

Metformina y berberina, dos medicamentos versátiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas comunes.

Resumen

La metformina se ha utilizado como medicamento para reducir la glucosa durante varios siglos y ahora es un medicamento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Desde el descubrimiento de que activa la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) y reduce el riesgo de cáncer, la metformina ha atraído grandes atenciones. Otra droga, berberina, extraída de *berberis vulgaris* L., era una medicina herbal antigua en el tratamiento de la diarrea. Los estudios experimentales y clínicos en curso han iluminado un gran potencial de berberina en la regulación de la homeostasis de glucosa y lípidos, el crecimiento del cáncer y la inflamación. Además, el efecto hipolipemiante de la berberina es comparable a los fármacos lipídicos convencionales pero con baja toxicidad. Por lo tanto, es el momento adecuado para transformar los efectos beneficiosos de la berberina en práctica terapéutica. La metformina y la berberina comparten muchas características en las acciones a pesar de la diferente estructura y ambas podrían ser excelentes medicamentos para tratar la DM2, la obesidad, las enfermedades cardíacas, los tumores y la inflamación. Dado que estos trastornos a menudo están conectados y comprenden factores patógenos comunes que podrían ser el objetivo de los dos medicamentos, comprender sus acciones puede darnos una justificación para la expansión de sus usos clínicos.

Palabras clave: metformina, berberina, enfermedades metabólicas, tumor.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la metformina se remonta al siglo XVII. *Galega officinalis* L., también conocida como la lila francesa, se utilizó como remedio herbal para aliviar la intensa micción causada por la diabetes mellitus en la época medieval [1]. Las guanidas son ricos en lila francés y son compuestos esenciales en la reducción de la glucosa en sangre, lo que llevó al desarrollo de tres biguanidas: metformina, phenformin, y buformina (Figura (Figura 1)). Entre ellos, se encontró que la metformina es el fármaco más útil debido a su baja toxicidad. Fue sintetizado por primera vez en 1922, pero no aprobado para el tratamiento de la diabetes en Europa hasta la década de 1950 y por la FDA en Estados Unidos en 1994 [2] La fenformina y la buformina fueron abandonadas en la década de 1970 por efectos secundarios intolerables como la alta frecuencia de acidosis láctica y el aumento de la mortalidad.

El Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) ha revelado que la metformina es el único agente anti-hiperglucémico oral que reduce las complicaciones macrovasculares en pacientes con DM2 [3]. Otras investigaciones clínicas y prácticas lo han recomendado como un fármaco de primera línea para la DM2. Además, se ha ampliado al tratamiento de otras enfermedades como la obesidad y los tumores.

La berberina se utiliza en la medicina china y ayurvédica desde alrededor de 3000 aC (Figura 1). El agracejo vegetal (*berberis vulgaris*) era una medicina herbal para el tratamiento de la diarrea [4] y la disentería [5]. Luego se extrajeron sus componentes, entre los cuales la berberina era el alcaloide más activo [6]. La berberina pertenece a la clase estructural de las protoberberinas y también está presente en las cortezas de otras especies de plantas, incluidas *Hydrastis Canadensis* L., *Coptis chinensis* Franch, *Arcangelisia flava* (L.) Meer., *B. aquifolium* Pursh. y *B. aristata* DC [7], aunque la pureza de extracción de berberina varía entre las plantas. Hasta la fecha, la berberina se ha utilizado como medicamento sin receta en clínicas para la diarrea, la disentería, la estomatitis [8] y la hepatitis [9].

Se han llevado a cabo numerosas investigaciones para desentrañar sus otros efectos farmacológicos y terapéuticos, especialmente en DM2, metabolismo lipídico y tumor.

Hoy en día, la diabetes se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más comunes debido a una mayor prevalencia, morbilidad y mortalidad causada por sus complicaciones [10]. Se han realizado enormes esfuerzos para identificar agentes efectivos con baja toxicidad. Aunque muchos estudios han demostrado que la berberina ejerce acciones hipoglucémicas de manera similar a la metformina, no se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de la diabetes. Además, los potenciales de ambos fármacos en la obesidad y el manejo del tumor han atraído muchos intereses de investigación. Por lo tanto, en esta revisión, resumiremos los avances recientes en los estudios sobre los mecanismos de sus acciones y compararemos sus utilidades en el tratamiento de varias enfermedades comunes e interconectadas, como diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y tumores, así como la inflamación.

ACCIÓN ANTIDIABÉTICA

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico crónico y progresivo. Hay dos categorías, diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de las cuales la DM2 comprende casi el 90% de los casos [11]. Si bien la DM1 es una enfermedad autoinmune de inicio temprano que conduce a la destrucción de las células β , la DM2 exhibe resistencia a la insulina en el hígado, los músculos y el tejido adiposo en las primeras etapas, y eventualmente falla de las células β en las últimas etapas, que se caracteriza como diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) [12]. La progresión de la DM2 comienza con la resistencia a la insulina atribuible a factores genéticos y ambientales [13]. Los defectos en la acción de la insulina al principio pueden compensarse con un aumento de la secreción de insulina, lo que resulta en hiperinsulinemia, para mantener la homeostasis de la glucosa en sangre. Hasta que la función secretora de las células β no pueda compensar la disminución de la sensibilidad a la insulina, se desarrolla la DM2 manifiesta. En el hígado, la resistencia a la insulina se manifiesta por la producción excesiva de glucosa (gluconeogénesis) en el estado de ayuno y la absorción de glucosa alterada después de la comida, independientemente de la presencia de insulina, mientras que en el músculo, la resistencia a la insulina muestra una disminución de la absorción de glucosa, todo lo cual conduce a hiperglucemia posprandial [12 , 14 - 16].

Las células hepáticas, musculares y β fueron referidas inicialmente como el triunvirato de la DM2 y son los objetivos de las terapias convencionales [12]. Estudios posteriores han proporcionado evidencia de que las células adiposas, cerebrales, pancreáticas, las células intestinales y los riñones también juegan un papel importante en la progresión de la DM2 [16].

La metformina suprime la producción de glucosa hepática y estimula la captación de glucosa en el músculo y adiposo, resultando en una mejora de la hiperglucemia y la hiperlipidemia y el alivio de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) [17 - 19]. Además de mejorar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, la metformina puede proteger los islotes β contra la lipotoxicidad y la glucotoxicidad para restaurar la secreción de insulina [20 , 21]. El primer objetivo de metformina identificado es la proteína quinasa activada 5'-AMP (AMPK), aunque se informa que algunos efectos están mediados por mecanismos independientes de AMPK [22 - 24].

Los efectos de la berberina en DM2 se informó por primera vez en 1986 [25 , 26]. Yin et al compararon los efectos de la berberina y la metformina [27].

En un ensayo de 3 meses, 36 pacientes con DM2 fueron asignados aleatoriamente con berberina o metformina. Se encontró que el efecto hipoglucémico de la berberina es comparable al de la metformina. El nivel de hemoglobina A1c (HbA1c), glucosa en ayunas y posprandial disminuyó en un 7,5%, 6,9% y 11,1%, respectivamente, al final del ensayo. Hallazgos similares se informaron en un estudio clínico de Zhang et al [28]. Un metaanálisis de 21 ensayos clínicos reveló que la berberina tiene efectos terapéuticos sobre la DM2, la hiperlipidemia y la hipertensión, comparable a otros regímenes terapéuticos [29]. Los estudios han indicado que, de manera similar a la metformina, la berberina ejecuta sus funciones mediante la regulación de una variedad de efectores que incluyen AMPK, MAPK, PKC, PPAR α , PPAR γ [28 , 30]. Para ser notable, a través de la activación de AMPK, la berberina puede estimular la absorción de glucosa en el músculo, el hígado y el tejido adiposo, e inhibir la gluconeogénesis en el hígado mediante la regulación negativa de las enzimas gluconeogénicas (fosfoenolpiruvato carboxil quinasa y glucosa-6-fosfatasa) [31].

ANTI-OBESIDAD

El efecto de la metformina sobre el peso corporal y la NAFLD se ha evaluado en varios estudios con resultados no concluyentes. Un estudio de seguimiento de 10 años en pacientes con DM2 y obesidad reveló una modesta pérdida de peso corporal en los grupos tratados con metformina, en comparación con el placebo [32]. Sin embargo, Seifarth et al mostraron una reducción del peso corporal en individuos obesos sin DM2, en los que el tratamiento con metformina durante 6 meses causó una pérdida de peso promedio de 5.8 ± 7.0 kg, mientras que el grupo de control no tratado ganó 0.8 ± 3.5 kg en promedio [33]. Le y Lomba [34] resumieron los resultados de ocho estudios sobre el efecto de la metformina en el peso corporal y la NAFLD / NASH y no mostraron resultados consistentes (con una proporción del 50% a 50% de significación e insignificancia), lo que sugiere que se deben considerar más factores en los diseños experimentales.

Se ha demostrado que la berberina es un fármaco potencial para tratar la obesidad mediante la regulación negativa de la adipogénesis y la lipogénesis. Se descubrió que los ratones tratados con berberina contenían adipocitos encogidos [35]. Esta actividad anti-obesidad es consistente con el hallazgo de que la berberina disminuyó significativamente los tamaños y el número de gotas de lípidos en los adipocitos 3T3-L1 [36]. La berberina ejerce su efecto de pérdida de peso corporal a largo plazo al mejorar la expresión de ATGL mediada por AMPK, lo que aumenta el estado de lipólisis basal de los triglicéridos en los adipocitos [36]. Además, la berberina muestra un efecto inhibitorio sobre la proliferación y diferenciación de preadipocitos. PPAR γ es un factor de transcripción crucial de la adipogénesis y la berberina inhibe la diferenciación de adipocitos a través de PPAR γ y C / EBP α [37 , 38].

Se informó que la berberina inhibe la síntesis de colesterol y triglicéridos en las células HepG2, una línea celular de hepatoma humano y hepatocitos primarios [39 , 40]. La evidencia del efecto inhibitorio de la berberina en la NAFLD proviene de modelos animales de roedores inducidos por la dieta grasa [41 - 46]. No existe evidencia directa en humanos que muestre el efecto protector de la berberina sobre la NAFLD, pero una investigación clínica indirecta sugiere que el suplemento de berberina puede suprimir la NAFLD, ya que reduce los niveles de alanina y aspartato transaminasa en pacientes con DM2 [47].

[Ir:](#)

PROTECCIÓN CARDIOVASCULAR CONTRA DAÑOS POR HIPERLIPIDEMIA

La enfermedad cardiovascular (ECV) se ha convertido en una de las complicaciones más graves de la DM2, un factor importante para la mortalidad. Por lo tanto, para los pacientes con DM2, la protección cardiovascular es extremadamente importante. En 1998, el UKPDS demostró que la monoterapia con metformina se correlacionó con un menor riesgo de ECV en pacientes con DM2 con sobrepeso [48]. Los estudios han demostrado que la metformina reduce significativamente los niveles de ácido graso libre, triglicéridos y la molécula de adhesión de células vasculares solubles-1 (sVCAM-1) en el cuerpo, lo que explica la disminución del riesgo de ECV [49]. En un estudio de seguimiento de 7 años, Xu et al evaluaron los efectos de la metformina en los perfiles de metabolitos y el colesterol LDL (LDL-c) [50]. Los resultados revelaron un nivel sanguíneo más bajo de LDL-c en pacientes con DM2 tratados con metformina, en comparación con otros grupos. La hiperlipidemia, especialmente el LDL-c, ha demostrado ser un factor de riesgo de enfermedades coronarias [51]. Por lo tanto, la metformina puede reducir el riesgo de enfermedades coronarias complicadas con la DM2.

La documentación de los efectos beneficiosos de la berberina en las enfermedades cardiovasculares se remonta a la década de 1980 [52]. La infusión intravenosa de berberina en 12 pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria a digital y diuréticos condujo a una disminución aguda de la resistencia periférica y al aumento del índice cardíaco. Este hallazgo ha inspirado los intereses de los investigadores. Primero se informó que la berberina reduce el LDL-c, un factor de riesgo de ECV, al aumentar la expresión del gen LDLR y la estabilidad del ARNm de LDLR y, por lo tanto, aumentar el aclaramiento hepático mediado por LDLR [53 , 54]. Otro estudio mostró que en pacientes hipercolesterolémicos de edad avanzada con intolerancia a las estatinas, la berberina podría mejorar la hipercolesterolemia y los niveles plasmáticos de LDL-c [55].

Con respecto al mecanismo, se ha informado que la berberina modula LDLR a un nivel postraduccional [56 , 57]. En las células HepG2, la berberina causa ubiquitinación y degradación del factor nuclear de hepatocitos 1 α (HNF1 α), que es un activador crítico de la transcripción de proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9 (PCSK9), un inhibidor natural de LDLR. PCSK9 se une al dominio extracelular de LDLR, causando su degradación. Por lo tanto, LDLR se activa como resultado de la expresión reducida de PCSK9. Además, la berberina reduce los niveles de colesterol en la sangre al inhibir la absorción intestinal, la absorción y la secreción de colesterol en los enterocitos [58]. La propiedad anfipática de la berberina interfiere con la micelarización del colesterol en la luz intestinal, disminuyendo así la absorción. Similar al efecto sobre las micelas, esta propiedad físico-química puede interactuar con la membrana de los enterocitos, disminuyendo la permeabilidad de las micelas de colesterol y, a su vez, la absorción de colesterol. Después de que las micelas ingresan a los enterocitos, el paso de reesterificación también se interfiere porque la berberina regula a la baja la expresión génica de Acetil-CoA acetiltransferasa 2, lo que conduce a una disminución de la secreción de colesterol de los enterocitos a los linfáticos. Estos resultados están de acuerdo con las observaciones en ratas alimentadas con berberina de que los niveles de colesterol total en plasma, LDL-c y la tasa de absorción de colesterol en la dieta disminuyeron en un 31%, 36% y 45%, respectivamente [58]. Sobre todo, los efectos hipolipemiantes de la berberina suenan más atractivos que los fármacos hipolipemiantes convencionales debido a su baja toxicidad y su combinación con fármacos como las estatinas podrían mejorar la eficacia terapéutica y la calidad de vida de los pacientes hiperlipidémicos [29].

Actividad antitumoral

Los efectos de la metformina en el tumor han surgido como un tema candente durante la última década más o menos [24 , 59 , 60]. El primer informe seminal es la investigación retrospectiva sobre la incidencia de tumores en pacientes con DM2 que reciben metformina, que muestra una reducción del 30% de la aparición general de tumores [61]. Los pacientes con DM2 con cánceres como el cáncer de pulmón, el cáncer de páncreas y el de mama mostraron un mejor pronóstico cuando se utilizó metformina como fármaco hipoglucemiante [62 - 64]. Una gran cantidad de estudios *in vitro* han demostrado que la metformina inhibe el crecimiento de células tumorales a través de diversos mecanismos [24 , 60] Allí, AMPK desempeña un papel importante en la mediación del efecto de metformina que suprime el tumor. Primero, la quinasa hepática B1 (LKB1), una quinasa dominante corriente arriba de AMPK que fosforila Thr-172 en el circuito de activación, es un supresor tumoral. Se han encontrado mutaciones de pérdida de función de LKB1 en muchos tipos de cáncer, o su gen está hipermetilado y suprimido si no está mutado [60 , 65 , 66]. Aunque LKB1 no se activa directamente por metformina, se requiere para la activación máxima de AMPK. Como tal, la acción anti-proliferativa de metformina se ve comprometida en tumorales / células que carecen de LKB1 (Figura (Figura 2)2) [60] Además, se ha informado que la metformina induce la translocación citoplasmática de LKB1, mejorando la activación de AMPK [67]. En segundo lugar, la vía AMPK se dirige a muchas vías clave de señalización promotoras de tumores, una de las cuales es el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR). mTOR es una proteína quinasa importante que regula la traducción de proteínas y la progresión del ciclo celular. Esta quinasa se une a proteínas accesorias como el raptor para formar el complejo mTOR 1 (mTORC1) [68]. El homólogo de Ras unido a GTP enriquecido en cerebro (Rheb) es un activador de mTOR necesario que es inhibido por el complejo de esclerosis tuberosa 1 (TSC1) y el complejo de esclerosis tuberosa 2 (TSC2). Estas dos proteínas forman una proteína activadora de GTPasa (GAP) con especificidad hacia Rheb [69] En las células tumorales que llevan Akt activado, TSC2 se inhibe por fosforilación, lo que lleva a un aumento de la activación de Rheb-GTP y mTOR. AMPK inhibe mTOR principalmente a través de dos mecanismos, fosforilación y activación de TSC2, y fosforilación e inhibición de Raptor. Además, las proteínas efectoras de AMPK implicadas en el crecimiento celular han aumentado a una larga lista [70]. Por lo tanto, la activación de la vía LKB1 / AMPK por metformina ofrece una estrategia significativa para el tratamiento del tumor.

Del mismo modo, la actividad antitumoral de la berberina se ha vuelto cada vez más interesante. Hasta ahora, hay más de 600 publicaciones en PubMed al ingresar "berberina y cáncer". Se ha demostrado que la berberina ejerce efectos antitumorales a través de múltiples rutas, por ejemplo, suprimiendo la proliferación celular, la metástasis y la angiogénesis en numerosos tipos de tumores, incluidos el cáncer de mama, el cáncer gástrico, el melanoma y el hepatoma [71 - 76]. Los estudios de Yu et al han demostrado que la berberina puede revertir la transición mesenquimal epitelial (EMT) y suprimir la invasión y migración de las células B16 de melanoma de ratón en un 50,5% y 67,53%, respectivamente [73] La berberina disminuye los niveles de PI3K fosforilada (p-PI3K), p-AKT y RAR α , mientras que aumenta RAR β , RAR γ y el marcador epitelial E-cadherina. Mediante la regulación de RAR α / β y la vía de señalización PI3K / AKT, la berberina podría usarse como un agente terapéutico adyuvante para el melanoma metastásico que no puede curarse solo mediante cirugía. También se propone un potencial terapéutico similar en los cánceres de seno de tipo basal triple negativo, el subtipo de cáncer de seno más maligno [77 - 79].

La berberina puede dirigirse a la fosfoproteína estimulada por vasodilatador, que media la migración celular y cuyo nivel de elevación se correlaciona con un estadio patológico deficiente [71 , 80] En términos del posible papel en la inhibición de la EMT y la metástasis del cáncer, la berberina y la metformina parecen tener efectos similares [81 - 83].

EFEECTO ANTIINFLAMATORIO

Hoy en día, se acepta que la desregulación de la inmunidad está involucrada en diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer. La infiltración de células inmunes como los macrófagos y neutrófilos en los tejidos afectados, donde se secretan las citocinas, juega un papel importante en la patogénesis de las enfermedades. El efecto antiinflamatorio de la berberina ha sido reconocido por una larga historia. Las investigaciones actuales han revelado que la berberina ejerce actividades antiinflamatorias en la luz intestinal al regular su transcripción y, por lo tanto, alivia el daño epitelial intestinal inducido por citocinas proinflamatorias, que está mediado principalmente por la activación de AMPK y la inhibición de la proteína activadora del factor de transcripción 1 (AP1) y NF- κ B [84] Por ejemplo, la berberina inhibe la generación de interleucina-8 (IL-8) en la mucosa, que es responsable de la infiltración de neutrófilos polimorfonucleares en las lesiones intestinales de la enfermedad intestinal (EII) y la colitis ulcerosa [85]. Se observaron efectos similares en metformina. El estudio de Koh et al indica que la metformina inhibe la activación de NF- κ B en las células epiteliales intestinales y mejora la carcinogénesis relacionada con la colitis [86]. La EII, la colitis y la enfermedad de Crohn se caracterizan por una inflamación crónica causada por una infección o una desregulación autoinmune, que aumenta el riesgo de cáncer [87]. Además, se ha descrito que la infiltración de macrófagos en los tejidos tumorales desempeña un papel en la tumorigénesis y la progresión tumoral [88] A la luz de las actividades antitumorales mencionadas anteriormente, el tratamiento simultáneo de la inflamación y el cáncer con berberina o metformina puede dar un mejor pronóstico y apuntar a una nueva área de investigación [89].

La resistencia a la insulina asociada a la obesidad y la disfunción de las células β pueden inducir una inflamación grave [90]. La berberina a través de la activación de AMPK puede ejercer un efecto antiinflamatorio en el tejido adiposo inducido por una dieta alta en grasas. La obesidad se acompaña de un estado de inflamación crónica de bajo grado, caracterizado por infiltración de macrófagos CD11c + o macrófagos de tejido adiposo (ATM) y neutrófilos [91 - 93]. IL-1 β e IL-18 como principales citocinas inflamatorias liberadas por ATM contribuyen a la resistencia a la insulina asociada a la obesidad. La berberina mejora la sensibilidad a la insulina al regular los niveles autofágicos en los macrófagos e inhibir el cambio fenotípico ATM para disminuir la población CD11c + [94 , 95] Asimismo, la metformina puede disminuir la producción de óxido nítrico, prostaglandina E2 y citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) - α) mediante la inhibición de la activación de NF- κ B en los macrófagos [96]. Los efectos antiinflamatorios de la berberina y la metformina pueden inhibir el progreso de las enfermedades, lo que proporciona mejores resultados para los pacientes [97].

MECANISMOS QUE SUBRAYAN LAS ACCIONES DE METFORMINA Y BERBERINA

La metformina se informó por primera vez para implementar su función a través de la activación de AMPK [98]. Esto ocurre a través de la inhibición del complejo I en la cadena

respiratoria mitocondrial, lo que lleva a un aumento en la relación AMP / ATP y, por lo tanto, permite que AMP se una y active AMPK [99]. En algunos casos, sin embargo, esta función fue cuestionada por dos observaciones. Primero, la ablación hepática de LKB1 no elimina el efecto inhibitorio de la metformina sobre la gluconeogénesis hepática [100]. En segundo lugar, los estudios *in vitro* revelaron que la concentración de metformina requerida para la activación de AMPK es mayor que la inhibición aguda de la gluconeogénesis en los hepatocitos [98].] Estos hallazgos han llevado al escrutinio del mecanismo subyacente a la inhibición de la gluconeogénesis hepática. Por lo tanto, Madiraju et al han demostrado que la metformina inhibe la glicerol-3-fosfato deshidrogenasa mitocondrial, lo que lleva a cambios en los estados redox mitocondriales y citoplasmáticos y la síntesis de glucosa [23]. Esto tiene lugar independientemente de la activación de AMPK. Además, se han delineado otros mecanismos como la inhibición de adenilato ciclasa por AMP, un mecanismo por el cual la metformina inhibe la producción de glucosa inducida por glucagón en el hígado, una acción independiente de AMPK [101]. El mecanismo que prevalece probablemente depende del contexto y la función de tejidos o células específicos. Dado que la gluconeogénesis es insignificante en otras células además de los hepatocitos, es concebible que muchas de las otras acciones de metformina aún estén mediadas por AMPK en estas células.

Se ha demostrado que la berberina inhibe el complejo respiratorio mitocondrial I, lo que podría conducir al aumento de AMP y la posterior activación de AMPK [102]. Sin embargo, un informe reciente demuestra que la berberina bloquea el complejo I, lo que aumenta el consumo de glucosa y la liberación de lactato, que es independiente de AMPK [103]. Esto plantea una posibilidad interesante de que la berberina y la metformina puedan actuar a través de mecanismos similares a pesar de las diferentes estructuras y transportadores. Como la inhibición de la cadena respiratoria genera condiciones de estrés, la adición de berberina o metformina podría provocar respuestas de estrés celular, como la activación de las vías p38 y JNK, que podrían ser dependientes o independientes de la activación de AMPK. Además, no podemos excluir eventos extra-mitocondriales provocados por estos medicamentos. No está claro si la metformina y la berberina realizan todas las acciones a través de los mismos mecanismos, o algunas a través de mecanismos similares y otros diferentes.

FARMACOCINÉTICA

La metformina es un fármaco excelente con buena biodisponibilidad oral y comportamientos farmacocinéticos. Por lo general, no se metaboliza en nuestro cuerpo y su vida media es de aproximadamente 5 horas. Las formas fijas de fármacos se excretan en la orina con un aclaramiento renal de 510 ± 120 ml / min [104]. Después de la absorción, la metformina se distribuye rápidamente en varios tejidos sin unirse a las proteínas plasmáticas, y luego sufre absorción hepática y excreción renal, que son controladas principalmente por transportadores de cationes orgánicos (OCT) [105 , 106]. Estos transportadores manejan el flujo de entrada y salida de metformina en diferentes células de tejido para mantener las concentraciones de metformina en estado estacionario. OCT1 (*SLC22A1*) y OCT3 (*SLC22A3*) se expresan en las membranas basolaterales de los hepatocitos [107 - 109] y en el músculo esquelético [110 - 112]. El aclaramiento de metformina se completa por riñón. La metformina se transporta a las células del revestimiento tubular proximal por OCT1, OCT2 y OCT3 en el lado basolateral de las células tubulares renales [105]. Luego, los antiportadores de cationes orgánicos H (+), multidrogas y extrusión de toxinas 1 (MATE1) y MATE2K son responsables del transporte de metformina desde las células renales a la orina en la luz del túbulo [113].

Por lo tanto, se debe ser cauteloso en usar metformina en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Recientemente, se ha demostrado que los polimorfismos genéticos en los genes transportadores juegan un papel importante tanto en la farmacocinética como en la farmacodinámica de metformina [[114](#) , [115](#)].

Es de destacar que las concentraciones en estado estacionario de metformina en plasma son muy bajas. En un paciente adulto con DM2 por administración oral de 1.5~2.5 g / día (~30 mg / kg / día), la concentración plasmática es de aproximadamente 10 mM en plasma [[105](#)]. En animales roedores, por lo general, la dosis de inyección 5 veces (150 mg / kg, ip) o la dosis oral 10 veces (250~300 mg / kg) de humanos alcanzará 5~10 mM, lo que generará efectos similares [[116](#)]. Estas bajas concentraciones apenas pueden conducir a la activación aguda de AMPK, aunque se inhibe la gluconeogénesis. Una explicación es que la metformina es un catión y se transporta a las mitocondrias lentamente, pero se acumula allí a altas concentraciones (100~500 veces, es decir, 1~5 mM), lo que es suficiente para la activación de AMPK [[116](#)]. De acuerdo con esto, las concentraciones requeridas para la activación de AMPK *in vitro* están en niveles mM.

Las concentraciones de berberina que son efectivas en estudios *in vitro* oscilan entre 10~100 mM, que son miles de veces mayores que las que normalmente se pueden alcanzar después de la ingestión oral en humanos [[117](#)]. La berberina tiene poca solubilidad en solución acuosa y su solubilidad a 37 ° C depende del pH, que disminuye con la disminución del pH y alcanza un máximo de $9,69 \pm 0,37$ mM en tampón fosfato [[118](#) , [119](#)]. Se absorbe del tracto gastrointestinal con baja eficiencia. La concentración máxima (C_m) de berberina en plasma es de 12 nM después de la administración oral de 100 mg / kg en ratas [[120](#)]. El C_m es de 50 nM a los 15 minutos después de la administración oral de 25 mg / kg en ratas y la concentración plasmática disminuye rápidamente en 12 h [[121](#)]. En humanos, una dosis oral única de 500 mg de administración de berberina genera 0.07 ± 0.01 nM en plasma, mientras que el C_m es 4.0 ± 2.0 nM después de la administración crónica de 15 mg / kg durante tres meses [[122](#)]. Tales bajas concentraciones alcanzadas *in vivo* plantean una pregunta sobre si podrían tener efecto. Es posible que la berberina se acumule dentro de las células, de manera similar a la metformina, para lograr los efectos *in vivo* .

La baja eficiencia del transporte de berberina a la sangre se explica principalmente por la escasa biodisponibilidad oral, que está determinada por varios factores [[123](#)]. Primero, la autoagregación del fármaco disminuye la solubilidad. La berberina tiende a agregarse, especialmente a pH bajo, lo que conduce a una mala absorción en el estómago y el intestino delgado superior [[119](#)]. En segundo lugar, la permeabilidad de la berberina es baja [[118](#)]. En tercer lugar, la berberina es un sustrato del flujo de salida mediado por la glicoproteína P en el intestino, lo que limita aún más su transporte en la dirección de absorción [[124](#)]. El 80% de la berberina se metaboliza en el hígado y el intestino por CYP2D6. Estos juntos definen la dificultad en la entrega de berberina. Por lo tanto, para mejorar la eficacia, es imprescindible mejorar la biodisponibilidad modificando la estructura del fármaco o mejorando la permeación con aditivos.

FUTURO

La hiperglucemia, la hiperlipidemia, la resistencia a la insulina y la obesidad se definen colectivamente como síndrome metabólico (SME), primero denominado por Haller y Hanefeld en 1975 [[125](#)]. Estas anormalidades metabólicas están fuertemente interrelacionadas,

mejorar una podría beneficiar a las otras. De lo contrario, el resultado adverso culminante aumenta significativamente el riesgo de DM2, ECV y tumores [126]. La metformina se ha utilizado en clínicas durante años y su impacto en varios trastornos metabólicos como se mencionó anteriormente hace que se destaque en las terapias de MetS. En los últimos años, la berberina se está convirtiendo en un nuevo agente atractivo en el tratamiento de MetS, ya que comparte muchas características con la metformina y, lo que es más importante, también es de bajo costo. Sin embargo, la escasa biodisponibilidad oral puede limitar su aplicación [27] La aplicación de metformina en dosis óptimas también se puede prevenir en pacientes con variantes de OCT1 donde se observan reacciones gastrointestinales adversas [127]. En el caso de que sea refractario o intolerable a la metformina, la berberina puede usarse como un agente alternativo o aditivo para aumentar la tolerancia y minimizar los efectos secundarios. De acuerdo con esto, un estudio reciente en un ensayo de seis meses con 60 pacientes con DM2 dividió al azar grupos de berberina y metformina o metformina sola y se observó una mejor eficacia en el grupo de tratamiento combinado [25] Se postula que la acción sinérgica de la berberina y la metformina se atribuye a mecanismos antidiabéticos similares a pesar del diferente transportador y metabolismo. Por lo tanto, la combinación de estos dos medicamentos podría permitir la reducción de la dosis de cada medicamento individual para resolver problemas como la biodisponibilidad oral de berberina y los efectos secundarios de cada uno solo.

CONCLUSIONES

La metformina y la berberina comparten muchos aspectos en acciones y mecanismos a pesar de la estructura diferente. Si bien la metformina es el fármaco antidiabético de primera línea, la berberina no se usa ampliamente en el tratamiento de DM2 y MetS en países occidentales, aunque es una medicina no prescriptiva y los estudios experimentales muestran resultados prometedores. Pocos estudios comparan directamente la eficacia de metformina y berberina en el tratamiento de DM2 y MetS. Dado que los efectos secundarios de la berberina son tolerables y controlables (por lo general, molestias gastrointestinales), las investigaciones clínicas para comparar estos dos medicamentos son definitivamente factibles. Con suerte, se realizará más investigación clínica sobre el uso de berberina en el futuro cercano.

Abreviaturas

AMPK	Proteína quinasa activada por AMP
ATM	macrófagos del tejido adiposo
EMT	transición epitelial y mesenquimal
HbA1c	hemoglobina a1c
IL-1b	interleucina-1b
IL-6	interleucina-6
LDLR	receptor de lipoproteínas de baja densidad

LKB1 quinasa hepática B1

MAPK proteína quinasa activada por mitógeno

MATE extrusión multidrogas y toxinas

MetS síndrome metabólico

mTOR objetivo mamífero de rapamicina

NAFLD enfermedad del hígado graso no alcohólico

NASH esteatohepatitis no alcohólica

NF- κ B factor nuclear-kappa B

OCT transportador de cationes orgánicos

PCSK9 proproteína convertasa subtilisina / kexina tipo 9

PKC proteína quinasa

PPAR γ receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma

RAR β receptor de ácido retinoico beta

T2DM Diabetes mellitus tipo 2

TSC1 complejo de esclerosis tuberosa 1

TSC2 complejo de esclerosis tuberosa

UKPDS Estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido

Contribuciones de autor

HRW y CZ escribieron principalmente manuscritos, YY e YL contribuyeron a la redacción y edición. DH y ZL se aseguraron de que la información y la literatura citadas sean precisas y responsables de la redacción y edición final.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ninguna.