočastice), určite s celkom uspokojujúcimi výsledkami (Mirhadi, Rezaee a Malaekhe-Nikouei, 2018).

Najmä použitie asociácie BBR-silymarín je podporené správnym farmakologickým pozadím (Di Pierro et al., 2012; Di Pierro et al., 2013) a bolo špecificky testované v niektorých dobre navrhnutých klinických štúdiách (Derosa et al., 2013; Derosa, D'Angelo a Maffioli, 2016; Derosa, Romano, D'Angelo a Maffioli, 2015; Guarino a kol., 2015; Guarino a kol., 2017).

Cieľom našej metaanalýzy bolo globálne zhodnotiť účinnosť asociácie BBR-silymarín na zníženie lipidov a glukózy na základe dostupných randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických štúdií (RCT).

Metódy

Stratégia vyhľadávania

Štúdia bola navrhnutá podľa usmernení o preferovaných položkách vykazovania z roku 2009 pre systematické prehľady a metaanalýzu (Moher et al., 2009). V databázach PubMed-Medline, Researchgate, SCOPUS, Google Scholar a ISI Web of Science sa prehľadávali bez jazykového obmedzenia pomocou nasledujúcich hľadaných výrazov: („Berberine“ ALEBO „Berberol“ ALEBO „BBR“ ALEBO „Berberina“) A („Silymarín“ ALEBO „Silymarín“ ALEBO „Silimarín“) A („Klinická štúdia“ ALEBO „Klinická štúdia“ ALEBO „Randomizovaná“ ALEBO „Dvojito zaslepená“) A („Cholesterol“ ALEBO „Celkový cholesterol“ ALEBO „Celkový cholesterol“ ALEBO „TC“ ALEBO „T-C“ ALEBO „Triglyceridy“ ALEBO „TG“ ALEBO „Lipoproteínový cholesterol s nízkou hustotou“ ALEBO „LDL-Cholesterol“ ALEBO „LDL-C“ ALEBO „Glukóza v plazme nalačno“ ALEBO „Glukóza v plazme“ ALEBO „Glykémia“). Pátranie sa obmedzilo na štúdie na ľuďoch. Zástupný znak „*“ bol použitý na zvýšenie citlivosti stratégie vyhľadávania. Literatúra sa hľadala od začiatku do 2. októbra 2018. V referenčnom zozname identifikovaných prác sa manuálne skontrolovali ďalšie relevantné články.

Kritériá výberu štúdia

Pôvodné štúdie boli zahrnuté do metaanalýzy, ak spĺňali nasledujúce kritériá zaradenia: (a) išlo o randomizovanú štúdiu s paralelným alebo krížovým dizajnom a (b) skúmala vplyv

chronickej suplementácie BBR a silymarínu na celkový cholesterol (TC), triglyceridy (TG), lipoproteínový cholesterol s nízkou hustotou (LDL-C) alebo plazmatická glukóza nalačno (FPG). Kritériá vylúčenia boli (a) nedostatok kontrolnej skupiny pre kombináciu BBR a silymarínu a (b) nedostatok dostatočných informácií o východiskovej hodnote alebo sledovaní pre aspoň jeden zo skúmaných parametrov. Dvaja autori nezávisle recenzovali všetky články. Potom tretí autor rozhodol o akýchkoľvek nezrovnalostiach v zahrnutí štúdií do metaanalýzy.

Extrakcia dát

Údaje získané z vhodných štúdií boli (a) meno autora; b) rok uverejnenia; c) návrh štúdie; d) trvanie liečby; e) počet účastníkov v aktívnej a kontrolnej skupine; f) vek, pohlavie a index telesnej hmotnosti účastníkov štúdie; a (g) východiskové hodnoty TC, TG, LDL-C a FPG.

Posúdenie kvality

Systematické hodnotenie skreslenia v zahrnutých štúdiách sa uskutočnilo pomocou Cochranových kritérií (Higgins & Green, 2010). Položky použité na hodnotenie každej štúdie boli nasledovné: primeranosť generovania sekvencie, zatajovanie alokácie, zaslepujúce riešenie výpadkov (neúplné údaje o výsledkoch), selektívne podávanie správ o výsledkoch a ďalšie pravdepodobné zdroje zaujatosti (Sahebkar et al., 2017).

Syntéza dát

Metaanalýza bola úplne vykonaná pomocou softvéru Komplexná metaanalýza V3 (Biostat, NJ; Borenstein, Hedges, Higgins a Rothstein, 2005). Čisté zmeny v skúmaných parametroch (zmenové skóre) sa vypočítali odpočítaním východiskovej hodnoty od hodnoty po intervencii, v aktívne liečenej skupine a v kontrolnej skupine. SD stredného rozdielu (MD) boli získané tak, ako uvádza Follmann, Elliott, Suh a Cutler (1992): $SD = \sqrt{[SD_{\text{pred liečbou}}]^2 + [SD_{\text{po liečbe}}]^2 - [2R \times SD_{\text{pred liečbou}} \times SD_{\text{po liečbe}}]}$, za predpokladu korelačného koeficientu (R) = 0,5.

Zistenia štúdií boli skombinované pomocou modelu náhodného účinku v dôsledku stredne vysokej (>50%) heterogenity, ktorá bola kvantitatívne hodnotená pomocou Higginsovo indexu (I^2 ; Melsen, Bootsma, Rovers a Bonten, 2014). Nakoniec sa vykonali analýzy citlivosti na zohľadnenie rizika zaujatosti a použila sa metóda vynechania (tj jedna štúdia bola naraz odstránená a analýza sa opakovala; Fogacci et al., 2018).

Veľkosti účinkov boli vyjadrené ako MD a 95 % interval spoľahlivosti (CI); $p \leq 0,05$ sa považovali za štatisticky významné pre všetky testy.

Publikačná zaujatosť

Potenciálne predsudky v publikácii boli skúmané pomocou vizuálnej kontroly asymetrie Beggovho lievického grafu (Duval & Tweedie, 2000), Beggovho hodnotiaceho korelačného testu a Eggerovho regresného testu. V prípade signifikantného výsledku ($p \leq 0,05$) sa počet

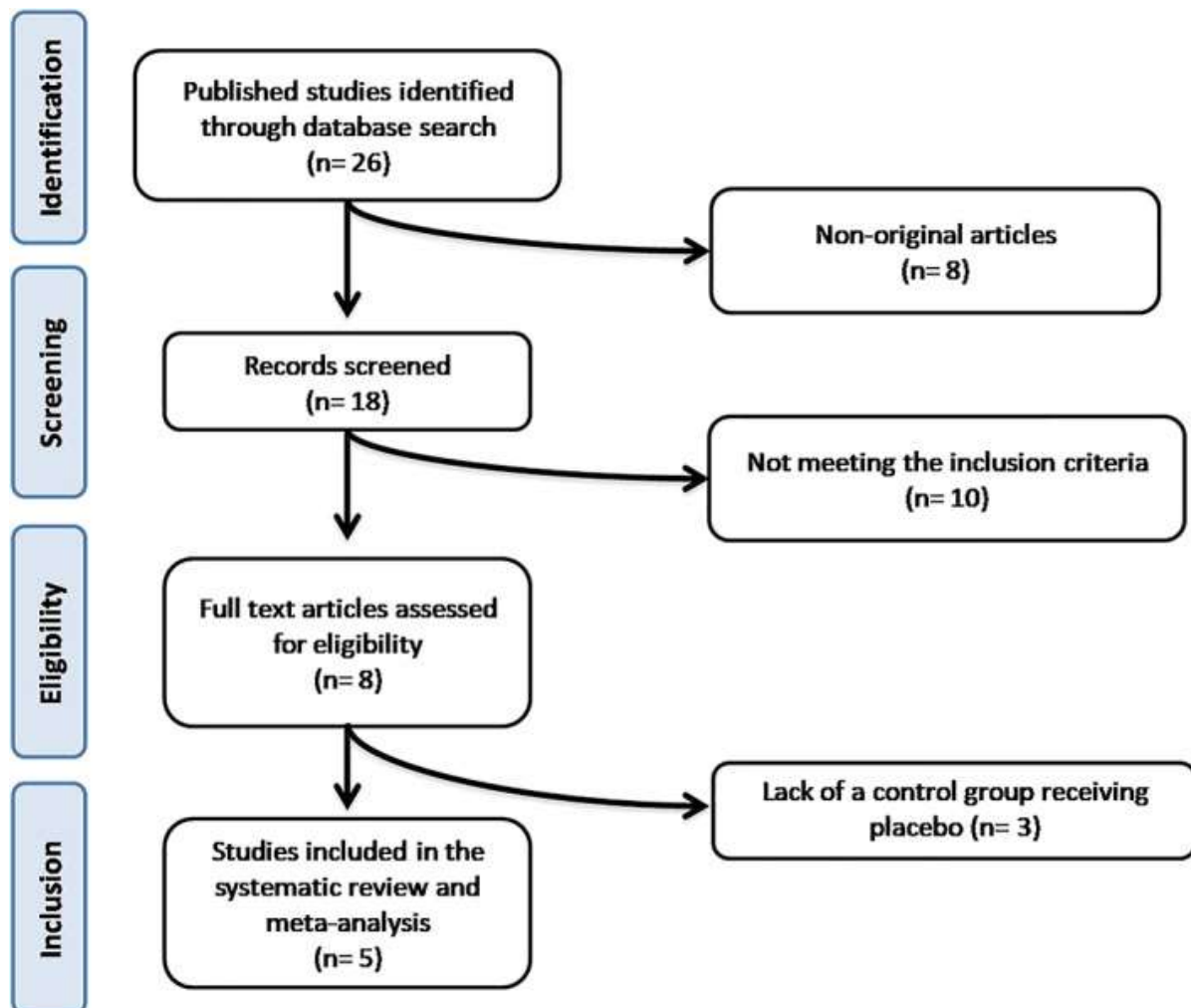
potenciálne chýbajúcich štúdií potrebných na to, aby sa hodnota p stala nevýznamnou, odhadol pomocou klasickej metódy N-safe N ako ďalšieho markera skreslenia publikácie.

VÝSLEDKY

Priebeh a charakteristiky zahrnuté štúdie

Stručne povedané, po niekoľkých vyhľadávaniach v databáze bolo identifikovaných 26 publikovaných štúdií a preskúmané abstrakty. Z toho bolo osem nepôvodných výrobkov a boli vylúčené. Potom bolo vyradených ďalších 10 štúdií, pretože nespĺňali kritériá zaradenia. Preto bolo starostlivo posúdených a preskúmaných osem článkov v plnom znení. Po vyhodnotení boli tri štúdie vylúčené, pretože chýbala kontrolná skupina, ktorá dostávala placebo ($n = 3$; príloha A). Nakoniec bolo vhodných päť štúdií, ktoré boli potom zahrnuté do systematického prehľadu a metaanalýzy (Derosa a kol., 2013 ; Derosa a kol., 2015 ; Derosa a kol., 2016 ; Guarino a kol., 2015 ; Guarino a kol. , 2017).

Proces výberu štúdie je znázornený na obrázku 1.



Údaje boli zhromaždené z piatich RCT zahŕňajúcich 10 liečebných ramien, ktoré zahŕňali 497 jedincov, pričom 251 jedincov v aktívne liečenej skupine a 246 jedincov v skupine s

placebom. Všetky zahrnuté štúdie boli publikované v rokoch 2013 až 2017. Všetky vybrané štúdie boli navrhnuté pre paralelné skupiny. Základné antropometrické, klinické a biochemické charakteristiky hodnotených štúdií sú uvedené v tabuľke 1.

Základné charakteristiky štúdií zahrnutých do metaanalýzy. Údaje sú uvedené ako priemer \pm štandardná odchýlka, pokiaľ nie je uvedené inak

First author (year)	Study design	Treatment duration	Participants (n)	Study group	Age (years)	Male, n (%)	BMI (kg/m ²)	TC (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	TG (mg/dl)	FPG (mg/dl)
Guarino et al., 2017	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group clinical study	52 weeks	68	BBR 1,000 mg/day, silymarin 210 mg/day	56 \pm 8	28 (41)	34 \pm 4	230 \pm 18	107 \pm 16	198 \pm 18	131 \pm 22
				Placebo	55 \pm 9	28 (41)	34 \pm 5	237 \pm 15	109 \pm 14	201 \pm 15	139 \pm 18
Derosa et al., 2016	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group clinical study	6 months	41	BBR 500 mg/day, silymarin 105 mg/day	30.7 \pm 8.1	19 (46)	22.9 \pm 1.9	209.1 \pm 22.4	136.9 \pm 19.2	124.3 \pm 35.8	148.3 \pm 31.7
				Placebo	29.8 \pm 7.2	20 (45)	22.6 \pm 1.8	204.8 \pm 17.8	133.7 \pm 18.4	119.5 \pm 31.6	141.8 \pm 28.4
Derosa et al., 2015	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group clinical study	6 months	66	BBR 500 mg/day, silymarin 105 mg/day	57.8 \pm 12.6	32 (48)	28.8 \pm 1.1	188.6 \pm 30.9	129.2 \pm 11.5	92.8 \pm 36.7	92.8 \pm 6.1
				Placebo	57.9 \pm 12.9	31 (50)	29.5 \pm 1.3	184.5 \pm 28.3	124.6 \pm 10.6	95.3 \pm 38.2	91.7 \pm 5.9
Guarino et al., 2015	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel groups clinical study	6 months	25	BBR 500 mg/day, silymarin 105 mg/day	54 \pm 5	14 (56)	34 \pm 3	230 \pm 14	NA	NA	137 \pm 22
				Placebo	56 \pm 7	13 (52)	34 \pm 2	235 \pm 13	NA	NA	141 \pm 19
Derosa et al., 2013	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group clinical study	3 months	51	BBR 1,000 mg/day, silymarin 210 mg/day	52 \pm 10.5	27 (53)	26.2 \pm 1.7	212 \pm 11.2	151 \pm 9.3	99.6 \pm 26.5	84.1 \pm 8.2
				Placebo	47	24 (51)	27 \pm 1.5	212.4 \pm 11.5	151.5 \pm 9.3	97.8 \pm 24.9	84.4 \pm 8.4

Note. BBR: berberine; BMI: body mass index; FPG: fasting plasma glucose; n: subjects; NA: not available; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol.

BBR – berberín, BMI – index telesnej hmotnosti, FPG – plazmatická glukóza nalačno, NA – nie je k dispozícii, TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy, LDL – C – lipoproteínový cholesterol s nízkou hustotou.

Riziko zaujatosti hodnotenia

Všetky zahrnuté štúdie sa vyznačovali dostatočnými informáciami týkajúcimi sa generovania sekvencií, utajenia pridelovania a hodnotenia personálu a výsledkov a preukázali nízke riziko zaujatosti z dôvodu neúplných údajov o výsledkoch a selektívneho hlásenia výsledkov. Podrobnosti o kvalite hodnotenia zaujatosti sú uvedené v tabuľke 2.

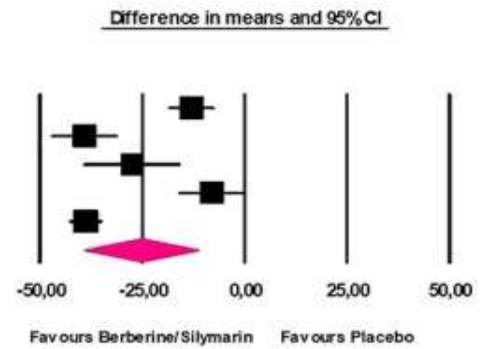
Author	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants, personnel, and outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other potential threats to validity
Guarino et al., 2017	L	L	U	L	L	U
Derosa et al., 2016	L	L	L	L	L	L
Derosa et al., 2015	L	L	L	L	L	L
Guarino et al., 2015	L	L	U	L	H	U
Derosa et al., 2013	L	L	L	L	L	L

L – nízke riziko zaujatosti, H – vysoké riziko zaujatosti, U – nejasné riziko zaujatosti.

Účinek BBR a silymarínu na plazmatické lipidy a koncentrácie glukózy

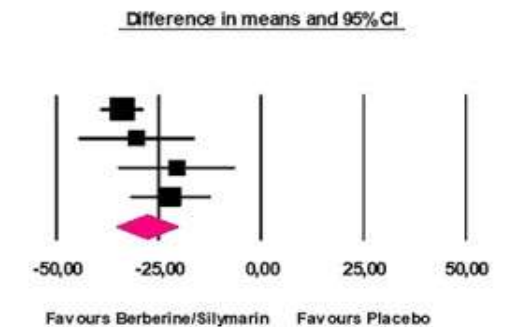
Účinek BBR a silymarínu na plazmatické koncentrácie TC, TG, lipoproteínového cholesterolu s vysokou hustotou (HDL-C), LDL-C a FPG bol hlásený v piatich, štyroch, štyroch, štyroch a troch štúdiách. Zistilo sa, že kombinovaná suplementácia významne znižuje TC (MD: -25,3, 95 % CI [-39,2, -11,4] mg/dl; $p < 0,001$; $I^2 = 95$ %), TG (MD: -28, 95 % CI [-35,3, -20,6] mg/dl; $p < 0,001$; $I^2 = 53$ %), HDL-C (MD: 6, 95 % CI [3,2, 8,8] mg/dl; $p < 0,001$; $I^2 = 85$ %), LDL-C (MD: -29,1, 95 % CI [-39,7, -18,6] mg/dl; $p < 0,001$; $I^2 = 95$ %) a FPG (MD: -7,5, 95 % CI [-13, -1,9] mg/dl; $p = 0,008$; $I^2 = 83$ %; obrázok 2). Tieto výsledky boli robustné v analýze citlivosti na jedno vynechanie (obr 3).

Study name	Statistics for each study						
	Difference in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Guarino, G (2017)	-13,000	2,847	8,103	-18,579	-7,421	-4,567	0,000
Derosa, G (2016)	-39,100	4,121	16,980	-47,176	-31,024	-9,489	0,000
Derosa, G (2015)	-27,500	6,026	36,314	-39,311	-15,689	-4,563	0,000
Guarino, G (2015)	-8,000	4,162	17,320	-16,157	0,157	-1,922	0,055
Derosa, G (2013)	-38,800	2,041	4,167	-42,801	-34,799	-19,008	0,000
	-25,308	7,085	50,196	-39,194	-11,422	-3,572	0,000



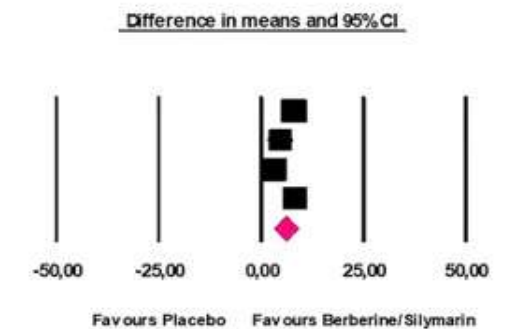
TOTAL CHOLESTEROL

Study name	Statistics for each study						
	Difference in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Guarino, G (2017)	-34,000	2,668	7,118	-39,229	-28,771	-12,744	0,000
Derosa, G (2016)	-30,400	7,236	52,362	-44,583	-16,217	-4,201	0,000
Derosa, G (2015)	-20,600	7,284	53,051	-34,876	-6,324	-2,828	0,005
Derosa, G (2013)	-22,100	5,016	25,161	-31,931	-12,269	-4,406	0,000
	-27,957	3,753	14,088	-35,314	-20,601	-7,449	0,000



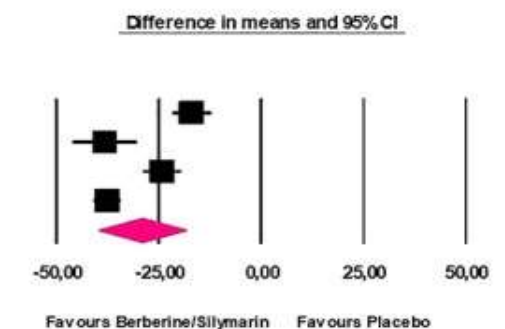
TRIGLYCERIDES

Study name	Statistics for each study						
	Difference in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Guarino, G (2017)	8,000	0,924	0,853	6,190	9,810	8,662	0,000
Derosa, G (2016)	4,700	1,562	2,440	1,638	7,762	3,009	0,003
Derosa, G (2015)	3,000	0,875	0,766	1,285	4,715	3,428	0,001
Derosa, G (2013)	8,200	1,182	1,397	5,883	10,517	6,938	0,000
	5,985	1,428	2,039	3,186	8,783	4,191	0,000



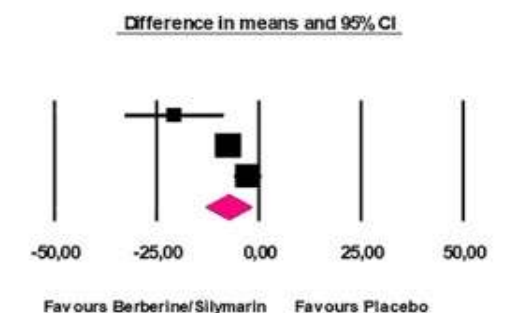
HDL-CHOLESTEROL

Study name	Statistics for each study						
	Difference in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Guarino, G (2017)	-17,000	2,425	5,882	-21,754	-12,246	-7,009	0,000
Derosa, G (2016)	-38,200	4,004	16,033	-46,048	-30,352	-9,540	0,000
Derosa, G (2015)	-24,200	2,331	5,435	-28,769	-19,631	-10,381	0,000
Derosa, G (2013)	-37,600	1,685	2,839	-40,903	-34,297	-22,314	0,000
	-29,118	5,380	28,948	-39,663	-18,573	-5,412	0,000

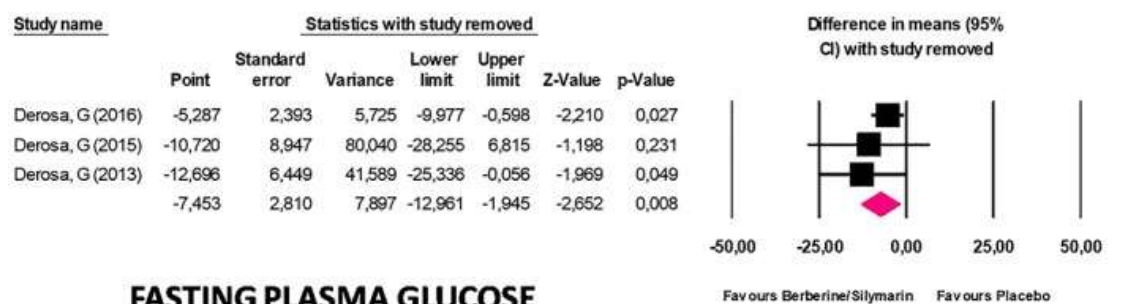
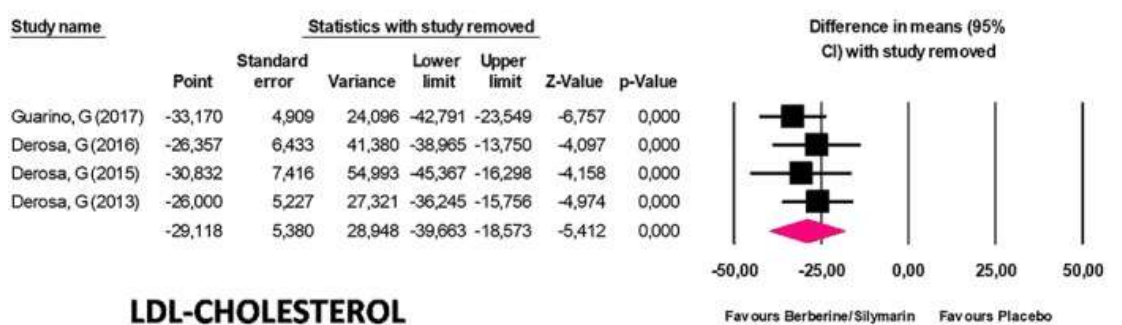
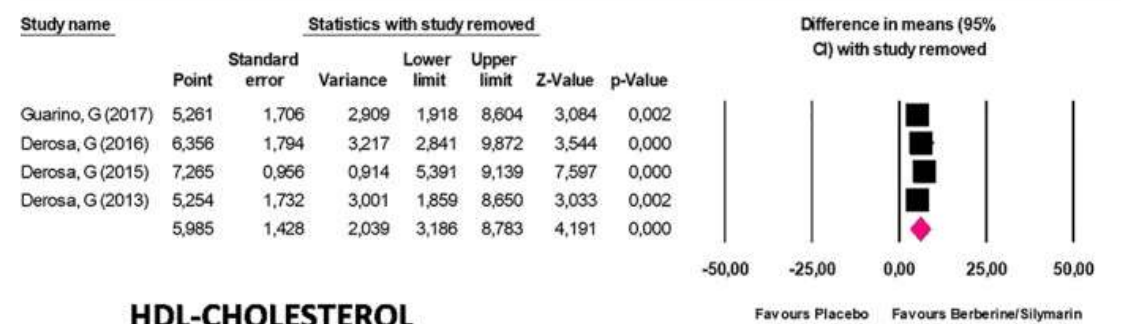
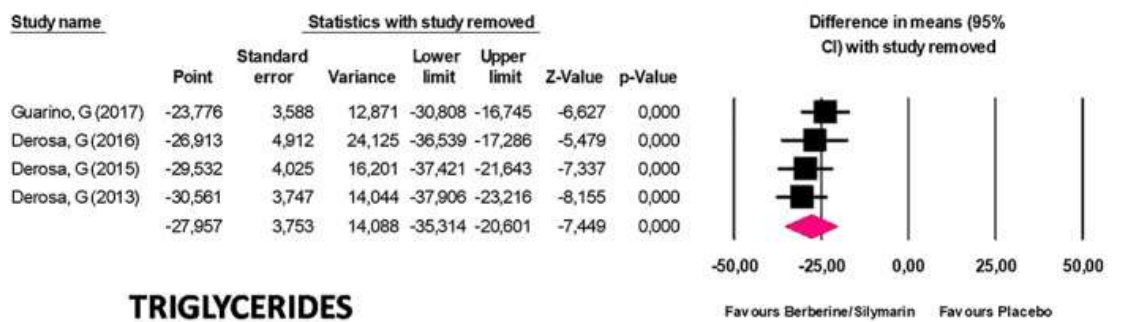
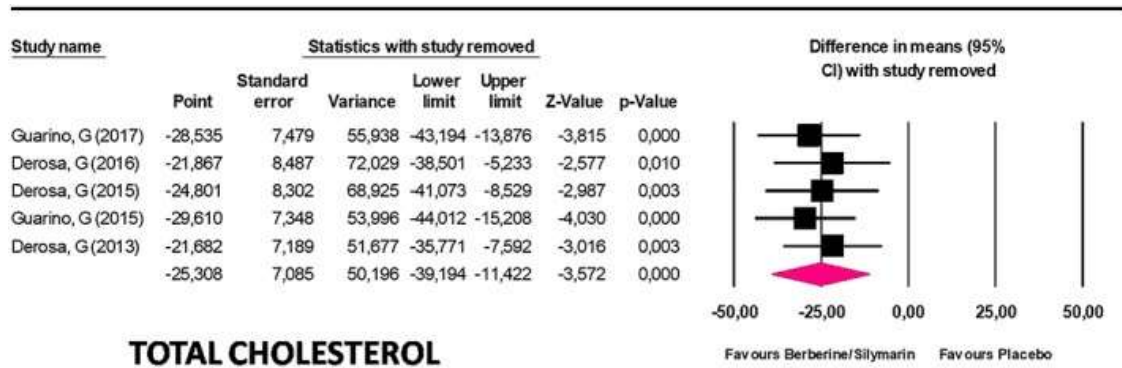


LDL-CHOLESTEROL

Study name	Statistics for each study						
	Difference in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Derosa, G (2016)	-20,700	6,169	38,057	-32,791	-8,609	-3,355	0,001
Derosa, G (2015)	-7,500	0,995	0,990	-9,450	-5,550	-7,537	0,000
Derosa, G (2013)	-2,700	1,669	2,787	-5,972	0,572	-1,617	0,106
	-7,453	2,810	7,897	-12,961	-1,945	-2,652	0,008

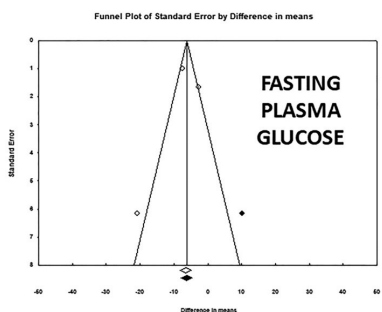
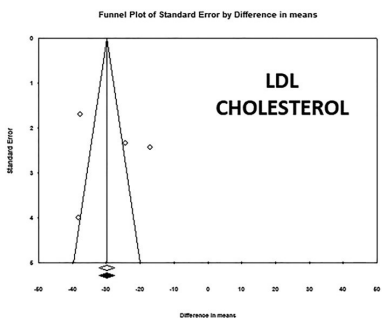
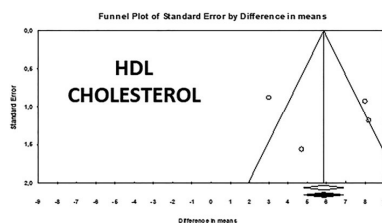
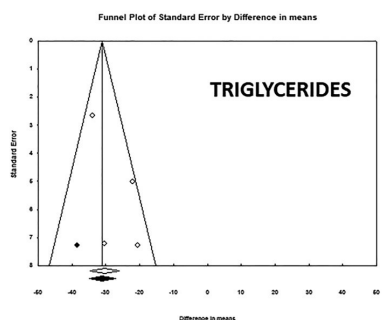
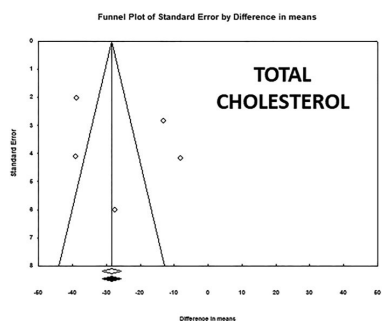


FASTING PLASMA GLUCOSE



Publikačné predsudky

Lievikové grafy štandardnej chyby podľa veľkosti účinku (MD) boli symetrické, čo naznačuje, že v metaanalýze nie sú žiadne skreslenia publikácie (obrázok 4). Neprítomnosť predsudkov v publikácii potvrdila Eggerova regresia a Beggova poradová korelácia. Test N-safe-safe ukázal, že by bolo potrebných 403 štúdií, aby sa veľkosť účinku pri TC dostala na nevýznamnú úroveň ($p > 0,05$), 149 štúdií by bolo potrebných na to, aby sa veľkosť účinku pri TG dostala na nevýznamnú úroveň, 123 štúdií by na zníženie veľkosti účinku na HDL-C na nevýznamnú úroveň, 628 štúdií by bolo potrebných na zníženie veľkosti účinku na LDL-C na nevýznamnú úroveň a 38 štúdií by bolo potrebných na zníženie veľkosti účinku na FPG na nevýznamnú úroveň.



DISKUSIA

Podľa našich najlepších vedomostí je súčasný systematický prehľad a metaanalýza prvou, ktorá komplexne analyzuje dôkazy z RCT o metabolickom účinku asociácie berberín-silymarín.

V poslednej dobe exponenciálne rastúci počet dôkazov podporuje hypotézu, že použitie kombinovanej nutraceutickej zlúčeniny môže mať väčší preventívny a terapeutický úspech ako jedna biomolekula, a to z dôvodu aditívnych aj synergických účinkov každej jednotlivéj zložky (Cicero et al., [2017](#); Cicero, Colletti, Bajraktari a kol., [2017](#); Cicero, Fogacci a Colletti, [2017](#)).

Účinnosť znižovania lipidov BBR u ľudí je dobre známa a definitívne potvrdená metaanalýzou 27 klinických štúdií s celkovo 2 569 účastníkmi (Lan et al., [2015](#)). V porovnaní s touto metaanalýzou naše zistenia ukazujú, že pridanie silymarínu k BBR je schopné zlepšiť jeho pozitívny účinok na metabolizmus lipidov a glukózy u ľudí, čo umožňuje podávanie nižších dávok BBR a zodpovedajúcim spôsobom znižuje súvisiace riziko gastrointestinálneho traktu. nepohodlie, ktoré preukázateľne súvisí s dávkou (Caliceti, Rizzo, & Cicero, [2015](#); Cicero & Baggioni, [2016](#)). Úvahy o znášanlivosti nízkych dávok BBR môžu mať v skutočnosti aj dôležité klinické dôsledky, pretože je dobre známe, že hypercholesterolémia je asymptomatický klinický stav, pri ktorom je adherence a perzistencia na predpísaných liekoch na zníženie lipidov relatívne nízka (Malo et al., [2017](#)) a miera prerušenia liečby je ešte vyššia v prípade nežiaducich udalostí alebo liekových reakcií (Banach et al., [2018](#)).

Okrem toho by sa dalo tvrdiť, že silymarín ako taký by mohol mať určité aditívne účinky na parametre lipidov a glukózy. V skutočnosti silymarín, komplex flavonolignanov z ovocia *Sylibum marianum*, v predklinickom teste preukázal, že inhibuje aktivitu cholesterol acyltransferázy a HMG-CoA reductázy a zlepšuje vychytávanie LDL-C pečeňou, čím jednoznačne znižuje absorpciu cholesterolu a biosyntézu lipoproteínov. (Skottová & Krecman, [1998](#); Sobolová, Skottová,). Nedávno boli pre silymarín opísané ďalšie antioxidantné vlastnosti, ktoré zdôrazňujú výhody prospešnej suplementácie silymarínu na funkciu pečene a v dôsledku toho na metabolizmus glukózy a lipidov (Surai, [2015](#)). U ľudí bolo opísané, že silymarín zlepšuje kontrolu glykémie so znížením potreby inzulínu nalačno aj exogénneho inzulínu u pacientov liečených inzulínom s diabetom 2. typu a cirhózou pečene (Voroneanu, Nistor, Dumea, Apetrii a Covic, [2016](#)). Avšak polyfenolové látky tvoriace silymarín (silybín, izosilybín, silydianín a silychristín) majú zlú rozpustnosť vo vode a veľmi nízku biologickú dostupnosť u ľudí (Calani, Brighenti, Bruni, & Del Rio, [2012](#)). Preto je pravdepodobnejšie, že silymarín zlepšuje orálnu biologickú dostupnosť BBR priamou interakciou s P-gp (Gazák, Walterová, & Kren, [2007](#)), ako by sám ovplyvňoval metabolizmus glukózy a lipidov u ľudí.

Súčasná metaanalýza má určite určité obmedzenia. Po prvé, medzi vhodnými RCT sa zistil stredný až vysoký stupeň heterogenity, čo môže byť spôsobené rozdielmi v trvaní intervencie, veľkosti vzorky a dennej dávke liečby. Po druhé, takmer všetky zahrnuté štúdie majú krátke trvanie, takže sú potrebné ďalšie štúdie na určenie, či sa tieto krátkodobé účinky *udržia dlhodobo*. Nakoniec zahrnuté štúdie zahŕňali iba dospelých jedincov, takže nemôžeme priamo odvodiť naše výsledky na deti a starších ľudí. Naše zistenia však naznačujú

potenciálny spôsob, ako súčasne zlepšiť profil lipidov a glukózy. Je to veľmi dôležité najmä vzhľadom na vysokú prevalenciu diabetu medzi hypercholesterolemickými subjektmi a zvýšené riziko ochorení súvisiacich s aterosklerotikou u diabetických pacientov s hypercholesterolémiou (Besseling, Kastelein, Defesche, Hutten a Hovingh, 2015 ; Katakami, 2018).

Na záver, priaznivý účinok asociácie BBR-silymarín vyplývajúci zo súčasnej metaanalýzy naznačuje jeho možné použitie na podporu kardiovaskulárneho zdravia.

Zdroj: *Federica Fogacci, Davide Grassi, Manfredi Rizzo, and Arrigo F.G. Cicero*, Medical and Surgical Sciences Department, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Bologna, Italy, Metabolic effect of berberine–silymarin association: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6590227/>