

El efecto del extracto de *Berberis vulgaris* en las actividades de transaminasas en la enfermedad del hígado graso no alcohólico

[Raziye Iloon Kashkooli](#) , ¹ [Seyed Saeed Najafi](#) , ^{1,*} [Farkhondeh Sharif](#) , ¹ [Azadeh Hamed](#) , ² [Mohammad Kazem Hoseini Asl](#) , ³ [Majid Najafi Kalyani](#) , ⁴ y [Mehdi Birjandi](#) ⁵

Resumen

Fondo:

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) es el trastorno hepático más frecuente en los países occidentales y una causa importante de cirrosis hepática, así como de insuficiencia hepática. Hasta ahora, entre el 20% y el 40% de las personas padecen este trastorno y su prevalencia se estima en alrededor del 5% al 30% en Asia. La NAFLD es una de las causas más frecuentes de aumento de las enzimas hepáticas y tiene una estrecha relación con la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes tipo II. Sin embargo, todavía no se ha identificado un tratamiento definitivo para ello.

Objetivos:

El presente estudio tuvo como objetivo investigar el efecto del extracto de *berberis vulgaris* en la inducción de cambios en los niveles de enzimas hepáticas.

Pacientes y métodos:

El presente ensayo clínico se realizó en 80 pacientes, incluidos 32 hombres (40%) y 48 mujeres (60%), que fueron asignados aleatoriamente a dos grupos de casos y controles. Todos los pacientes tenían evidencia ecográfica de acumulación de lípidos en el hígado y aumento de las enzimas hepáticas. El grupo de casos recibió dos cápsulas (750 mg) que contienen extracto de *berberis vulgaris* todos los días durante 3 meses, mientras que el grupo de control fue tratado con placebo. El peso, los niveles de transaminasas hepáticas y los perfiles de lípidos de los dos grupos se evaluaron antes, durante y después del estudio.

Resultados:

En el grupo de casos, los niveles séricos medios de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) disminuyeron de 49 a 27.48 y 48.22 a 29.8 u / L, respectivamente, lo que fue estadísticamente significativo en comparación con el grupo de control ($P < 0.001$, $P < 0,001$). En el grupo de control, la media de ALT y AST disminuyó de 50.4 a 46.8 y 45.7 a 44.9 u / L, respectivamente. La diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, se observó una disminución significativa en el peso, los triglicéridos y el colesterol, mientras que no se encontraron cambios significativos en el azúcar en sangre en ayunas, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Conclusiones:

Teniendo en cuenta la disminución significativa de las enzimas hepáticas, los triglicéridos y el colesterol después de usar el extracto de *berberis vulgaris*, otros estudios con muestras de mayor tamaño identificarán la dosis precisa y la duración del consumo de este extracto, para recomendar en el tratamiento de pacientes con NAFLD.

Palabras clave: Enfermedad del hígado graso no alcohólico, Alanina transaminasa, Aspartato transaminasa, Triglicéridos, Berberis

. Antecedentes

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) se refiere a una situación en la que los triglicéridos se acumulan en las células del hígado de individuos sin antecedentes de abuso de alcohol o de aquellos que usan poco alcohol ([1](#)). Esta enfermedad es el trastorno hepático más frecuente en los países industriales occidentales, y alrededor del 20% al 40% de los miembros de estas sociedades padecen NAFLD, con una estimación de prevalencia del 5% al 30% en Asia ([2](#) , [3](#)). Se ha informado que la prevalencia de NAFLD en la población general de Irán es de aproximadamente 2.1% ([4](#)). El NAFLD tiene una amplia gama de presentaciones clínicas: varios pacientes solo pueden sufrir la acumulación de lípidos en su tejido hepático, mientras que la enfermedad puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en varios otros ([5](#) , [6](#)). Además, este trastorno puede conducir a fibrosis hepática, cirrosis e insuficiencia en el 20% de estos pacientes ([5](#) , [7](#) , [8](#)). Hasta ahora, sin embargo, la patogénesis de NAFLD no se ha identificado. Se ha demostrado que tiene una estrecha relación con la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la diabetes tipo II ([2](#) , [6](#) , [8](#)). Recientemente, este trastorno se ha considerado como una causa importante de cirrosis hepática y falla y es la causa más frecuente de aumentos en los valores de las pruebas de función hepática ([7](#) , [9](#) , [10](#)).

Hasta el momento, debido a que no se ha identificado la patogénesis precisa de NAFLD, no hay medicamentos disponibles para su tratamiento ([11](#)). Solo se ha realizado un número limitado de estudios sobre el tema ([12](#)). Sin embargo, la disminución de la obesidad y el tratamiento de la hiperlipidemia y la diabetes mellitus son las medidas que se pueden tomar para disminuir la probabilidad de NAFLD ([11](#)).

Hoy en día, el uso de hierbas medicinales ha aumentado considerablemente en Europa y los EE. UU., Lo que lleva a un 65% de uso de hierbas medicinales en estos países ([13](#)).

Berberis vulgaris pertenece a la familia Berberidaceae y es una de las plantas nativas de Irán, que se usa ampliamente en la medicina tradicional. Casi, 22 alcaloides han sido identificados en la raíz, hoja y frutos de esta planta ([13](#)); El más importante es la berberina, que puede reducir el peso, mejorar la dislipidemia y aumentar la sensibilidad a la insulina ([14](#)). Del mismo modo, se espera reducir las transaminasas en NAFLD.

2. Objetivos

El presente estudio se realizó para investigar el efecto de berberis vulgaris en pacientes con NAFLD en Irán.

3. Pacientes y métodos

En este estudio, se empleó un diseño de ensayo controlado aleatorio (IRCT: 201202068505N2). Después de obtener la aprobación del Comité de Ética (Número de registro: Ct-91-6081) de la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Shiraz, Irán, el presente ensayo clínico se realizó entre octubre de 2011 y mayo de 2012 en 99 pacientes (42,42% hombres y 57,57% mujer), que se había referido a la Clínica Motahari afiliada a la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Shiraz, Irán, para el tratamiento de sus enfermedades hepáticas. Los pacientes fueron seleccionados por muestreo intencional, basado en los criterios de inclusión. Los criterios necesarios para el diagnóstico de NASH incluyeron tener pruebas ecográficas de hígado graso (grado II) y aumento de enzimas hepáticas (una a tres veces más que el nivel normal). Por otra parte,

Los sujetos del estudio fueron asignados aleatoriamente a los grupos de casos y controles. La aleatorización simple se utilizó en este estudio. Para la aleatorización, numeramos los grupos (caso 1, control 2) y luego la secuencia de los grupos se dibujó lanzando monedas. El grupo de casos recibió 750

mg de extracto acuoso de berberis vulgaris durante 3 meses, mientras que el grupo de control recibió placebo. Ambos grupos recibieron sus medicamentos en forma de cápsulas (con apariencia idéntica).

Después de comprar berberis vulgaris, un botánico lo confirmó y lo limpió. Luego, un especialista del Laboratorio de plantas medicinales de la Escuela de Farmacia de Shiraz, Shiraz, Irán, la extrajo, luego se concentró en un evaporador rotativo y se secó con el liofilizador. Además, se realizaron experimentos de control microbiano para asegurar que los patógenos, como *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* y *Bacillus cereus*, no existía en el extracto de berberis vulgaris. El peso de los dos grupos, el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y la glucosa en sangre en ayunas (FBG) se midieron antes y 90 días después de la intervención. Además, se midieron los niveles de enzimas alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) antes y 45 y 90 días después de la intervención. Cabe señalar que estos experimentos se llevaron a cabo utilizando kits Biosystem (Biosystem SA, Barcelona, España) y mediante el método de espectrofotometría.

Ambos grupos recibieron dos cápsulas todos los días, una antes del desayuno y otra antes de la cena, y las posibles complicaciones fueron seguidas a través de contactos telefónicos. Durante la primera semana, se informaron cuatro casos de trastornos leves en el grupo de casos, tres de los cuales fueron diarrea y el otro fue estreñimiento leve.

Del total de 99 pacientes, 19 fueron excluidos del estudio debido a la falta de cooperación y la finalización del período de tratamiento, y finalmente, 40 pacientes se inscribieron en cada grupo de estudio para su análisis.

Los datos recopilados se analizaron en el software estadístico SPSS (v. 16) (SPSS Inc., Chicago, ILL, EE. UU.) Utilizando una prueba t de muestra independiente antes de la intervención y una prueba de medición repetida después de la intervención.

4. Resultados

Un número de 19 pacientes fueron excluidos del estudio, lo que resultó en un número final de 40 sujetos inscritos en cada grupo. En el grupo de casos, 19 pacientes (47.5%) eran hombres, mientras que 21 (52.5%) eran mujeres. Por otro lado, el grupo control incluyó 13 hombres (33%) y 27 mujeres (67%). La edad media de los pacientes en los grupos de casos y controles fue de 43,65 y 42,97 años, respectivamente. Los pesos medios de los sujetos de casos y controles fueron 80,24 y 83,62 kg, respectivamente.

Según los resultados, el peso medio del grupo de casos disminuyó de 80,24 kg al comienzo del estudio a 78,71 kg al final, lo que fue estadísticamente significativo en comparación con el grupo control ($P < 0,001$). El nivel sérico medio de ALT del grupo de casos fue de 49 y 27,48 u / L antes y después de la intervención, respectivamente ($P < 0,001$), mientras que se midió como 50,4 y 46,8 u / L, respectivamente, en el grupo control ($P > 0,05$). Además, el nivel medio de AST del grupo de casos fue de 48,22 y 29,8 u / L antes y después de la intervención, respectivamente ($P < 0,001$), mientras que se midió como 45,7 y 44,9 u / L, respectivamente, en el grupo de control ($P > 0,05$). La media de FBG en el grupo de casos fue de 87,95 y 85,70 mg / dL antes y después de la intervención, respectivamente ($P > 0,05$), mientras que fue de 91,60 y 93,62 mg / dL, respectivamente en el grupo de control ($P > 0,05$). Además, el nivel medio de triglicéridos en el grupo de casos fue de 219,22 y 167,20 mg / dl antes y después de la intervención, respectivamente ($P < 0,001$), mientras que se midió en 214,7 y 201,47 mg / dL, respectivamente, en el grupo control ($P > 0,05$). Además, el nivel sérico medio de colesterol total en el grupo de casos fue 211,40 y 186,05 mg / dL antes y después de la intervención, respectivamente ($< 0,001$), mientras que fue 225,38 y 220,80 mg / dL, respectivamente, en el grupo control ($P > 0,05$). Además, el nivel medio de LDL en suero fue de 130,68 y 116,13 mg / dL en el grupo de casos ($P > 0,05$) y 139,86 y 134,33 mg / dL en el grupo de control ($P > 0,05$), antes y después de la intervención, respectivamente. Finalmente, el nivel medio de HDL en suero del grupo de casos fue 37,0

y 36.87 mg / dL antes y después de la intervención, respectivamente ($P > 0.05$), mientras que contó 41.05 y 41.22 mg / dL, respectivamente en el grupo control ($P > 0.05$). Como se muestra, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a las variables del estudio antes de la intervención.

Table 1. Demographic Characteristics of the Two Study Groups									
Group	No.	Age, y	Female, No. (%)	Male, No. (%)	Weight, kg				
Case	40	43,65	21 (52.5)	19 (47.5)	80,24				
Control	40	42,97	27 (67)	13 (33)	83,62				

Table 2. Changes in Each Variable From the Beginning to the end of the Study a								
Variable	P Value			Berberis Vulgaris (n=40)			Placebo (n = 40)	
	Before Treatment	Forty-fifth day	After Treatment	Before Treatment	Forty-fifth day	After Treatment	Baseline	After Treatment
Weight, kg	83.62 ± 9.33	83.52 ± 9.10	83.53 ± 9.31	80.24 ± 11.68	79.13 ± 11.48	78.71 ± 11.31	01	P < 0.001
ALT, U/l	50.40 ± 9.38	49.90 ± 12.17	46.80 ± 9.87	49.0 ± 11.44	36.42 ± 12.10	29.08 ± 12.99	05	P < 0.001
AST, U/l	45.70 ± 8.19	46.32 ± 10.08	44.98 ± 9.69	48.22 ± 9.82	37.02 ± 12.18	27.48 ± 12.50	02	P < 0.001
FBG, mg/dL	91.60 ± 16.24	93.45 ± 13.39	93.62 ± 16.20	87.95 ± 13.65	86.47 ± 14.5	85.70 ± 15.28	02	P = 0.18
TG, mg/dL	214.7 ± 55.29		201.47 ± 60.60	219.22 ± 72.14		167.20 ± 69.32	07	P < 0.001
CHOL, mg/dL	225.38 ± 43.17		220.80 ± 39.49	211.40 ± 30.93		186.05 ± 36.51	01	P < 0.001
LDL, mg/dL	139.86 ± 34.14		134.33 ± 30.69	130.68 ± 27.79		116.13 ± 32.47	01	P = 0.054
HDL, mg/dL	41.05 ± 8.66		41.22 ± 8.34	36.87 ± 7.43		37.0 ± 7.17	01	P = 0.96

Discusión.

Las disminuciones en las transaminasas hepáticas (ALT y AST), colesterol, triglicéridos y peso en el grupo de casos mostraron la efectividad de berberis vulgaris. De hecho, los antioxidantes, así como los efectos antiinflamatorios de los compuestos fenólicos presentes en vulgaris berberis demuestran su papel hepatoprotector (15 - 19). Shulman afirma que la disminución de los triglicéridos hepáticos conduce a la progresión de la sensibilidad a la insulina y la protección contra la diabetes tipo II (14).

Una gran cantidad de estudios también han demostrado que la NAFLD puede predecir la diabetes tipo II, así como el síndrome metabólico, y por lo tanto, tratar este trastorno puede ser una forma efectiva de prevenir la diabetes tipo II (14).

La teoría de la resistencia a la insulina, que se considera como el mecanismo principal en la esteatosis hepática, establece que la resistencia a la insulina conduce a la acumulación de lípidos en los hepatocitos a través de dos mecanismos:

- 1 - Aumento de la lipólisis, lo que resulta en un aumento de los ácidos grasos libres;
- 2 - La hiperinsulinemia, que aumenta la oxidación beta en las mitocondrias al aumentar la reabsorción de ácidos grasos por los hepatocitos y, en consecuencia, conduce a la acumulación de lípidos en los hepatocitos (20 , 21).

En general, NAFLD tiene una estrecha relación con el síndrome metabólico, diabetes, hipertensión y dislipidemia. Por lo tanto, todos los medicamentos utilizados para tratar los trastornos metabólicos pueden mejorar los trastornos hepáticos y parece que los agentes sensibilizadores a la insulina son eficientes. Sin embargo, este método podría no ser apropiado para pacientes no diabéticos o delgados (22).

Motalleb cree que la alcaloide protoberina, que es uno de los principales componentes de berberis, ha atraído mucha atención en los últimos años y es una de las mejores especies reactivas de oxígeno (23).

Wei y col. investigó el efecto de la berberina en la diabetes tipo II acompañada de hígado graso. Ese estudio se realizó en 30 pacientes diabéticos que también sufrían de hígado graso. Los sujetos del estudio recibieron píldoras de berberina de 500 mg tres veces por semana, durante 8 semanas, y los resultados revelaron que ALT, AST, hemoglobina glucosilada (HbA1C), FBG, índice de masa corporal (IMC), LDL, triglicéridos, colesterol total, y los marcadores de gamma glutamil transferasa (GGT) habían disminuido significativamente en comparación con los niveles antes del tratamiento (24).

En el estudio in vitro de Yang et al. El tratamiento con hidrocloreuro de berberina redujo los triglicéridos, el LDL-C, las transaminasas hepáticas y mejoró la esteatosis hepática en el grupo de casos (25). En la misma línea, Zhang et al. reveló que la berberina ayudó considerablemente a mejorar la dislipidemia, así como la diabetes, y corrigió significativamente los parámetros de lípidos y diabetes. En comparación con el grupo placebo, ALT, AST y GGT disminuyeron significativamente en el grupo de berberina. Además, ALT, AST y GGT habían disminuido de 30 ± 21 a 22 ± 14 UI / L ($P < 0.001$), 26 ± 12 a 22 ± 7 UI / L ($P = 0.006$) y 34 ± 20 a 30 ± 24 UI / L ($P = 0,53$), respectivamente (26).

En otro estudio, Taheri et al. investigó el efecto del extracto hidroalcohólico de berberis en la actividad de las enzimas hepáticas en ratones. Los resultados mostraron que el extracto hidroalcohólico de berberis había disminuido significativamente el nivel de ALT en suero, mientras que no se observó una disminución significativa con respecto a AST (27).

Además, Murugesh et al. estudió el papel antioxidante y hepatoprotector de berberis. En ese estudio en animales, se creó hepatotoxicidad en un grupo de ratones mediante la administración de paracetamol, y una semana después de comenzar la administración del extracto metanólico de berberis, los niveles aumentados de enzimas habían disminuido significativamente. Además, los niveles séricos de AST y ALT alcanzaron el nivel normal, que se interpretó como reparación de la membrana citoplasmática del hepatocito (15). Estos hallazgos son consistentes con los del presente estudio.

Motalleb y col. También llegó a la conclusión de que el extracto de berberis vulgaris reduce la actividad de las enzimas hepáticas, al tiempo que previene la expresión de alfafetoproteína en el cáncer de hígado (28).

Además, Eidi et al. investigó el efecto hepatoprotector del extracto de berberis sobre la toxicidad resultante del tetracloruro de carbono en ratones. Después del uso intraperitoneal de tres dosis diferentes de berberis durante 28 días, la tasa de aminotransferasas había disminuido significativamente casi hasta el nivel normal (29).

Ebrahimi y col. realizó un estudio en 57 pacientes con hiperlipidemia en Irán. Después de 8 semanas de intervención con berberis vulgar procesado en vinagre, no se observaron cambios significativos en el IMC, la concentración de colesterol total y los triglicéridos. Sin embargo, se encontró una disminución significativa en las concentraciones de HDL-C y LDL-C, y también en la relación colesterol total a HDL-C (30). Del mismo modo, en el estudio de Farhadi et al. que empleó cápsulas de 200 mg de extracto acuoso de berberis tres veces al día durante 2 semanas, redujo significativamente el colesterol y los triglicéridos en la sangre de 5,13% y 17,2%, respectivamente (31).

Otro estudio fue realizado por Yin et al. sobre la efectividad y seguridad de la berberina en el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo II en China en 2008. Los resultados no revelaron cambios significativos con respecto al HDL-C y LDL-C en el grupo de berberina durante la primera y la 13ª semana. Sin embargo, se encontró una disminución significativa en HbA1c, así como en los niveles de FBG (32).

Los hallazgos del presente estudio están de acuerdo con los de la investigación previa. Sin embargo, a pesar de que la mayoría de los pacientes del estudio no eran diabéticos, no se observó una disminución significativa en la FBG. No obstante, debe tenerse en cuenta que los pacientes diabéticos con más de 1 año de duración de la enfermedad, o que estaban usando medicamentos antidiabéticos, fueron excluidos del estudio actual. Por lo tanto, los cambios en FBG en este estudio no pueden generalizarse, y esto puede considerarse como una de las limitaciones de la presente investigación. Finalmente, el uso del nivel de aminotransferasa en el seguimiento de NAFLD representó la otra limitación del estudio, ya que los hallazgos histológicos son actualmente el método estándar de oro.

Los hallazgos del estudio revelaron la efectividad del extracto de berberis vulgaris en la reducción de las transaminasas hepáticas (ALT y AST), colesterol, triglicéridos, LDL-C y peso. Además, estos factores tienen una estrecha relación con NAFLD. Por lo tanto, debido a su bajo costo y baja incidencia y gravedad de las complicaciones, el extracto de berberis puede usarse como un medicamento suplementario en el tratamiento de la NAFLD.

Expresiones de gratitud.

El presente artículo fue extraído del M.Sc. de la Sra. Iloon Kashkooli. tesis (No. 6088-90). Los autores desean agradecer al Vicedecano de Investigación de la Universidad de Ciencias Médicas de Shiraz, Shiraz, Irán, por apoyar financieramente la investigación. También están agradecidos por la gestión de la escuela de posgrado y la universidad de enfermería y partería por su asistencia en la realización del estudio.