



Revisiones concisas

Silimarina es un aliado contra la resistencia a la insulina

Karla MacDonald-Ramos^a, Layla Michán^b, Alejandra Martínez-Ibarra^a, Marco Cerbón^{a,*} ^aUnidad^b de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes - Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, 11000, México^b Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, 04510, México

article info

Historial del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2020

Aceptado el 12 de agosto de 2020

Online el 17 de setiembre de 2020

Palabras clave:

Resistencia a la insulina

Silimarina

Enfermedad hepática

Obesidad Diabetes

Ensayos clínicos

abstract

La silimarina se obtiene de la planta de cardo mariano *Silybum marianum* y se ha utilizado durante siglos para tratar principalmente enfermedades hepáticas, aunque también se han estudiado sus efectos beneficiosos en la cardioprotección, la neuroprotección, la modulación inmunitaria y el cáncer, entre otros. Es importante destacar que el componente activo de la silimarina, la silibina, es un flavonolignano que presenta diferentes actividades, tales como: antioxidante, antiinflamatorio y, recientemente, propiedades sensibilizadoras de la insulina, que han sido exploradas en ensayos clínicos en pacientes con resistencia a la insulina. En esta revisión, resumimos las investigaciones más relevantes sobre el efecto de la silimarina en el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos, centrando la atención en la resistencia a la insulina, que es bien conocida por desempeñar un rol crucial en la progresión de las enfermedades metabólicas.

© 2020 Fundación Clínica Médica Sur, A.C. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo de acceso abierto - Licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

La silimarina, extraída de los frutos de la planta *Silybum marianum* (L.) Gaertn., contiene una mezcla de flavonolignanos y flavonoides activos. Históricamente, la silimarina se ha utilizado para tratar una serie de enfermedades hepáticas. Los principales flavonolignanos y flavonoides de la silimarina se han identificado como compuestos que poseen muchas actividades farmacológicas [1]. Desde el punto de vista bioquímico, la silimarina tiene propiedades antioxidantes que actúan contra los radicales libres [2], así como efectos antiinflamatorios [3]. En la actualidad, se prescribe para ayudar a tratar enfermedades hepáticas inflamatorias crónicas como la hepatitis crónica y aguda, la esteatosis hepática y la cirrosis [4], así como, recientemente, la diabetes de tipo 2 (T2D) [5].

En la presente revisión, nos centramos en la investigación clínica reciente relacionada con la enfermedad hepática y la T2D, caracterizada por alteraciones metabólicas en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, dando especial importancia a la resistencia a la insulina (IR), ya que la IR desempeña un papel fundamental en la progresión de la enfermedad metabólica. Clínicamente, la IR se encuentra frecuentemente asociada al síndrome metabólico (SM) y representa el mecanismo predominante que subyace a esta condición. Las pruebas sugieren que la IR está asociada a un estado inflamatorio que impulsa la IR y el SM, generando un círculo vicioso que empeora [6]. Varios modelos animales *in vitro* e *in vivo* y estudios clínicos recientes indican que la silimarina puede reducir la IR.

Aquí presentamos las investigaciones más relevantes que demuestran que la silimarina presenta propiedades de sensibilización a la insulina, reduce la IR y mejora los metabolismos alterados de los carbohidratos y los lípidos en condiciones hepáticas, como la cirrosis, la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), la T2D y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), recientemente denominada enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción metabólica (MAFLD) [7]. Las pruebas presentadas sugieren que la silimarina sigue siendo una sustancia prometedora para el tratamiento del hígado metabólico crónico y otras enfermedades metabólicas crónicas como la obesidad y la T2D.

2. Silimarina

S. marianum [8-10] es originaria de las montañas del Mediterráneo, Asia y las regiones del norte de África, pero hoy en día se cultiva en varias partes del mundo [1,11,12]. La silimarina suele encontrarse en forma de extracto estandarizado, y aunque con frecuencia se dice que se obtiene de las semillas de la planta comúnmente conocida como cardo mariano [13]. Aunque, botánicamente, es correcto indicar que la planta tiene cípselas [14] que pueden aparecer como semillas pero que técnicamente son frutos [11,15]. La silimarina (70-80%) está compuesta principalmente por los siguientes seis flavonolignanos, silibina (silibina A y B), isosilibina (isosilibina A y B), silicristina, isosilicristina, silidianina y silimonina, que representan el 1.5-3% del peso seco de la fruta, y otros flavonoides como la taxifolina, la quercetina, el dihidrokaempferol, el kaempferol, la apigenina, la naringina, el eriodictyol y el crisoeriol. Sin embargo, el principal componente activo de la silimarina es la silibina, sinónimo de la silibinina. (Para esta revisión, nos referiremos al principal

* Autor correspondiente.

Correo electrónico: macer@unam.mx (M. Cerbón).
<https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.08.072>

componente activo de la silimarina como silibina, excepto cuando se resuman los resultados de los estudios, momento en el que se hará referencia a la sustancia de la misma manera que en el estudio, para mantener la coherencia con la nomenclatura utilizada). Por otra parte, existe cierta ambigüedad en la bibliografía, sobre si es la silimarina [16], o la silibina [17], o ambas a menos que se especifique, la responsable de ejercer sus efectos beneficiosos [18,19].

El resto de la silimarina (20-30%) está formada por compuestos que incluyen la 5,7-dihidroxicromona, el alcohol dehidroconiferilo, el aceite fijo (60% de ácido linoleico; 30%, de ácido oleico; 9% de ácido palmítico), el tocoferol, los esteroides (colesterol, campesterol, estigmasterol y sitosterol), los azúcares (arabinosa, ramnosa, xilosa y glucosa) y las proteínas [15,20,21]. La silimarina se obtiene mediante un procedimiento de extracción que implica dos pasos. Los frutos de la planta se desgrasan durante seis horas y luego la silimarina se extrae con metanol durante cinco horas. Entre los métodos alternativos para la obtención de silimarina se encuentra la extracción de líquidos a presión, que utiliza extractores a presión elevada y a temperaturas superiores a su punto de ebullición [12].

La silimarina es conocida por sus propiedades antiinflamatorias y su actividad antioxidante, pero también se sabe que ejerce una serie de actividades biológicas y farmacológicas positivas, como la estimulación de la síntesis de proteínas, la cardioprotección, la neuroprotección, la modulación neurotrófica e inmunitaria. La silimarina también ejerce efectos anticancerígenos en líneas celulares de carcinoma humano, y en particular en el metabolismo del hígado, la regeneración celular en daños hepáticos tóxicos. La silimarina muestra una actividad antidiabética y tiene efectos hipolipidémicos y antifibróticos también en la enfermedad hepática inflamatoria crónica [15,22]. Tradicionalmente, se ha empleado durante más de 2000 años para tratar afecciones renales, del bazo, de la vesícula biliar y, principalmente, del hígado [23]. Hoy en día, es un suplemento popular ampliamente utilizado para ayudar en el tratamiento de las enfermedades hepáticas [24,25]. Se han realizado varios estudios para determinar los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de la silimarina, así como sus propiedades biológicas y farmacológicas en el tratamiento del hígado, que se resumen en una revisión reciente [26].

Cuando la silimarina se administra por vía oral, su principal compuesto activo, la silibina, experimenta una amplia circulación enterohepática. Se absorbe en un plazo de dos a cuatro horas y tiene una semivida de eliminación de aproximadamente seis horas. Sólo una parte de la silimarina oral (20-50%) se absorbe en el tracto gastrointestinal, y una cantidad aún menor (3-8%) se excreta en forma inalterada en la orina. La absorción está disminuida debido al extenso metabolismo de fase II, la disminución de la permeabilidad en el intestino, la baja solubilidad acuosa y la rápida excreción en la bilis y la orina. Por tanto, la absorción de la silimarina por vía oral es baja, con una escasa biodisponibilidad [15,22]. Por esta razón, se han formulado muchos compuestos semisintéticos. Las estrategias de fórmulas diseñadas para mejorar la biodisponibilidad de la silimarina incluyen nanocristales, nanosuspensiones y dispersiones sólidas, complejos con ciclodextrinas y fosfolípidos, formulaciones basadas en lípidos (micro y nanoemulsiones, liposomas nanotransportadores basados en polímeros, y nanopartículas de lípidos sólidos y portadores lipídicos nanoestructurados), nanotransportadores basados en polímeros (matrices poliméricas, dendrímeros y nanopartículas poliméricas) y materiales nanoestructurados basados en compuestos inorgánicos [27]. En particular, la silibina puede combinarse con la fosfatidilcolina en forma de una parte de silibina y dos de fosfatidilcolina, y está patentada como Siliphos® (también denominada silípida o fitosoma de silibina) [22]. La silibina fitosomal se absorbe más rápidamente que la silimarina y se ha comprobado que su biodisponibilidad es 4.6 veces mayor en la forma fitosomal que en el extracto simple [28]. En un estudio

reciente con 23 sujetos sanos se evaluó cuál de las dos formulaciones proporcionaba una mejor biodisponibilidad de la silibina, si 45 mg de complejo de silibina-fosfatidilcolina o 70 mg de silimarina en forma de comprimido. Las concentraciones plasmáticas máximas fueron de 207.1 mg/L a 1,4 (± 0.5) h y de 12.6 mg/L a 4.6 (± 5.8) h, respectivamente [29].

3. Silimarina y metabolismo de lípidos

Uno de los primeros estudios en modelos animales para comprobar la capacidad de la silimarina de reducir los niveles de colesterol se realizó en 1998 en ratas hipercolesterolémicas inducidas por la dieta. La silimarina no sólo redujo el contenido de colesterol en el hígado, sino que también aumentó el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) [30]. Como la administración de silimarina junto con otros suplementos ha mostrado efectos beneficiosos, algunos estudios han examinado la combinación de silimarina y otros nutraceuticos. Un estudio realizado en ratas hipertrigliceridémicas demostró que la administración de silimarina y *Prunella vulgaris* disminuía los niveles de colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en plasma y tenía un efecto positivo en el perfil lipídico de los animales [31]. En otro estudio también se probó una combinación de fitosomas de silibina con vitamina E en un complejo de silibina- fosfatidilcolina-vitamina E, formulado para aumentar la biodisponibilidad y la lipofilia de la silimarina. Se probó el efecto del complejo en la fibrosis hepática de ratas, previamente inducida por la administración de dimetilnitrosamina y por la ligadura de los conductos biliares. Se administró a las ratas 250 mg/kg de silimarina y los resultados indican que el complejo redujo el grado de lesión hepática, la activación y proliferación de las células estrelladas hepáticas y la deposición de colágeno [32]. En otro estudio, se analizó la silimarina y la fracción polifenólica de la silimarina sola para ver cuál de las dos afectaba a la absorción del colesterol en ratas alimentadas previamente con una dieta alta en colesterol (HCD). Los resultados mostraron que ambos eran eficaces y que además disminuían el contenido de VLDL, colesterol y triacilglicerol en el hígado. Sin embargo, la silimarina, pero no la fracción polifenólica de la silimarina, aumentó significativamente las HDL [33].

La NAFLD es una epidemia mundial creciente y está relacionada con la obesidad y la IR [34]. Los individuos con NAFLD corren el riesgo de sufrir mortalidad relacionada con el hígado y cardiovascular. La NAFLD incluye esteatosis simple y progresiva y puede asociarse a hepatitis, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular [35]. La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una forma de enfermedad hepática progresiva y una forma grave de NAFLD [36]. Curiosamente, la exposición ambiental al bisfenol A (BPA), un compuesto perturbador endocrino con actividad estrogénica, puede estar implicada en el desarrollo y la progresión de la NAFLD debido a su capacidad para inducir el estrés oxidativo [37]. El efecto positivo de la silimarina sobre la NAFLD y la NASH se ha estudiado también en modelos animales. La silibina (200 mg/kg/d) se probó en un modelo de NASH con ratas. Los animales recibieron un complejo de silibina y fosfatidilcolina durante cinco semanas después de haber sido alimentados con una dieta líquida rica en grasas. El complejo mejoró la esteatosis hepática y la inflamación y disminuyó la peroxidación lipídica inducida por la NASH, la insulina plasmática y el factor de necrosis tumoral α (TNF α) [36]. En un modelo de NAFLD, se administró silibina (26.25 mg/kg/d) a ratas de seis semanas alimentadas con una dieta alta en grasas (HFD). El tratamiento con silibina redujo el contenido sérico de la alanina aminotransferasa (ALT) y el malondialdehído hepático (MDA), aumentó la expresión génica y proteica de la adiponectina pero inhibió la expresión de la resistina.

Además, la silibina estabilizó la fluidez de la membrana mitocondrial [38]. En otro modelo animal se examinó el efecto de la silibina (0,5 mg/kg/d) junto con una HFD en ratas tras inducirles NAFLD. En este caso, la silibina evitó la obesidad visceral y redujo la grasa visceral. El estudio también analizó la expresión génica y descubrió que el tratamiento con silibina mejoraba la lipólisis a través de la regulación al alza de la lipasa adiposa de triglicéridos, e inhibía la gluconeogénesis a través de la regulación a la baja de Forkhead box O1, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa y glucosa-6-fosfatasa [39]. Un modelo experimental similar de rata con NAFLD probó el tratamiento con silibina en animales (silibina 100 mg/kg/día) durante 12 semanas. Los resultados mostraron que el tratamiento redujo la acumulación de lípidos, recuperó la viabilidad celular y alivió la esteatosis en los animales [40].

Se utilizó un modelo experimental con el jerbo *Psammomys obesus* para comprobar el efecto de la silibina en el perfil lipídico después de que los animales ingirieran una dieta alta en calorías durante 14 semanas. Se administró silibina (100 mg/kg/día) después de siete semanas y se comprobó que reducía los niveles de triglicéridos (Tg), mejoraba el metabolismo hepático y revertía parcialmente la esteatosis hepática [41]. Otro estudio probó tres formas distintas de silimarina sobre la dislipidemia y la acumulación de grasa en el hígado en ratas hipertriglicéridémicas hereditarias no obesas. Se administró a los animales un extracto estandarizado de silimarina, silimarina micronizada y silimarina fitosomal, durante cuatro semanas. Todas las formas de tratamiento en los animales redujeron significativamente la Tg, el colesterol total (CT) y aumentaron los niveles de HDL en el plasma, aunque las formas fitosoma y micronizada de la silimarina fueron más eficaces. La expresión proteica de CYP7A1 y CYP4A también aumentó y puede ser responsable del efecto hipolipidémico de la silimarina [42]. Otro estudio que mostró resultados positivos en el metabolismo hepático trató a ratas alimentadas con HCD con silibina (300 y 600 mg/kg). Los resultados mostraron una disminución significativa del CT, Tg, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), y un aumento del HDL hepático también, de manera dependiente de la dosis [43]. Los efectos de la silimarina se analizaron en otro modelo de NAFLD en ratones. Los resultados mostraron una vez más que la silimarina atenúa la esteatosis hepática, aumentaba las HDL y disminuía las LDL. Además, este estudio encontró un papel en la regulación del ARNm de los genes implicados en el metabolismo de los lípidos. Curiosamente, la silimarina no mostró ningún efecto sobre las transaminasas hepáticas [44], como se había informado en otros estudios. En un modelo distinto de ratón con NAFLD, los animales fueron alimentados con una HFD durante tres meses para inducir IR y obesidad, tras lo cual se añadió silimarina a la dieta (40 mg/100 g) durante seis semanas más. La silimarina tuvo un efecto positivo sobre la dislipidemia y, en particular, mejoró la transactividad del receptor X de farnesilo (FXR). Estos hallazgos sugieren que la silimarina puede ejercer sus efectos positivos mediante la estimulación de la señalización del FXR [45]. En otro modelo de NAFLD, se indujo el estrés oxidativo, la oxidación de estrógenos y la proliferación en cultivos de células HepG2 mediante la adición de BPA a una concentración de 0,05 μ M. El BPA es un importante factor de riesgo en el empeoramiento y la progresión de la NAFLD. El tratamiento con 68 μ M de extracto de silibina contrarrestó los efectos nocivos del BPA al disminuir la captación de glucosa y la peroxidación lipídica. Además, el tratamiento con silibina activó la síntesis del metabolito de la vitamina D3 y evitó la oxidación de las hormonas esteroideas. Los resultados sugieren que el tratamiento con silibina podría contrarrestar estos efectos en pacientes con NAFLD [46]. En un modelo de NASH en ratones, los animales fueron alimentados con una dieta deficiente en metionina y colina y tratados con

silibina simultáneamente durante seis semanas. Los resultados mostraron que el tratamiento activó de forma significativa el CFLAR (CASP8 (Caspasa 8) y FADD (Fas associated via death) como regulador de la apoptosis) e inhibió la fosforilación de JNK, redujo la ALT y la AST (transaminasa de aspartato) y la Tg, el TC y el MDA hepáticos, promoviendo la β -oxidación y el efflux de los ácidos grasos en el hígado para aliviar la acumulación de lípidos [47].

Aunque los modelos animales experimentales indican que la silimarina mejora el metabolismo de los lípidos, es necesario desarrollar estudios clínicos controlados. Además de estos efectos en el metabolismo de los lípidos, también se han descrito importantes efectos en el metabolismo de los carbohidratos. En las siguientes secciones se resumirán los resultados de los modelos experimentales específicamente sobre el metabolismo de los carbohidratos.

4. La silimarina en la recuperación del daño pancreático y en el metabolismo de carbohidratos

Uno de los primeros modelos animales en los que se probaron los efectos de la silimarina en el metabolismo de los carbohidratos se realizó en ratas tratadas con alloxan para inducirles una T2D. A continuación, se administró silimarina a los animales (200 mg/kg de peso corporal) durante siete días. Los resultados demostraron que la silimarina era capaz de inducir la recuperación de la función pancreática mediante la expresión de las proteínas de la insulina y el glucagón, la normoglucemia y la recuperación de los niveles séricos de insulina [48]. Otro estudio analizó el efecto de la silimarina en el factor de transcripción Pdx1, central en la expresión del gen de la insulina, en ratas parcialmente pancreatectomizadas. El tratamiento con silimarina indujo un aumento de la expresión del gen Pdx1 y de la insulina y, por tanto, los niveles séricos de insulina aumentaron. Los resultados sugieren que la silimarina puede inducir la proliferación de las células productoras de insulina [49]. En un modelo similar de rata parcialmente pancreatectomizada, se comprobó el efecto de la silimarina sobre el factor de transcripción Nkx61 (clave para la diferenciación, neogénesis y mantenimiento de las células β -pancreáticas). Las ratas fueron tratadas con silimarina (200 mg/kg/día) durante períodos de hasta 63 días. Los grupos tratados con silimarina mostraron un aumento de la expresión de Nkx61 y de la insulina génica, la neogénesis de las células β y un aumento de los niveles séricos de insulina y glucosa [50].

Como se ha demostrado que la silimarina tiene diversos grados de biodisponibilidad según el tipo de formulación utilizada, un estudio probó un diseño de nanopartículas en un modelo animal de diabetes inducido mediante estreptozotocina. Tras 28 días de tratamiento con silimarina en los animales, los niveles de glucosa en sangre volvieron a valores casi normales y la insulina sérica se normalizó. Se produjo una reducción significativa de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y se restauró el glucógeno hepático [51]. Otro modelo de diabetes investigó la actividad citoprotectora de la silimarina contra la apoptosis de los cardiomiocitos inducida por la diabetes. Después de que los animales fueran tratados con silimarina (120 mg/kg/día) durante diez días, los niveles de glucosa volvieron a la normalidad y mostraron una restauración de las células β pancreáticas [52]. Por último, en un estudio con ratas hipertriglicéridémicas hereditarias, la forma micronizada de silimarina redujo significativamente los niveles de glucosa e insulina [42].

5. La silimarina mejora la resistencia a la insulina (IR)

Muchas patologías hepáticas están relacionadas con la IR, y es bien sabido que la IR suele preceder al desarrollo de la T2D y está fuertemente asociada al sobrepeso y la obesidad [53]. La IR en estados obesos también está relacionada con la inflamación crónica. En resumen, la IR se caracteriza por el entorno inflamatorio que se genera en la obesidad, y la obesidad es uno de los principales factores que contribuyen a desarrollar la IR [54]. Se ha demostrado que cuando las concentraciones de TNF α disminuyen en el tejido adiposo, otros tejidos se sensibilizan a la insulina. El TNF α también activa quinasas intracelulares como la c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y el complejo de quinasas I kappa B (IKK) que inhiben la señalización de los receptores de insulina mediante la fosforilación de residuos de serina que a su vez inhiben el sustrato 1 de la insulina. La activación de los factores de transcripción Proteína activadora 1 (AP-1) y Factor nuclear kappa-cadena ligera-reforzador de células B activadas (NF-kB), que se expresan en los estados obesos, inducen una producción exacerbada de citoquinas pro-inflamatorias. La secreción de citoquinas se libera del tejido adiposo a la circulación, aumentando así los niveles circulantes de moléculas pro-inflamatorias con efectos endocrinos en el músculo y el hígado, lo que a su vez aumenta la IR [55].

En los estados no resistentes a la insulina, la activación del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) - fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) - proteína quinasa B (Akt) promueve la expresión del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) en la superficie celular [56]. En todos los tipos de células, el receptor de insulina inicia la señalización metabólica para reclutar proteínas que se unen a la tirosina fosforilada y activan otros efectores descendentes en la cascada de señalización [6]. En los estados obesos, la hiperglucemia, los niveles elevados de ácidos grasos y la producción de citoquinas pro-inflamatorias aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el estrés oxidativo, que a su vez activan las cascadas de señalización de serina y treonina quinasa, sensibles al estrés, así como la JNK y el inhibidor de la subunidad beta de la quinasa del factor nuclear kappa-B (IKK- β). En conjunto, estos procesos dan lugar al desarrollo de la IR [57-61]. Los siguientes estudios, además de analizar los efectos de la silimarina en el metabolismo de los lípidos y/o los carbohidratos, informan específicamente del efecto de la silimarina en la IR.

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa (NOS) y desempeña un papel importante en la disfunción endotelial. El hígado regula los niveles circulantes de ADMA, pero una disminución de ésta se relaciona con la mejora de la IR. En el siguiente estudio, el tratamiento con silibinina mejoró la disfunción endotelial en ratones db/db al reducir los niveles de ADMA circulante y vascular [62]. Otro estudio probó la silibinina en un modelo de rata con NAFLD. Después de alimentar a los animales con una HFD durante seis semanas, se les administró un tratamiento con silibinina (silibinina 26,25 mg/kg/día). Los resultados mostraron una mejora de la IR en las ratas tratadas con silibinina [38]. El mismo grupo de estudio analizó posteriormente el efecto del tratamiento con silibinina (0,5 mg/kg/día) en un modelo experimental similar sobre el índice Homeostasis model assessment-IR (HOMA-IR), la prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal y la prueba de tolerancia a la insulina (ITT). Los resultados demostraron que la silibinina mejoraba la IR al disminuir el HOMA-IR y aumentar la pendiente del ITT [39]. En otro modelo de rata, las ratas fueron alimentadas con una HFD para desarrollar NAFLD. Los animales fueron tratados con silibinina (silibinina 100 mg/kg/día) durante 12 semanas y el tratamiento redujo la IR mediante la regulación a la baja de la resistina y la restauración de la vía IRS-1/PI3K/Akt [40].

En cambio, en otro modelo animal, se observó que la silimarina induce y potencia la IR. En este estudio, las ratas fueron alimentadas con comida normal o rica en fructosa para desarrollar la IR. A continuación, se administró a los animales silimarina por vía oral (200 mg/kg/d) y se compararon los

cambios en la expresión de la fosfatasa y la tensina homóloga (PTEN, una proteína que regula la señalización de la insulina y el metabolismo de los lípidos y la glucosa) en el músculo esquelético y el hígado. Tras inducir la IR en ratas, el tratamiento con silimarina aumentó la expresión de PTEN observada en el músculo esquelético y el hígado de los animales. La expresión de PTEN y las señales relacionadas con la insulina también se analizaron en células de la línea celular de mioblastos de rata (L6). Tras el tratamiento con silimarina, disminuyó la fosforilación de Akt en las células de mioblastos L6 y se observó una condición de alta glucosa. En conjunto, estos resultados sugieren que la silimarina fue capaz de interrumpir la señalización de la insulina, a través del aumento de la expresión de PTEN, e inducir la IR [63]. En un modelo de diabetes en jerbos (*Psammomys obesus*), se administró silibinina (100 mg/kg al día) a los animales después de siete semanas de dieta hipercalórica durante otras siete semanas, y los resultados mostraron que el tratamiento con silibinina redujo la IR [41]. En otro estudio in vitro se comprobó el efecto de la silibinina sobre la IR inducida por el palmitato en miotubos C2C12 (línea celular de mioblastos de ratón). Se descubrió que la silibinina mejoraba la IR al regular a la baja la fosforilación tanto de JNK como de IKK β , evitando así la inhibición de la vía IRS-1/PI3K/Akt [64].

En un estudio con ratones obesos, el tratamiento con silimarina provocó una pérdida de peso corporal y una reducción de la masa grasa del epidídimo. También se mejoró el perfil lipídico de los animales y se redujo la inflamación, lo que se evidenció en la disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias, la reducción del daño histológico en el hígado y la mejora de la IR [65]. En otro estudio animal con ratones alimentados con una dieta alta en grasas (HFD), el tratamiento con silimarina redujo el peso corporal junto con la intolerancia a la glucosa y la IR, al disminuir los indicadores de estrés oxidativo en el hígado, la expresión de NF-kB y los niveles de TNF α . Se utilizó otro modelo de ratón con HFD para comprobar el efecto de la silimarina en las transactividades NF-kB y FXR tras el tratamiento con silimarina (40 mg/100 g) en ratones obesos y resistentes a la insulina. El tratamiento de los animales con silimarina mejoró la IR [45]. Por último, se administró extracto de *S. marianum* (SME) a ratas después de alimentarlas con una HFD durante 11 semanas para inducirles obesidad. A continuación, los animales fueron tratados con SME durante siete y once semanas, tras lo cual los resultados mostraron una mejora de la IR [66].

Como han demostrado los resultados, la exploración de los mecanismos a través de los cuales la silimarina mejora la función hepática mediante la reducción de la IR puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad hepática [25]. En la siguiente sección, resumimos los ensayos clínicos que, además de analizar los parámetros metabólicos antes y después del tratamiento con silimarina, midieron específicamente la glucosa y la insulina en ayunas o a diario, y/o el HOMA-IR, y por lo tanto el impacto de la silimarina en la IR.

6. La silimarina en ensayos clínicos

En estudios clínicos recientes, el tratamiento con silimarina en pacientes con T2D, NAFLD, cirrosis y VHC, ha dado resultados favorables en cuanto a la IR.

Uno de los primeros ensayos clínicos realizados en humanos con tratamiento de silimarina relacionado con la IR probó el efecto de la silimarina en 60 pacientes diabéticos con cirrosis. Los pacientes recibieron 600 mg diarios de silimarina (Legalon®) o un placebo durante seis meses, además del tratamiento estándar. Los niveles medios de glucosa en sangre en ayunas (FBG), glucosa en sangre diaria (DBG), glucosuria diaria, HbA1c, necesidad de insulina diaria e insulina en sangre en ayunas (FBI), entre otros parámetros, disminuyeron en los pacientes tratados con silimarina. Los resultados sugieren que,

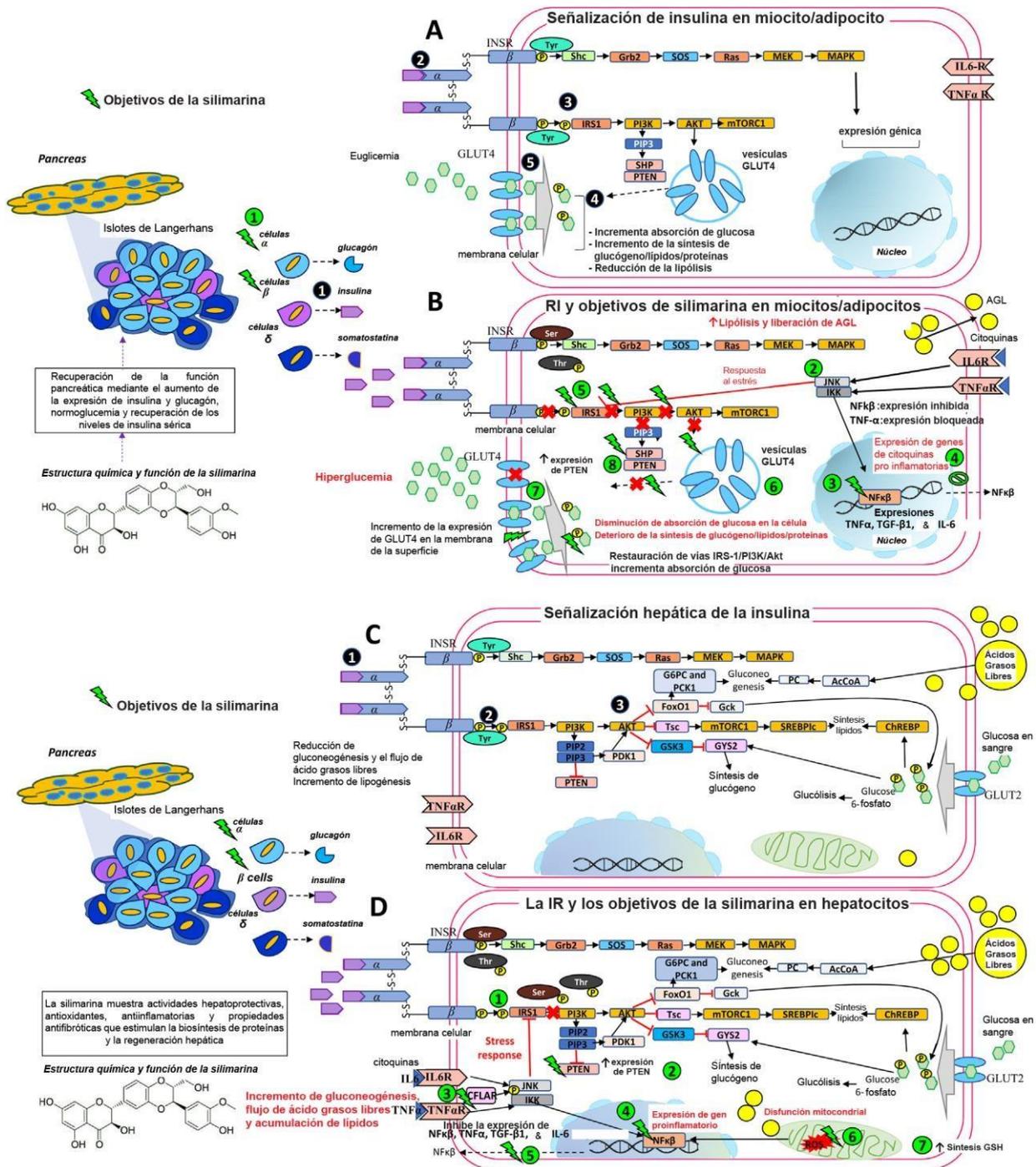


Fig. 1. Objetivos terapéuticos de la silimarina en la IR.

A) La insulina es liberada por células pancreáticas beta **1** en respuesta al elevado nivel de glucosa en la sangre para mantener una glucosa homeostática en la sangre. La insulina se une a su receptor INSR **2** y una fosforilación Tyr que activa múltiples rutas de señalización, principalmente las rutas PI3K y MAPK. Sin embargo, la insulina regula el metabolismo de carbohidratos y lípidos principalmente a través de la activación de la ruta PI3K, iniciada por la interacción entre la activa, auto fosforilada INSR con IRS1 **3**. La insulina promueve la translocación de GLUT4 de compartimentos intracelulares a membrana plasmática a través de una ruta dependiente de la activación de PI3K y Akt **4** promoviendo la captación y almacenamiento de glucosa en el tejido muscular y adiposo **5** [5,6,33,50,57].

B) En un estado resistente a la insulina, las células objetivo (miocitos y adipocitos) tienen una respuesta disminuida a la acción de la insulina y se produce hiperinsulinemia. La señalización deficiente de la insulina es atribuible a defectos en la unión de la insulina con su receptor y/o a modificaciones posteriores a la unión de la insulina que alteran la funcionalidad de las proteínas de la cadena descendente, como la fosforilación en los residuos Ser/Thr del INSR y el IRS1. Esto, a su vez, disminuye la actividad de PI3K y Akt, y la expresión, función y translocación del transportador GLUT4, con la consiguiente disminución de la captación de glucosa por el músculo esquelético y el deterioro de la síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas. En los adipocitos, el aumento de la lipólisis incrementa la liberación de FFA en el hígado. La silimarina contribuye a la recuperación de la función pancreática mediante el aumento de la expresión de insulina y glucagón **1**, la normoglicemia y la recuperación de los niveles séricos de insulina. La silimarina también inhibe la fosforilación de JNK e IKK **2** y la expresión de NfκB **3**, lo que se resulta en una menor producción de citoquinas proinflamatorias (TNFα, IL6) **4**.

utilizada como complemento de la insulina exógena, la silimarina puede aumentar la sensibilidad de los receptores de insulina [67]. Unos años más tarde, el mismo grupo de investigación llevó a cabo un estudio abierto y controlado de 12 meses de duración en 60 pacientes diabéticos con cirrosis, tratados con silimarina o placebo como en el estudio anterior, y con terapia estándar. Los resultados mostraron una disminución significativa de los niveles de FBI, de los niveles medios de DBG, de la glucosuria diaria y de la HbA1c tras cuatro meses de tratamiento. Al final del periodo de tratamiento, se encontró una disminución significativa de los niveles de FBI, y de las necesidades medias de insulina exógena, además de los niveles de péptido C basal y estimulado por glucagón y los niveles de MDA utilizados para medir la fibrosis en el hígado. El tratamiento con silimarina fue capaz de reducir la peroxidación lipídica, la IR, la sobreproducción endógena de insulina y la necesidad de insulina exógena [68]. De forma similar al grupo de pacientes tratados en estos ensayos, se realizó un estudio de tres centros, doble ciego y aleatorizado con placebo en 42 pacientes diabéticos con enfermedad hepática crónica asociada. Se utilizó una formulación de silibina-beta-ciclodextrina (denominada IBI/S) (135 mg/día de silibina por os) durante seis meses. Los pacientes tratados mostraron una reducción significativa de los niveles de FBI y Tg, y se observó la misma tendencia en DBG, HbA1c y HOMA-IR, aunque las diferencias no fueron significativas. La secreción de insulina no se vio afectada, al igual que los niveles de CT y HDL [69].

En otro estudio, se administró un complejo diferente de silibina con vitamina E y fosfolípidos (188 mg de silibina al día, RealSIL®) o placebo a 85 pacientes con NAFLD con o sin VHC (estos últimos no respondían al tratamiento con interferón y ribavirina) durante seis meses. Se analizaron los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y la fibrosis hepática y se comprobó que el tratamiento mejoraba la IR. Los resultados mostraron una disminución significativa del HOMA-IR y de la insulinemia, así como de los niveles de ALT, Gamma-glutamyl transferasa (GGT) y fibrosis hepática en ambos grupos [70-72]. En otro estudio, se administró silimarina a 96 pacientes con NAFLD y a 32 controles sanos con silimarina (600 mg diarios) o GKY (mezcla de hierbas tradicionales chinas). Aunque no se produjeron cambios en la IR, hubo una disminución significativa de los niveles de Tg, TC y ALT en el grupo con NAFLD tratado con silimarina [73]. Un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego en 51 pacientes diabéticos recibió silimarina (600 mg diarios) o placebo durante cuatro meses, además de la terapia convencional. Los resultados mostraron una disminución significativa de los niveles de HbA1c, FBG, TC, LDL, HDL, Tg, ALT y AST, pero ninguna disminución significativa de los niveles de insulina tras el tratamiento [74]. Otro estudio utilizó el mismo complejo de silimarina y la misma dosis que Trappoliere et al. durante tres meses en 30

pacientes con VHC crónico y diez pacientes con esteatosis hepática pero sin VHC. Tras el tratamiento, los pacientes con VHC mostraron una disminución significativa de la ALT, la AST, la proteína reactiva (PCR), la interleucina-2 (IL-2) y la interleucina-6 (IL-6), pero no una disminución significativa del HOMA-IR, la insulinemia o la glucosa sérica. Sin embargo, los pacientes sin VHC mostraron una disminución significativa de los niveles de ALT, AST, GGT y fosfatasa alcalina, Tg, FBG, insulinemia, HOMA-IR, CRP, Interferón-gamma (IFN-γ), TNFα e IL-6, después del tratamiento. Los resultados sugieren que la silimarina fue capaz de mejorar el metabolismo hepático y de los carbohidratos en pacientes con NAFLD de forma más eficaz sin infección por el VHC, que en aquellos con infección por el VHC [75]. En otro estudio realizado en 138 pacientes con NAFLD y 36 pacientes con VHC se utilizó el mismo complejo de silibina que en el estudio anterior, o un placebo durante 12 meses junto con las modificaciones del estilo de vida recomendadas y dietas diseñadas individualmente en un ensayo clínico multicéntrico, de fase III y doble ciego. Tras el tratamiento, los resultados mostraron mejoras significativas en los niveles plasmáticos de las enzimas hepáticas, el HOMA-IR y la histología hepática [76].

Se administró una formulación diferente de silimarina combinada con otro nutracéutico a 22 pacientes diabéticos con un control glucémico subóptimo a pesar del uso de la terapia estándar. La formulación consiste en silimarina y berberina, esta última utilizada para tratar la hipercolesterolemia y la diabetes. Los pacientes recibieron 210 mg de silimarina (Berberol®) durante 90 días. Tras el tratamiento, los niveles de HbA1c, insulina basal, HOMA-IR, TC, LDL y Tg se redujeron significativamente. Curiosamente, no se observaron cambios significativos en las HDL, las FBG, el índice de masa corporal (IMC), el peso o el perímetro de la cintura (CC) [77]. Berberol® se utilizó de nuevo en otro ensayo clínico con 105 pacientes con sobrepeso, euglucémicos y dislipidémicos con bajo riesgo cardiovascular durante tres meses en un diseño doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes se sometieron primero a un período de rodaje de seis meses con recomendaciones de dieta y actividad física. Después del tratamiento, los pacientes se sometieron a un período de lavado de dos meses, seguido de un tratamiento de tres meses adicionales. El tratamiento mejoró la IR, con una disminución significativa del FPI y del HOMA-IR. Además, los niveles de CT, LDL y Tg disminuyeron y los niveles de HDL aumentaron [78]. En otro ensayo del mismo grupo de investigación, se utilizó Berberol® (silimarina 210 mg) una vez más para tratar a 137 pacientes euglucémicos y dislipidémicos que no toleraban dosis elevadas de estatinas en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Los pacientes que pudieron tolerar la mitad de la dosis de estatinas comenzaron el tratamiento con Berberol® (silimarina 210 mg) durante seis meses y las estatinas con una dieta adecuada y actividad física. El tratamiento redujo la IR, la FBG, el FPI y el HOMA-IR [79,80].

Al disminuir la inflamación, se favorece la señalización de la vía IRS-1/PI3K/Akt **5**, incrementando la expresión de GLUT4 **6**, la absorción de glucosa **7** y la expresión de PTEN **8** en células musculoesqueléticas [5,6,33,38,50,57,61].

C) En un estado sensible a la insulina, la unión de la insulina al INSR **1** y la fosforilación de los residuos de tirosina **2** conduce a la activación de la ruta PI3K-Akt **3**, que contribuye a la síntesis de glucógeno, la disminución de la gluconeogénesis, la protección contra la apoptosis, la estimulación de la traducción del ARNm y la síntesis de lípidos y proteínas a través de las vías GSK3, mTOR y FoxO [5,6,33,50,57].

D) En un estado de resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia provoca un aumento de la gluconeogénesis, la captación de AGL, la acumulación de lípidos en el interior de la célula y una disminución de la síntesis de glucógeno. Esto genera ROS en la cadena mitocondrial que actúan sobre los ácidos grasos de la membrana celular provocando la peroxidación lipídica. Las ROS inducen la síntesis de citoquinas proinflamatorias, como el TNF-α, el TGF-1 y la IL-6. La silimarina restaura la señalización de la ruta IRS-1/PI3K/Akt **1**, aumenta la expresión de PTEN **2**, activa la expresión de CFLAR e inhibe la fosforilación de JNK e IKK **3**, la expresión de NfκB **4**, y la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNFα, IL6) **5**, elimina los radicales libres resultantes de la peroxidación lipídica **6** y aumenta el contenido celular de GSH **7** [5,6,33,38,44,50,57,61].

Akt, proteína quinasa B; CASP8, caspasa 8; CFLAR, regulador de la apoptosis similar a CASP8 y FADD; FADD, vía de muerte asociada a Fas; FFA, ácidos grasos libres; FoxO, Forkhead box O; GLUT4, transportador de glucosa 4; GSH: glutatión; GSK3: glucógeno sintasa cinasa 3; IKK: complejo cinasa I kappa B; IL-6: interleucina 6; INSR: receptor de insulina; IRS1: sustrato 1 del receptor de insulina; JNK: c-Jun cinasa N-terminal; MAPK: cinasas activadas por mitógenos; mTOR: diana de rapamicina en mamíferos; NfκB: factor nuclear kappa de cadena ligera potenciador de células B activadas; PI3K: fosfatidilinositol 3 cinasa; PTEN: fosfatasa y tensina homóloga; ROS: especies reactivas del oxígeno; Ser: serina; TGF-β1: factor de crecimiento transformante beta-1; Thr: treonina; TNFα: factor de necrosis tumoral α; Tyr: tirosina.

Ese mismo año, otros tres estudios publicaron resultados sobre el efecto de la silimarina en la IR. El primer ensayo evaluó el efecto de la formulación del complejo de silibina y fitosomas utilizada anteriormente por otros grupos de investigación. Se administró RealSil® (silibina 188 mg, a diario) a 30 pacientes con sobrepeso y NAFLD durante seis meses, además de una dieta mediterránea hipocalórica personalizada (1400-1600 kcal/día). A otros dos grupos de pacientes se les prescribió sólo la dieta o ninguna de las dos cosas. El tratamiento más la dieta mejoró la IR y redujo significativamente los niveles de FBG, FPI, HOMA-IR, IMC, peso, WC, TC e índice de hígado graso [81]. Sin embargo, en otro estudio se utilizó una formulación diferente de silimarina (Eurosil 85®) con pacientes con NAFLD a los que se les prescribió silimarina (540,3 mg diarios) y vitamina E durante tres meses, además de una dieta hipocalórica y actividad física, o sólo una dieta hipocalórica. El IMC, el peso, el CW, los niveles de GGT, el índice de hígado graso y la puntuación de fibrosis de la NAFLD disminuyeron de forma significativa, pero no el HOMA-IR, en el grupo tratado [82]. En un estudio piloto prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y a ciegas, se administró una formulación de silimarina utilizada anteriormente, pero con una dosis diferente, a 40 pacientes diabéticos con control glucémico subóptimo e IR. Se prescribió a los pacientes 420 mg de silimarina en forma de Legalon® durante 90 días o un placebo junto con el tratamiento estándar para la T2D. Tras el tratamiento, la IR mejoró, con una reducción significativa de los niveles de HOMA-IR, FBG, insulina sérica, Hb1Ac, TC, Tg, LDL y VLDL y un aumento significativo de HDL [83]. Sin embargo, en otro estudio se probó una formulación de silimarina con berberina, combinada con extracto de arroz fermentado. Se administró silimarina (210 mg diarios, Berberol® K) o placebo a 143 pacientes normotensos con sobrepeso e hipercolesterolemia, además de una dieta adecuada y actividad física, en un ensayo aleatorizado y doble ciego de tres meses de duración. Los resultados demostraron una disminución significativa de los niveles de CT, LDL, Tg, proteína C reactiva de alta sensibilidad, TNFα e IL-6 en los pacientes tratados, sin una disminución significativa de la FBG o del HOMA-IR [84]. Otro ensayo en el que se utilizó silimarina en combinación con berberina únicamente, se llevó a cabo en 136 individuos obesos con T2D, IR y otros parámetros alterados de glucosa y lípidos. Los pacientes recibieron 210 mg de silimarina o placebo y siguieron una dieta baja en calorías durante 52 semanas. El tratamiento redujo de forma significativa la IR, el HOMA-IR, la HbA1c, los niveles de CT, LDL, Tg y ácido úrico, el PC, la grasa troncal y visceral y la presión arterial sistólica y diastólica a los seis y 12 meses. Además, los niveles de HDL aumentaron significativamente después de 12 meses [85]. En otro estudio, se administraron 420 mg de silimarina (Livergol®) o placebo a 40 pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad junto con el tratamiento estándar durante 45 días, en un ensayo clínico paralelo, aleatorizado, triplemente ciego y controlado con placebo. El tratamiento redujo la IR, la insulina, el HOMA-IR y el índice cuantitativo de comprobación de la sensibilidad a la insulina (QUICKI), el CT, la Tg y los niveles de LDL, y aumentó los niveles de HDL de forma significativa [86]. Un estudio reciente analizó la influencia de la variante del gen de la proteína 3 que contiene el dominio de la fosfolipasa similar a la patatina (PNPLA3) en pacientes con NAFLD sobre la respuesta al tratamiento con 420 mg de Eurosil 85® (aproximadamente 60% de silimarina y 30 UI de vitamina E) durante seis meses en 54 pacientes con NAFLD. Ninguno de los pacientes mostró una mejora de la IR. Sin embargo, los pacientes que no eran portadores de la variante genética mostraron reducciones significativas de AST, ALT y GGT.

Curiosamente, los pacientes con la variante mostraron un aumento significativo del HOMA-IR y de la glucosa. Los resultados de este estudio sugieren que los individuos con esta variante, presente en el 49% de la población hispana, respondieron mal al tratamiento [87]. También es importante definir si los efectos de la silimarina dependen también de los hábitos nutricionales relacionados con los antecedentes genéticos o no [88].

Posteriormente, un estudio reciente con 90 pacientes con NAFLD y 30 controles sanos (diagnosticados de reflux), probó una nueva formulación similar a RealSIL®, con vitamina D, RealSIL 100D® (303 mg de silimarina, vitamina E (utilizada para estabilizar la fórmula) y vitamina D en un complejo de silibina-fosfolípido) dos veces al día durante seis meses con seguimiento a los 12 meses. Los resultados mostraron una mejora significativa (normalización de la variable específica por debajo del límite superior del nivel del rango de normalidad) en la IR, al reducir la insulina y el HOMA-IR, así como la esteatosis en los pacientes tratados [89]. Posteriormente, la misma formulación (RealSIL 100D®) y la misma dosis que en el estudio anterior se probaron en un ensayo clínico independiente en 32 pacientes varones con NAFLD expuestos al BPA. El tratamiento mejoró la IR al disminuir los niveles de insulinemia y HOMA-IR, así como otros parámetros metabólicos, como ALT y AST, proteína C reactiva y TNFα. Curiosamente, el tratamiento con esta formulación de silimarina también redujo los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, marcadores de peroxidación lipídica y estrés oxidativo que son directamente proporcionales a los niveles de exposición al BPA. Además, el tratamiento aumentó las concentraciones de BPA conjugado y redujo las de su forma libre, en la orina. Los resultados sugieren que el tratamiento puede contribuir a acelerar la detoxificación del BPA, mejorar el poder antioxidante celular en los pacientes con NAFLD y, lo que es más importante, reducir la IR [90].

7. Discusión

Los preparados de silimarina se han utilizado durante siglos para tratar las enfermedades hepáticas. La silimarina, extraída del fruto de esta planta, contiene avonolignanos y avonoides que han demostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento de las enfermedades hepáticas por sus propiedades antiinflamatorias y metabólicas. Recientemente, una serie de estudios ha demostrado que, además, la silimarina presenta propiedades protectoras del páncreas y mejora de forma importante la IR en los procesos metabólicos de los lípidos y los carbohidratos [48-50].

En general, los estudios diseñados para analizar el efecto de la silimarina sobre la IR (aunque heterogéneos en cuanto a la patología, las características de los pacientes y la formulación de la silimarina, la dosis y la duración del tratamiento) demostraron que el uso de la silimarina mejora los parámetros metabólicos y de la IR. Aunque por lo general la silimarina se encuentra en forma de extracto estandarizado, las discrepancias en los resultados de algunos estudios que no mostraron una mejora del estado metabólico o de la IR, pueden deberse en parte a los diferentes tipos de formulaciones administradas a los pacientes y requieren una mayor exploración [91]. Además, el uso de flavonolignanos y flavonoides puros, las combinaciones derivadas de la planta de cardo mariano de la misma, o las formulaciones de silimarina con otros nutracéuticos, deberían ser uniformes en futuros estudios. Algunos de los estudios resumidos en esta revisión utilizaron la silimarina en un complejo de Siliphos® con una mayor biodisponibilidad demostrada, junto con otro suplemento como la vitamina E o la berberina. Otros estudios no especificaron la cantidad de silibina utilizada, o si se empleó una forma estandarizada del extracto.

Aun así, otros estudios recomendaron modificaciones en el estilo de vida de los pacientes, dietas diseñadas individualmente y recomendaciones dietéticas, que pueden ser factores confusos para precisar los efectos de la silimarina. En algunos casos, los estudios mostraron cambios positivos significativos con el placebo. Sin embargo, teniendo en cuenta los factores mencionados anteriormente, los pacientes con T2D pudieron disminuir los niveles de glucosa e insulina, y por tanto el HOMAIR, y la necesidad de insulina exógena. En los pacientes con NAFLD con o sin VHC y/o cirrosis, los niveles del metabolismo hepático mejoraron.

Además, algunos estudios no tuvieron en cuenta el IMC del paciente. Como se ha mencionado anteriormente, la inflamación secundaria a la obesidad interfiere en la correcta señalización de la insulina. Por lo tanto, es importante tener en cuenta el IMC, o al menos la adiposidad visceral, ausente en muchos de los estudios. La silimarina parece actuar directamente sobre el NF- κ B [5], deteniendo así la producción de citoquinas pro-inflamatorias en las que los residuos Thr y Ser se fosforilan e interfieren con la correcta señalización de la insulina [60]. En cambio, debido a los efectos anti-inflamatorios de la silimarina, la disminución de la inflamación en los estados de obesidad [65,92] permite la fosforilación de los residuos Tyr y mejora la señalización de la insulina, mejorandola IR (véase la Fig. 1).

Otra posible razón de las discrepancias en los resultados de los estudios podría deberse a la falta de identificación de las variantes genéticas individuales en las poblaciones de pacientes. Los resultados del último ensayo clínico mencionado en esta revisión, informaron específicamente de un mal resultado en individuos con la variante PNPLA3 en respuesta al tratamiento. Hasta donde sabemos, este fue el único ensayo que probó las variantes en la población con respecto al efecto de la silimarina en la IR. Esto sugiere que hay variantes dentro de las poblaciones que no responden positivamente a la silimarina en relación con la IR o el metabolismo de los carbohidratos. Por lo tanto, las características genéticas de una población deben ser consideradas y son fundamentales para la prescripción de un tratamiento adecuado como se ha propuesto en la medicina personalizada [93]. En futuros ensayos clínicos se deberán analizar las variantes dentro de la población estudiada para identificar posibles sujetos que no responden al tratamiento.

Por último, como se ha demostrado recientemente, los seres humanos y los organismos vivos están expuestos de forma inevitable y no intencionada al BPA [94]. La exposición al BPA altera los parámetros metabólicos que pueden aumentar la IR y el desarrollo de enfermedades metabólicas como el MAFLD [37,46,90]. Por lo tanto, los futuros estudios clínicos sobre enfermedades metabólicas deberían analizar también los niveles de BPA, ya que se ha demostrado que desempeñan un papel importante en la IR.

8. Conclusiones

Aunque los ensayos clínicos realizados hasta ahora y recogidos en esta revisión son heterogéneos en cuanto a la metodología, los resultados globales de estos estudios apoyan el hecho de que la silimarina mejora la IR en las patologías hepáticas, pero también en las enfermedades metabólicas. Los datos que apoyan el efecto de la silimarina sobre la IR justifican una mayor investigación en ensayos clínicos con preparados farmacéuticos controlados en pacientes que padecen enfermedades metabólicas, como la obesidad y la diabetes, especialmente porque esta población está aumentando y es una epidemia en todo el mundo. Además, el manejo de la enfermedad y el alto coste del tratamiento representan una dificultad para los pacientes y la salud pública. La silimarina

parece ser una alternativa segura para ser utilizada sola o como complemento del tratamiento estándar para los pacientes con IR.

Abreviaciones

ADMA	Dimetilarginina asimétrica
Akt	Proteína quinasa B
ALT	Alanina aminotransferasa
AP-1	Proteína activadora 1
AST	Aspartato transaminasa
BMI	Índice de masa corporal
CASP8	Caspasa 8
CFLAR	CASP8 y FADD como regulador de la apoptosis
CRP	Proteína C reactiva
BPA	Bisfenol A
DBG	Glucosa en sangre diaria
FADD	Fas asociada vía muerte
FBG	Glucosa en sangre en ayunas
FXR	Receptor Farnesil X potenciado
GLUT4	Transportador de glucosa tipo 4
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
HCD	Dieta alta en colesterol
HCV	Virus Hepatitis C
HDL	Colesterol de lipoproteína de alta densidad
HFD	Dieta alta en grasas
HOMA-IR	Evaluación del modelo de homeostasis-IR
IFN- γ	Interferón-gamma
IKK	I kappa B complejo quinasa
IL-2	Interleucina -2
IL-6	Interleucina -6
IR	Resistencia a la insulina
IRS1	Substrato 1 del receptor de insulina
ITT	Prueba de tolerancia a la insulina
JNK	c-Jun quinasa N-terminal
LDL	Colesterol de lipoproteína de baja densidad
MAFLD	Enfermedad del hígado graso asociada a la disfunción del metabolismo
MDA	Malondialdehído
MetS	Síndrome metabólico
NAFLD	Enfermedad del hígado graso no alcohólico
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica
NF-K β	Factor nuclear potenciador de la cadena luminosa kappa de los linfocitos B activados
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinasa
PTEN	Fosfatasa y tensina homóloga
QUICKI	Índice cuantitativo de comprobación de la sensibilidad a la insulina
ROS	Especies de oxígeno reactivas
SME	Extracto de <i>Silybum marianum</i>
T2D	Diabetes tipo 2
TC	Colesterol total
Tg	Triglicérido
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
VLDL	Colesterol de lipoproteína de muy baja densidad
WC	Circunferencia de cintura

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés por declarar.

Reconocimientos

Karla MacDonald-Ramos es una becaria doctoral del programa de Ciencias Biomédicas Sciences programme, UNAM y quiere agradecer al CONA - CyT, Mexico, por el apoyo financiero durante su beca (CVU 780099).

Referencias

- [1] Chambers CS, Holečková V, Petršková L, Biedermann D, Valentová K, Buchta M, et al. The silymarin composition. . . and why does it matter??? *Food Res Int* 2017;100(Pt 3):339–53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2017.07.017>.
- [2] Surai P. Silymarin as a natural antioxidant: an overview of the current evidence and perspectives. *Antioxidants* 2015;4(1):204–47, <http://dx.doi.org/10.3390/antiox4010204>.
- [3] Lovelace ES, Wagoner J, MacDonald J, Bammler T, Bruckner J, Brownell J, et al. Silymarin suppresses cellular inflammation by inducing reparative stress signaling. *J Nat Prod* 2015;78(8):1990–2000, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00288>.
- [4] Informed. NEOCHOLAL-S in Vademecum PR; 2020 [Accessed 31 May 2020] <https://mx.prvademedum.com/medicamento/neocholal-s-14928/>.
- [5] Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: a marriage of many years. *Molecules* 2017;22(2):191, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules22020191>.
- [6] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018;98(4):2133–223, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.
- [7] Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158(7):1999–2014.e1, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
- [8] PubChem Identifier: CID 1548994. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=silybum marianum](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=silybum+marianum). [Accessed 17 May 2020].
- [9] *Silybum marianum* (fruit) – AHPA Botanical Identity References Compendium. 2015. [http://www.botanicalauthentication.org/index.php/Silybum marianum \(fruit\)](http://www.botanicalauthentication.org/index.php/Silybum+marianum+(fruit)). [Accessed 6 June 2020].
- [10] *Silybum marianum*. Wikidata. 2019. <https://m.wikidata.org/wiki/Q55274652>. [Accessed 6 June 2020].
- [11] Mahmoud S. Distribution of silymarin in the fruit of *Silybum marianum* L. *Pharm Anal Acta* 2016;7(11), <http://dx.doi.org/10.4172/2153-2435.1000511>.
- [12] Wianowska D, Wiśniewski M. Simplified procedure of silymarin extraction from *Silybum marianum* L. Gaertner. *J Chromatogr Sci* 2015;53(2):366–72, <http://dx.doi.org/10.1093/chromsci/bmu049>.
- [13] Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González A, Esquivel-Soto J, Esquivel-Chirino C, García-Luna Y, et al. Hepatoprotective effect of silymarin. *World J Hepatol* 2014;6(3):144, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v6.i3.144>.
- [14] Bajwa A, Tariq S, Yuchi A, Hafeez R, Arshad A, Zaman M, et al. Evaluation of antibacterial activity of *Silybum marianum* against pathogenic and resistant bacteria. *Eur J Med Plants* 2016;13(4):1–7, <http://dx.doi.org/10.9734/ejmp/2016/24732>.
- [15] Bijak M. Silybin, a major bioactive component of milk thistle (*Silybum marianum* L. Gaertn.)—chemistry, bioavailability, and metabolism. *Molecules* 2017;22(11), <http://dx.doi.org/10.3390/molecules22111942>.
- [16] PubChem Identifier: CID 1548994. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1548994>. [Accessed 17 May 2020].
- [17] PubChem Identifier: CID 31553. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Silybin>. [Accessed 17 May 2020].
- [18] Liu CH, Jasse J, Hsu HY, Lin LT. Antiviral activities of silymarin and derivatives. *Molecules* 2019;24(8), <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24081552>.
- [19] Polyak SJ, Ferenci P, Pawlotsky JM. Hepatoprotective and antiviral functions of silymarin components in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2013;57(3):1262–71, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26179>.
- [20] Kren V, Walterová D. Silybin and silymarin—new effects and applications. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149(1):29–41, <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2005.002>.
- [21] Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001;15(7):465–89, <http://dx.doi.org/10.2165/00063030-200115070-00005>.
- [22] Javed S, Kohli K, Ali M. Reassessing bioavailability of silymarin. *Altern Med Rev* 2011;16(3):239–49 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21951025/>.
- [23] Abenavoli L, Milic N. Silymarin for liver disease. *Liver Pathophysiol* 2017;6:21–31, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-804274-8.00045-X>.
- [24] Abenavoli L, Izzo AA, Milić N, Cicala C, Santini A, Capasso R. Milk thistle (*Silybum marianum*): a concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. *Phyther Res* 2018;32(11):2202–13, <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6171>.
- [25] Tajmohammadi A, Razavi BM, Hosseinzadeh H. *Silybum marianum* (milkthistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: a review. *Phyther Res* 2018;32(10):1933–49, <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.6153>.
- [26] Gillessen A, Schmidt HHJ. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: a narrative review. *Adv Ther* 2020;37(4):1279, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01251-y>.
- [27] Di Costanzo A, Angelico R. Formulation strategies for enhancing the bioavailability of silymarin: the state of the art. *Molecules* 2019;24:11, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24112155>.
- [28] Kidd P, Head K. A review of the bioavailability and clinical efficacy of milk thistle phytosome: a silybin-phosphatidylcholine complex (Siliphos®). *Altern Med Rev* 2005;10(3):193–203 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16164374/>.
- [29] Nahum M-S, Miguel D-M, Jahir S-N, Ramón S-M, Flores-Murrieta JF. Superior silybin bioavailability of silybin-phosphatidylcholine complex in oily-medium soft-gel capsules versus conventional silymarin tablets in healthy volunteers. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20(1):5, <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-018-0280-8>.
- [30] Krežman V, Škottová N, Walterová D, Ulrichová J, Šimének V. Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Planta Med* 1998;64(2):138–42, <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-957391>.
- [31] Škottová N, Kazdová L, Oliyarnyk O, Večeřa R, Sobolová L, Ulrichová J. Phenolics-rich extracts from *Silybum marianum* and *Prunella vulgaris* reduce a high-sucrose diet induced oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rats. *Pharmacol Res* 2004;50(2):123–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2003.12.013>.
- [32] Di Sario A, Bendia E, Taffetani S, Omenetti A, Candelaresi C, Marziani M, et al. Hepatoprotective and antifibrotic effect of a new silybin-phosphatidylcholine-Vitamin E complex in rats. *Dig Liver Dis* 2005;37(11):869–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2005.05.011>.
- [33] Sobolová L, Škottová N, Večeřa R, Urbánek K. Effect of silymarin and its polyphenolic fraction on cholesterol absorption in rats. *Pharmacol Res* 2006;53(2):104–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2005.09.004>.
- [34] Abenavoli L, Bellentani S. Milk thistle to treat non-alcoholic fatty liver disease: dream or reality. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7(8):677–9, <http://dx.doi.org/10.1586/17474124.2013.842893>.
- [35] Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanded review. *World J Hepatol* 2017;9(16):715–32, <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v9.i16.715>.
- [36] Haddad PS, Haddad Y, Vallerand D, Brault A. Antioxidant and hepatoprotective effects of silybin in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Evid Based Complement Altern Med* 2011;2011, <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/nep164>.
- [37] Dallio M, Masarone M, Errico S, Gravina AG, Nicolucci C, Di Sarno. Role of bisphenol A as environmental factor in the promotion of non-alcoholic fatty liver disease: in vitro and clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(6):826–37, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14499>.
- [38] Yao J, Zhi M, Minhu C. Effect of silybin on high-fat-induced fatty liver in rats. *Braz J Med Biol Res* 2011;44(7):652–9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21755261>.
- [39] Yao J, Zhi M, Gao X, Hu P, Li C, Yang X. Effect and the probable mechanisms of silybin in regulating insulin resistance in the liver of rats with non-alcoholic fatty liver. *Braz J Med Biol Res* 2013;46(3), <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20122551>.
- [40] Zhang Y, Hai J, Cao M, Zhang Y, Pei S, Wang J, et al. Silybin ameliorates steatosis and insulin resistance during non-alcoholic fatty liver disease development partly through targeting IRS-1/PI3K/Akt pathway. *Int Immunopharmacol* 2013;17(3):714–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2013.08.019>.
- [41] Boudierba S, Sanchez-Martin C, Villanueva GR, Daille D, Kocic EA. Beneficial effects of silybin against the progression of metabolic syndrome, increased oxidative stress, and liver steatosis in *Psammomys obesus*, a relevant animal model of human obesity and diabetes. *J Diabetes* 2014;6(2):184–92, <http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.12083>.
- [42] Poruba M, Kazdová L, Oliyarnyk O, Malinská H, Matusková Z, Tozzi Di Angelo I, et al. Improvement bioavailability of silymarin ameliorates severe dyslipidemia associated with metabolic syndrome. *Xenobiotica* 2015;45(9):751–6, <http://dx.doi.org/10.3109/00498254.2015.1010633>.
- [43] Gobalakrishnan S, Asirvatham SS, Janarthanam V. Effect of silybin on lipid profile in hypercholesterolaemic rats. *J Clin Diagn Res* 2016;10(4):FF01–5, <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2016/16393.7566>.
- [44] Ni X, Wang H. Silymarin attenuated hepatic steatosis through regulation of lipid metabolism and oxidative stress in a mouse model of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Am J Transl Res* 2016;8(2):1073–81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158393/>.
- [45] Gu M, Zhao P, Huang J, Zhao Y, Wang Y, Li Y, et al. Silymarin ameliorates metabolic dysfunction associated with diet-induced obesity via activation of farnesyl X receptor. *Front Pharmacol* 2016;7:345, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2016.00345>.
- [46] Lama S, Vanacore D, Diano N, Nicolucci C, Errico S, Dallio M, et al. Ameliorative effect of silybin on bisphenol A induced oxidative stress, cell proliferation and steroid hormones oxidation in HepG2 cell cultures. *Sci Rep* 2019;9(1), <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-40105-8>.
- [47] Liu Y, Xu W, Zhai T, You J, Chen Y. Silybin ameliorates hepatic lipid accumulation and oxidative stress in mice with non-alcoholic steatohepatitis by regulating C/EBP-β/JNK pathway. *Acta Pharm Sin B* 2019;9(4):745–57, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2019.02.006>.
- [48] Soto C, Mena R, Luna J, Cerbón M, Larrieta E, Vital P, et al. Silymarin induces recovery of pancreatic function after alloxan damage in rats. *Life Sci* 2004;75(18):2167–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2004.04.019>.

- [49] Soto C, Raya L, Juárez J, Pérez J, González I. Effect of silymarin in Pdx-1 expression and the proliferation of pancreatic β -cells in a pancreatotomy model. *Phytomedicine* 2014;21(3):233–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2013.09.008>.
- [50] Soto C, Raya L, Pérez J, González I, Pérez S. Silymarin induces expression of pancreatic Nkx6.1 transcription factor and β -Cells Neogenesis in a pancreatotomy model. *Molecules* 2014;19(4):4654–68, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules19044654>.
- [51] Das S, Roy P, Pal R, Auddy RG, Chakraborti AS, Mukherjee A. Engineered silybin nanoparticles educe efficient control in experimental diabetes. *PLoS One* 2014;9(7), <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0101818>.
- [52] Tuorkey MJ, El-Desouki NI, Kamel RA. Cytoprotective effect of silymarin against diabetes-induced cardiomyocyte apoptosis in diabetic rats. *Biomed Environ Sci* 2015;28(1):36–43, <http://dx.doi.org/10.3967/bes2015.004>.
- [53] Santoleri D, Titchenell PM. Resolving the paradox of hepatic insulin resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2019;7(2):447–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.10.016>.
- [54] Freeman AM, Pennings N. Insulin resistance. StatPearls Publishing; 2019 [Accessed 18 April 2019] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939616>.
- [55] Johnson AMF, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013;152(4):673–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.041>. Yang Q, Vijayakumar A, Kahn BB. Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018;19(10):654–72, <http://dx.doi.org/10.1038/s41580-018-0044-8>.
- [56] Yung JHM, Giacca A. Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in obesity and type 2 diabetes. *Cells* 2020;9(3):706, <http://dx.doi.org/10.3390/cells9030706>.
- [57] Yarbeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol* 2019;234(6):8152–61, <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.27603>.
- [58] Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. *Mol Metab* 2017;6(2):174–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2016.12.001>.
- [59] Boucher J, Kleinridders A, Ronald Kahn C. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6(1), <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a009191>.
- [60] Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, Maeda S, Li ZW, Long JM, et al. IKK- β links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nat Med* 2005;11(2):191–8, <http://dx.doi.org/10.1038/nm1185>.
- [61] Li Volti G, Salomone S, Sorrenti V, Mangiameli A, Urso V, Siarkos I, et al. Effect of silibinin on endothelial dysfunction and ADMA levels in obese diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10, <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-10-62>.
- [62] Cheng KC, Asakawa A, Li YX, Chung HH, Amitani H, Ueki T, et al. Silymarin induces insulin resistance through an increase of phosphatase and tensin homolog in wistar rats. *PLoS One* 2014;9(1), <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0084550>.
- [63] Li HB, Yang YRY, Mo ZJ, Ding Y, Jiang WJ. Silibinin improves palmitate-induced insulin resistance in C2C12 myotubes by attenuating IRS-1/PI3K/AKT pathway inhibition. *Braz J Med Biol Res* 2015;48(5):440–6, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20144238>.
- [64] Guo Y, Wang S, Wang Y, Zhu T. Silymarin improved diet-induced liver damage and insulin resistance by decreasing inflammation in mice. *Pharm Biol* 2016;54(12):2995–3000, <http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2016.1199042>.
- [65] Sayin FK. Effects of *Silybum marianum* extract on high-fat diet induced metabolic disorders in rats. *Pol J Food Nutr Sci* 2016;66(1):43–50, <http://dx.doi.org/10.1515/pjfn-2015-0014>.
- [66] Velussi M, Cernigoi AM, Viezzoli L, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Silymarin reduces hyperinsulinemia, malondialdehyde levels, and daily insulin need in cirrhotic diabetic patients. *Curr Ther Res* 1993;53(5):533–45, [http://dx.doi.org/10.1016/S0011-393X\(05\)80660-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0011-393X(05)80660-5).
- [67] Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol* 1997;26(4):871–9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126802>.
- [68] Lirussi F, Beccarello A, Zanette G, De Monte A, Donadon V, Velussi M, et al. Silybin- β -cyclodextrin in the treatment of patients with diabetes mellitus and alcoholic liver disease. Efficacy study of a new preparation of an anti-oxidant agent. *Diabetes Nutr Metab Clin Exp* 2002;15(4):222–31 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12416659/>.
- [69] Trappoliere M, Federico A, Tuccillo C, De Sio I, Di Leva A, Niosi M, et al. Effects of a new pharmacological complex (silybin+vitamin E+phospholipids) on some markers of metabolic syndrome and of a liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a preliminary open pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51(2):193–9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990709>.
- [70] Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, De Sio I, Di Leva A, Del Vecchio Blanco C, et al. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut* 2006;55(6):901–2, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.091967>.
- [71] Loguercio C, Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, De Sio I, Di Leva A, et al. The effect of a silybin-vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007;52(9):2387–95, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-006-9703-2>.
- [72] Yin-quan D, Xiao-fen F, Jian-ping L. The state of insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver and the intervention with Gankangyin. *Chin J Integr Med* 2005;11(2):117–22, <http://dx.doi.org/10.1007/bf02836467>.
- [73] Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, Fakhrzadeh H, Radjabpour B, Toliati T, et al. The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phyther Res* 2006;20(12):1036–9, <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.1988>.
- [74] Falasca K, Ucciferri C, Mancino P, Vitacolonna E, De Tullio D, Pizzigallo E, et al. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection. *J Med Virol* 2008;80(11):1900–6, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21292>.
- [75] Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Chiaramonte M, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin e in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med* 2012;52(9):1658–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.008>.
- [76] di Pierro F, Villanova N, Agostini F, Marzocchi R, Soverrini V, Marchesini G. Pilot study on the additive effects of berberine and oral type 2 diabetes agents for patients with suboptimal glycemic control. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2012;5:213–7, <http://dx.doi.org/10.2147/dms.o.s33718>.
- [77] Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, Romano D, D'Angelo A, Fogari E, et al. Berberis aristata/*Silybum marianum* fixed combination on lipid profile and insulin secretion in dyslipidemic patients. *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(11):1495–506, <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2013.832751>.
- [78] Derosa G, Romano D, D'Angelo A, Maffioli P. Berberis aristata/*Silybum marianum* fixed combination (Berberol[®]) effects on lipid profile in dyslipidemic patients intolerant to statins at high dosages: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Phytomedicine* 2015;22(2):231–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2014.11.018>.
- [79] Derosa G, Romano D, D'Angelo A, Maffioli P. Berberis aristata combined with *Silybum marianum* on lipid profile in patients not tolerating statins at high doses. *Atherosclerosis* 2015;239(1):87–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.043>.
- [80] Abenavoli L, Greco M, Nazionale I, Peta V, Milic N, Accattato F, et al. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(4):519–27, <http://dx.doi.org/10.1586/17474124.2015.1004312>.
- [81] Aller R, Izaola O, Gómez S, Tafur C, González G, Berroa E, et al. Effect of silymarin plus Vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(16):3118–24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26367736/>.
- [82] Elgarf TA, Mahdy MM, Sabri NA. Effect of silymarin supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Adv Res* 2015;3(12):812–21 <https://www.journalijar.com/article/7303/effect-of-silymarin-supplementation-on-glycemic-control-lipid-profile-and-insulin-resistance-in-patients-with-type-2-diabetes-mellitus/>.
- [83] Derosa G, D'Angelo A, Romano D, Maffioli P. Effects of a Combination of *Berberis aristata*, *Silybum marianum* and Monacolin on lipid profile in subjects at low cardiovascular risk; a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Int J Mol Sci* 2017;18(2):1–9, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18020343>.
- [84] Guarino G, Strollo F, Carbone L, Della Corte T, Letizia M, Marino G, et al. Bioimpedance analysis, metabolic effects and safety of the association berberis aristata/silybum marianum: a 52-week double-blind, placebo-controlled study in obese patients with type 2 diabetes. *J Biol Regul Homeost Agents* 2017;31(2):495–502 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28685558/>.
- [85] Ebrahimpour-koujan S, Gargari BP, Mobasser M, Valizadeh H, Asghari-Jafarabadi M. Lower glycemic indices and lipid profile among type 2 diabetes mellitus patients who received novel dose of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) extract supplement: a triple-blinded randomized controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2018;44:39–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.050>.
- [86] Aller R, Laserna C, Rojo MÁ, Mora N, García C, Pina M, et al. Role of the PNPLA3 polymorphism rs738409 on silymarin + vitamin E response in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enfermedades Dig* 2018;110(10):634–40, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2018.5602/2018>.
- [87] Roman S, Ojeda-Granados C, Ramos-Lopez O, Panduro A. Genome-based nutrition: an intervention strategy for the prevention and treatment of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21(12):3449–61, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i12.3449>.
- [88] Federico A, Dallio M, Masarone M, Gravina AG, Di Sarno R, Tuccillo C, et al. Evaluation of the effect derived from silybin with Vitamin D and Vitamin E administration on clinical, metabolic, endothelial dysfunction, oxidative stress parameters, and serological worsening markers in nonalcoholic fatty liver disease patients. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/8742075>.
- [89] Federico A, Dallio M, Gravina AG, Diano N, Errico S, Masarone M, et al. The bisphenol A induced oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease male patients: a clinical strategy to antagonize the progression of the disease. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(10), <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17103369>.
- [90] Fenclova M, Novakova A, Viktorova J, Jonatova P, Dzuman Z, Ruml T, et al. Poor chemical and microbiological quality of the commercial milk thistle-based dietary supplements may account for their reported unsatisfactory and non-reproducible clinical outcomes. *Sci Rep* 2019;9(1):11118, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47250-0>.

- [91] Alsaggar M, Bdour S, Ababneh Q, El-Elimat T, Qinna N, Alzoubi KH. Silibinin attenuates adipose tissue inflammation and reverses obesity and its complications in diet-induced obesity model in mice. *BMC Pharmacol Toxicol* 2020;21(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-020-0385-8>.
- [92] Panduro A, Roman S. Advancements in genomic medicine and the need for updated regional clinical practice guidelines in the field of hepatology. *Ann Hepatol* 2020;19(1):1–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aohep.2019.12.002>.
- [93] Martínez-Ibarra A, Martínez-Razo LD, Vázquez-Martínez ER, Martínez-Cruz N, Flores-Ramírez R, García-Gómez E, et al. Unhealthy levels of phthalates and bisphenol A in Mexican pregnant women with gestational diabetes and its association to altered expression of miRNAs involved with metabolic disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(13):3343. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20133343>.