

©Borgis

*Agnieszka Gryszczyńska, Bogna Opala

Palma sabalowa (*Sabal palmetto* Lodd., Saw palmetto) w łagodnym rozroście gruczołu krokowego

Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich w Poznaniu
Zakład Badania Jakości Produktów Leczniczych i Suplementów Diety
Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Grzegorz Spychalski

*SAW PALMETTO AS A CURATIVE ON BENIGN
PROSTATIC HYPERPLASIA*

SUMMARY

From ages, scientists have interested in discovery plants which have got good influence on human body. Often considers that medicinal plants are very safe for our body. Because prostatic diseases are very common, medicine is looking for a cure which can treat or prevent this problems. One of this plants is saw palmetto. This is a plant from North and South America. This is very popular component of dietary supplements which are used in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Probably, the most important acting of this plant is an antiandrogenic inhibitory influence on 5- α -reductatase type 1 and 2. Many researches are leading to confirm a good properties of saw palmetto.

KEY WORDS: *SAW PALMETTO – BENIGN
PROSTATIC HYPERPLASIA – PROSTATE
CANCER – PERMIXON*

Wprowadzenie

Wielu pacjentów stosuje produkty naturalne, by dodatkowo chronić swój organizm przed różnego rodzaju dolegliwościami, np. dolnych dróg moczowych (*Lower Urinary Tract Symptoms*, LUTS). Produkty pochodzenia roślinnego są szeroko stosowane w Stanach Zjednoczonych. Także w Europie, w takich krajach jak Francja czy Niemcy, preparaty te są często refundowane. Suplementy te nie są uważane przez społeczeństwo za leki. W świadomości społeczeństwa funkcjonują jako bezpieczne dla zdrowia środki lecznicze (choć nie każdy preparat ma potwierdzone bezpieczeństwo stosowania), łatwo dostępne, potencjalnie pomagają w unikaniu operacji oraz chronią przed nowotworami (1). Popularność tego typu preparatów obrazuje chociażby rynek Stanów Zjednoczonych. W latach 1990-1997 zanotowano wzrost sprzedaży preparatów pochodzenia naturalnego o 45,2%, a rynek USA

wart był ponad 5 mld dolarów (2). Dane z 2005 roku wskazują, że tylko Amerykanie wydali na terapię roślinnymi środkami 18 mld dolarów (3).

Jednym z najczęstszych problemów urologicznych występujących u mężczyzn powyżej 60. roku życia jest rozrost gruczołu krokowego (prostaty), który może skutecznie pogorszyć jakość życia. Odnotowuje się, że u około 50% mężczyzn powyżej 60. roku życia występują problemy z prostatą. Natomiast u 85-latków prawdopodobieństwo wystąpienia tego schorzenia wzrasta do 90% (4). Dlatego w dalszym ciągu poszukuje się leku, który skutecznie zniweluje symptomy łagodnego rozrostu prostaty (BPH). Jednym ze sposobów zapobiegania tej chorobie jest stosowanie ekstraktu z owoców palmy sabalowej. Produkt ten często nazywany jest męskimi tabletkami zdrowia (1).

Objawy rozwijającego się łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

Pierwszymi niepokojącymi objawami związanymi z rozwijającymi się chorobami układu moczowego są: zaburzenia w funkcjonowaniu pęcherza moczowego, problemy z oddawaniem moczu oraz dysfunkcja mięśnia wypieracza pęcherza. Do objawów związanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem pęcherza zaliczyć można: znaczną częstotliwość oddawania moczu, nagłe parcie, nietrzymanie moczu, nocne oddawanie moczu, słaby strumień moczu oraz towarzyszący temu ból (10). Pojawiające się symptomy tej choroby mogą skutecznie pogorszyć jakość życia. Przyczyna takiego zjawiska leży w nadmiernej proliferacji obu gruczołów oraz tkanek zrębowych prostaty. W wyniku rozrostu gruczołu krokowego pojawia się ropienie, które powoduje kompresję cewki moczowej oraz utrudnia przepływ moczu. Innym ważnym symptomem tej choroby jest nieprawidłowe zabarwienie szyjki pęcherza

i komórek gładkich gruczołu krokowego, które są regulowane przez receptory α_1 -adrenergiczne (4).

Występowanie i skład chemiczny palmy sabalowej

Palma ta należy do rodziny arekowatych, w której wyodrębniono 14 gatunków rodzimych. Spotkać je można w Stanach Zjednoczonych, Ameryce Środkowej, Północnej i Południowej oraz Zachodnich Indiach (6, 7). W USA można ją odnaleźć na bagnistych terenach Florydy, Północnej Karoliny, Alabamy i Teksasu. Owoce palmy są fioletowo-czarne, rosną w kłastrach, a okres owocowania przypada na październik – grudzień. Dojrzałe, częściowo wysuszone owoce służą do przygotowania ekstraktów z tej rośliny. Stosowanie palmy w medycynie niekonwencjonalnej sięga 1800 roku. Ze względu na jej wykorzystywanie w leczeniu chorób gruczołu krokowego Farmakopea Amerykańska w latach 1906-1917 zawierała monografię dotyczącą tej rośliny. W 1926 roku oficjalnie wprowadzono ją na rynek, ale około 1950 roku została wycofana ze względu na brak potwierdzonych właściwości leczniczych. Trzeba jeszcze nadmienić, że pierwsze doniesienia naukowe związane z badaniami na pacjentach pochodzą z lat 80. XX wieku – pierwsze badania prowadzono na małej liczbie ochotników, średnio przez 1-3 miesiące (4). W skład chemiczny palmy wchodzi fitosterole, fitoestrogeny, terpenoidy, kwasy tłuszczowe, lektyny, olej tłusty, polisacharydy, flawonoidy (5), alkohole alifatyczne, związki poliprenowe (6) oraz kwas taninowy (8). W ekstrakcie lipidosterolowym wykryto następujące kwasy tłuszczowe: kaprylowy (1,4%), kaprynowy (0,9%), laurynowy (16,5%), mirystynowy (6,2%), palmitynowy (9,0%), oleopalmitynowy (0,1%), stearynowy (2,6%), oleinowy (29,8%), linolowy (21,5%) oraz linolenowy (2,3%) (9).

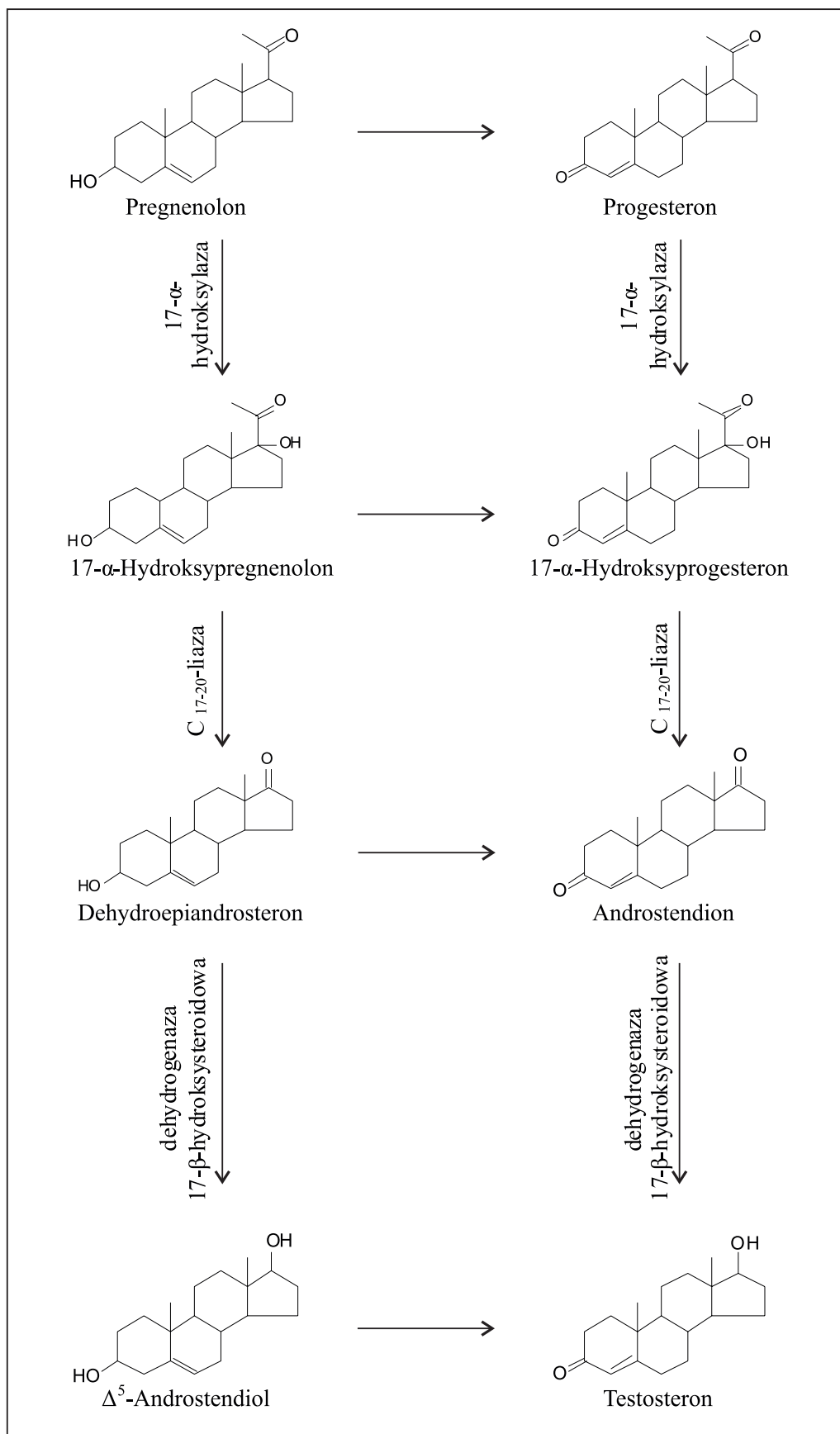
Mechanizm działania palmy sabalowej

Jednym z bardziej interesujących aspektów badań nad stosowaniem ekstraktu z palmy w przeciwdziałaniu zaburzeniom układu moczowego jest poznanie mechanizmu chroniącego organizm przed tą chorobą. W większości badań *in vitro* stosowany jest preparat PermixonTM – lipidosterolowy ekstrakt z owoców palmy sabalowej (SPB) (5). PermixonTM jest lipidosterolowym ekstraktem heksanowym składającym się w 86,7% z wolnych kwasów tłuszczowych, w 4,5% z metylowych i etylowych pochodnych kwasów tłuszczowych oraz steroli (β -sitosterolu, kampesterolu, stigmasterolu, cykloartenolu), związków poliprenowych, arabinozy, glukozy, galaktozy, kwasu uronowego i flawonoidów. W tabeli 1 przedstawiono skład chemiczny PermixonuTM (4).

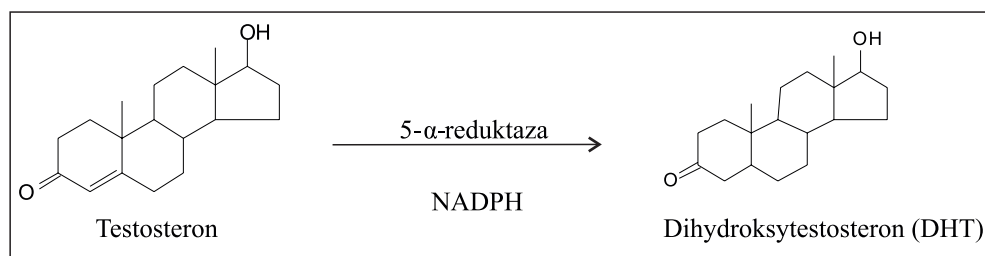
Tabela 1. Skład chemiczny PermixonuTM (4).

Związek	Zawartość procentowa (%)
Wolne kwasy tłuszczowe	86,7
Kwas oleinowy	40
Kwas laurynowy	32
Kwas mirystynowy	13
Kwas palmitynowy	10
Kwas linolowy	5
Metylowe i etylowe pochodne kwasów tłuszczowych	4,5
Triglicerydy	1,2
Estry długołańcuchowe	1,1

Przeprowadzone badania wskazują, że palma ma działanie antyandrogenne, hamujące 5- α -reduktazy typu 1 i 2, prolaktyny oraz proliferację komórek. Wykazuje również efekt antyestrogenny oraz przeciwzapalny (5). W dostępnym piśmiennictwie przedstawiono wstępne badania objawów takich chorób jak obrzęk podścieliska, śluzowate zwyrodnienie, zator wewnętrzny czy torbiel zastoinową gruczołu krokowego. Jednakże mechanizm jej działania w tamtych latach nie był jeszcze znany (5). Uważa się, że działanie palmy na reduktazę polega na niekompetencyjnym hamowaniu jej aktywności. Testosteron jest głównym związkiem szlaku androgenowego zachodzącego w gruczole krokowym oraz skórze organizmu ludzkiego, jak również jest prekursorem androgenów. Aktywnym hormonem jest dihydrotestosteron (DHT), który powstaje w wyniku redukcji podwójnego wiązania (4-5) w testosteronie za sprawą 5- α -reduktazy. Mechanizm ten wyjaśnia wysokie stężenie DHT w sterczu w porównaniu z jego poziomem w surowicy krwi (4). Na rycinie 1 zamieszczono szlak metaboliczny testosteronu, a na rycinie 2 pokazano sposób, w jaki testosteron przekształcany jest w DHT. U zdrowych dorosłych mężczyzn w ciągu doby powstaje ok. 5 mg testosteronu. Na rycinie 2 podane zostały dwa szlaki metaboliczne testosteronu. W wyniku pierwszego obserwowana jest oksydacja wiązania w pozycji C17, w drugim redukcja podwójnego wiązania w pierścieniu A i powstanie wiązania karbonylowego przy węglu C3. Pierwszy mechanizm zachodzi np. w komórkach wątroby, drugi w komórkach docelowych. To właśnie w wyniku tego drugiego szlaku metabolicznego powstaje dihydroksytestosteron, który jest najważniejszym metabolitem testosteronu. W ciągu doby ok. 10% testosteronu ulega przemianie w DHT. W wyniku tego procesu w organizmie pojawia się ok. 400 μ g DHT (11).



Ryc. 1. Szlak syntezy testosteronu (11).



Ryc. 2. Reakcja przekształcania testosteronu w dihydroksyttestosteron (11).

W przeciwieństwie do prowadzonych w szerokim spektrum badań klinicznych, badania laboratoryjne wykonane z ekstraktem z palmy sabalowej (SPE) przez Rhodes i wsp. (5) na szczurach nie wykazały wiązania się SPE z receptorem androgenowym gruczołu krokowego ani zmniejszenia aktywności DHT. Doniesienia literaturowe mówią o prowadzonych badaniach nad surowicą pacjentów przyjmujących SPE na przestrzeni 6 miesięcy. Kontroli poddano poziom testosteronu, DHT, antygenu charakterystycznego dla gruczołu krokowego (PSA) oraz hormonu folikulotropowego (FSH). Żadne z badań nie wskazuje na zmianę poziomu testosteronu, DHT, PSA i FSH, nie wyłączając pacjentów przyjmujących PermixonTM. Trudno więc zrozumieć wpływ palmy na metabolizm hormonów i aktywność 5- α -reduktazy.

Descotes i wsp. (cyt. za 5) w 1995 roku prowadzili badania dotyczące wpływu przyjmowania ekstraktu z palmy na zmianę jakości życia pacjentów. W badaniu wzięło udział 215 mężczyzn, z czego 176 przyjmowało placebo, natomiast pozostali otrzymywali 160 mg PermixonuTM dwa razy dziennie przez okres 30 dni. W badaniach brano pod uwagę następujące czynniki: bolesne oddawanie moczu, częstotliwość oddawania moczu w dzień i w nocy oraz maksymalną prędkość przepływu moczu. Wyniki satysfakcji pacjentów zestawiono w tabeli 2. W żadnym z symptomów nie zauważono statystycznie istotnego wpływu polepszenia jakości życia pacjentów stosujących podczas eksperymentu PermixonTM (5).

Tabela 2. Wpływ stosowania PermixonuTM i placebo na rozrost prostaty.

Objawy rozrostu prostaty	Placebo	Permixon TM
Średnia częstotliwość oddawania moczu w ciągu dnia (%)	-0,2	-0,8
Zmiana (%)	-2,9	-11,3
Średnia częstotliwość oddawania moczu w ciągu nocy (%)	-0,3	-0,7
Zmiana (%)	-17,7	-32,5
Średnia objętość oddawanego moczu (%)	+1,1	+3,4
Zmiana (%)	+8,5	+28,9
Ogólna skuteczność leczenia (%)	67,5	71,3
Ogólna skuteczność fizycznego leczenia (%)	47,2	56,6

Weisser i wsp. (cyt. za 5) prowadzili badania nad wpływem ekstraktu z palmy sabalowej (SPE) na enzymy nabłonka oraz podścieliska u pacjentów z BPH. Badanych podzielono na dwie grupy; jedna przyjmowała placebo, druga ekstrakt z palmy przez okres 3 miesięcy. Przedmiotem badań było oszacowanie aktywności 5- α -reduktazy, oksydoreduktazy 3- α - i 3- β -hydroksysteroidowej, kinazy kreatynowej. Eksperyment nie pokazał różnic w aktywności 5- α -reduktazy, oksydoreduktazy 3- α - i 3- β -hydroksysteroidowej pomiędzy grupą przyjmującą placebo a SPE. Natomiast aktywność kinazy kreatynowej wzrosła u osób stosujących SPE. Wiedząc, że synteza kinazy zależna jest od estrogenu, palmę podejrzewa się o zaburzenie równowagi pomiędzy stężeniem androgenów a estrgenów.

Potwierdzeniem hipotezy o antyandrogennym działaniu palmy sabalowej są wyniki badań Di Silverio i wsp. (cyt. za 5) prowadzonych na 33 pacjentach ze zdiagnozowanym BPH poddanych prostatektomii nadłonowej. W badaniach stosowano finasteryd (5 mg/dobę przez 3 miesiące), flutamid (750 mg/dobę przez 2 miesiące) i PermixonTM (320 mg/dobę przez 3 miesiące). W żadnej z grup nie zauważono statystycznie istotnej zmiany zawartości testosteronu w komórkach. Stosowanie PermixonuTM oraz finasterydu zmniejszyło natomiast o 50% stężenie DHT w porównaniu z grupą nieleczoną oraz grupą przyjmującą flutamid. Efekt ten był najbardziej zauważalny w komórkach okołocewkowych.

Bayne i wsp. (cyt. za 4) badali wpływ PermixonuTM na komórki prostaty. Odkryto wtedy uszkodzenia błon komórkowych u pacjentów poddanych leczeniu tym produktem. Zaobserwowano zatem rozwój apoptozy komórek gruczołu krokowego. Komórki innych narządów, takich jak piersi, skóry, najądrzy, jąder, wątroby nie były podatne na działanie PermixonuTM. Jedynie w fibroblastach skóry zaobserwowano nieznaczny wzrost indeksu apoptozy.

Hamowanie DHT powodującego zmiany w nabłonku gruczołu krokowego, wywołane przez stosowanie finasterydu, może przyczynić się do wytłumaczenia działania SPE. Obserwacje DHT w badaniach *in vivo* mogą być pomocne w wytłumaczeniu działania hamu-

jącego 5- α -reduktazę. Marks i wsp. (12) porównywali skuteczność leczenia rozrostu gruczołu krokowego za pomocą finasterydu i SPE. Prowadzili oni badania na 244 pacjentach: 40 – grupa kontrolna, 44 – grupa przyjmująca finasteryd, 160 – grupa przyjmująca preparat z palmy sabalowej (SPHE). Kurację prowadzono przez okres 6 miesięcy. U pacjentów z BPH zmierzono poziom DHT przed kuracją i po kuracji. Stosowanie SPHE spowodowało po leczeniu spadek ilości DHA o 32%, czyli z 6,49 ng/g do 4,40 ng/g. Zawartość testosteronu w komórkach nabłonkowych po stosowaniu SPHE nie uległa zmianie, natomiast stosowanie finasterydu obniżyło jego poziom o 70%. Poziom swoistego antygeny prostaty (PSA) i objętość gruczołu krokowego w przypadku zażywania finasterydu obniżyły się odpowiednio o 50 i 20%. Zażywanie SPHE nie wpłynęło na zmianę tych parametrów. Zestawienie poszczególnych parametrów charakterystycznych dla łagodnego rozrostu stercza zestawiono w tabeli 3 (12).

Tabela 3. Zestawienie wyników badań efektu stosowania finasterydu i palmy sabalowej w badaniach *in vitro* (12).

Parametry badań	Finasteryd	SPE
Surowica krwi		
PSA	50% spadek	bez zmian
DHT	70% spadek	bez zmian
Testosteron	niewielki wzrost	bez zmian
Gruczoł krokowy		
Objętość	20% spadek	bez zmian
Nabłonek	55% spadek	40% spadek
DHT	80% spadek	50% spadek
Testosteron	5-10-krotny wzrost	125% wzrost
Apoptoza	wzrost	bez zmian
Proliferacja komórek	bez zmian	bez zmian
Receptory androgenowe	brak danych	bez zmian

Gerber i wsp. (7) prowadzili badania na losowo wybranych pacjentach z potwierdzonymi dolegliwościami prostaty, mającymi minimum 45 lat, którzy nie zostali poddani operacji prostaty, nie zdiagnozowano u nich nowotworu ani zwężenia cewki moczowej, jak również przed badaniem nie przyjmowali oni finasterydu, SPE ani innych produktów naturalnych wspomagających leczenie BPH minimum przez 6 miesięcy oraz przez 1 miesiąc innych blokerów α -receptorów. Przez pierwszy miesiąc pacjenci przyjmowali placebo. Następnie wypełniali kwestionariusze: IPSS (*International Prostate Symptom Score*), funkcji seksualnych, jak również zmierzono im prędkość przepływu moczu. Jeśli suma punktów uzyskanych w tych testach była niższa niż 8, pacjent zostawał wykluczony z eksperymentu. Pozostałych pacjentów podzielono na 2 grupy; pierwsza (n = 41) przyjmowała SPE (160 mg, 2 razy dziennie), druga (n = 44) placebo składające się z 136-152 mg kwasów tłuszczowych i steroli (oliwa z oliwek, żelatyna, gliceryna). W celu zweryfikowania wpływu SPE na LUTS pacjenci byli kontrolowani co 2 miesiące. W tabeli 4 zestawiono wyniki poszczególnych testów (7).

Z powyższej tabeli wynika, że stosowanie palmy sabalowej przez 6 miesięcy powoduje statystycznie istotną zmianę obniżenia punktacji IPSS (międzynarodowej skali punktów objawów towarzyszących chorobie gruczołu krokowego) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Nie zauważono natomiast zmian funkcji seksualnych w żadnej z badanych grup. Sześciomiesięczne stosowanie SPE powoduje stopniowe zwiększenie przepływu moczu. Jednak zestawienie wyników z grupą przyjmującą placebo nie wskazuje na statystycznie istotną poprawę poszczególnych parametrów za sprawą tego preparatu (7).

Tabela 4. Zmiana IPSS, jakości życia, funkcji seksualnych oraz przepływu moczu na przestrzeni 6 miesięcy w grupie pacjentów przyjmujących SPE oraz placebo (7).

	Start	2 miesiące	4 miesiące	6 miesięcy	Zmiana
IPSS					
SPE	16,7 \pm 4,9	13,1 \pm 4,6	12,0 \pm 5,1	12,3 \pm 5,5	- 4,4 \pm 5,9 ^a
Placebo	15,8 \pm 4,8	12,4 \pm 5,2	13,3 \pm 5,4	13,6 \pm 6,6	- 2,2 \pm 5,4 ^a
Jakość życia					
SPE	3,3 \pm 1,1	3,0 \pm 1,4	2,6 \pm 1,2	2,6 \pm 1,5	- 0,7 \pm 1,5 ^b
Placebo	3,1 \pm 1,3	2,8 \pm 1,1	2,8 \pm 1,3	2,8 \pm 1,2	- 0,3 \pm 1,1 ^b
Kwestionariusz funkcji seksualnych					
SPE	20,7 \pm 11,3	21,4 \pm 10,9	22,1 \pm 10,5	20,6 \pm 11,2	- 0,1 \pm 8,0 ^c
Placebo	21,7 \pm 10,1	22,0 \pm 9,6	21,2 \pm 10,3	21,6 \pm 5,7	- 0,1 \pm 6,8 ^c
Przepływ moczu (ml/min)					
SPE	10,7 \pm 4,7	10,8 \pm 5,8	12,6 \pm 5,7	11,7 \pm 5,8	+ 1,0 \pm 4,9 ^d
Placebo	12,9 \pm 6,8	14,8 \pm 7,1	14,5 \pm 7,2	14,3 \pm 17,5	+ 1,4 \pm 4,9 ^d

^a - $P = 0,038$; ^b - $P = 0,20$; ^c - $P = 0,75$; ^d - $P = 0,73$

Do podobnych wniosków można dojść po zapoznaniu się z wynikami badań Debruyne i wsp. (cyt. za 4). Prowadzili oni eksperyment na mężczyznach ze zdiagnozowanym LUTS. Pacjentów podzielono na dwie grupy; jedna przyjmowała SPE, druga placebo. Po upływie 4 miesięcy nie zauważono statystycznie istotnego wpływu na IPSS oraz prędkość przepływu moczu po stosowaniu SPE. Jednakże niewielkie obniżenie punktacji IPSS w przypadku stosowania SPE pozwala na wysunięcie hipotezy, że poprawa wskaźnika IPSS była bezpośrednio związana z początkowym nasileniem objawów LUTS.

Vela-Navarrete i wsp. (cyt. za 4) badali przez 3 miesiące działanie SPE na molekularny mechanizm związany z procesem apoptozy, taki jak poziom ekspresji Bax/Bcl-2 i aktywność 3-kaspazy w tkankach gruczołu krokowego mężczyzn z BPH przed zabiegiem operacyjnym. Poziom ekspresji Bax/Bcl-2 jest wskaźnikiem apoptozy. U pacjentów przyjmujących SPE zaobserwowano statystycznie istotne zwiększenie wskaźnika w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. 3-Kaspaza odpowiedzialna jest za rozpad polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP). Autorzy zauważyli również, że stężenie form 116-kD PARP w tkankach prostaty statystycznie spadło u pacjentów przyjmujących SPE w przeciwieństwie do grupy kontrolnej. Podsumowując, pacjenci przyjmujący SPE charakteryzowali się wzmożoną aktywnością 3-kaspazy.

W 2005 roku Oki i wsp. (cyt. za 4) prowadzili badania nad wpływem SPE na odruch oddawania moczu oraz na niezależne receptory układu moczowego u szczurów. Badania wykazały statystycznie istotny wpływ ekstraktu na urodynamiczne złagodzenie objawów ze strony pęcherza przez wzrost jego pojemności oraz przedłużenia przerw pomiędzy oddawaniem moczu.

Suzuki i wsp. (13) prowadzili badania nad wpływem ekstraktu z palmy sabalowej na receptory muskarynowe oraz α -1-adrenergiczne u szczurów z problemami układu moczowego. SPE podawano szczurom w 0,5% metylocelulozie. Szczury otrzymywały przez 4 tygodnie ekstrakt w następujących stężeniach: 0,6; 6,0 oraz 60 mg/kg/dzień.

Badania *in vitro* wykazały, że SPE (50-200 μ g/ml) redukuje wiązanie (3 H) prazosyny w prostacie oraz w śledzionie. Podobne działanie SPE (10-1000 μ g/ml) wykazuje wobec (3 H) NMS w pęcherzu i śliniankach podżuchwowych. Mniejszą aktywność odnotowano wobec (3 H) α , β -MeATP w pęcherzu. Stężenie 150 μ g/ml SPE powodowało statystycznie istotne obniżenie wartości maksymalnej liczby miejsc wiążących (B_{max}) (3 H) prazosynę w pęcherzu. Natomiast przy stężeniu 50 μ g/ml obserwowano obniżenie

B_{max} (3 H) NMS w pęcherzu. Doustne przyjmowanie SPE powodowało statystyczny wzrost B_{max} (3 H) prazosyny. Zmianę B_{max} w sterzu zauważono przy stosowaniu 6 i 60 mg/ml/dzień, a w pęcherzu przy 60 mg/ml/dzień. Przyjmowanie *Saw palmetto* powoduje redukcję kurczliwości mięśnia wypieracza oraz częstotliwości oddawania moczu u szczurów.

Badania *in vivo* wskazują, że SPE wpływa na receptory neurotransmiterów. Dlatego też badano jej interakcje przy stosowaniu doustnym. Stosowanie SPE w dawce 6 mg/ml/dzień statystycznie istotnie wpływa na wartość B_{max} wiązania (3 H) prazosyny w prostacie, ale nie jest to wystarczające stężenie, by obniżyć B_{max} w śliniankach podżuchwowych, śledzionie i sercu. Z drugiej strony badania *in vitro* pokazują, że SPE może w niewielkim stopniu selektywnie wiązać receptory w tkankach.

Wyjaśnienie tego zjawiska może łączyć się z preferencją SPE do rozpowszechniania (dystrybuowania) wiązania części receptorów LUTS. Ekstrakt z palmy sabalowej bogaty jest w kwasy tłuszczowe. Substancje te kumulowane są w prostacie, dlatego też w tkankach tego narządu znajduje się dużo wyższe stężenie lipofilowych substancji niż w innych tkankach organizmu. Badania potwierdzają również zdolność do powolnej dysocjacji antagonistów receptorów muskarynowych. Badania Suzuki i wsp. (13) potwierdziły więc zdolność SPE do aktywnego wiązania receptorów α -1-adrenergicznych i muskarynowych. Tabela 5 zawiera dane odnośnie wiązania radioligandów przez SPE w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wyniki poszczególnych wartości B_{max} dla (3 H) prazosyny i (3 H) NMS w prostacie, śliniankach podżuchwowych, śledzionie oraz sercu umieszczono w tabeli 6.

Fernandez i wsp. (9) prowadzili badania na 50 dorosłych samcach szczurów. Istotą prowadzonego eksperymentu było porównanie działania dwóch różnych SPE na aktywność seksualną. Szczury podzielono na 5 grup; dwie grupy przyjmowały D-004 (lipidowy ekstrakt z kubańskiej palmy królewskiej w dawce 400 i 800 mg/kg), kolejne dwie przyjmowały LESP (lipidosterolowy ekstrakt z palmy sabalowej w dawkach 400 i 800 mg/kg); ostatnia grupa zwierząt stanowiła grupę kontrolną. Eksperyment nie wykazał wpływu LESP na aktywność seksualną. Stosowanie suplementacji D-004 oraz LESP w dawkach 400 i 800 mg/kg przez 30 dni nie wpłynęło istotnie na zachowanie seksualne szczurów w porównaniu do grupy kontrolnej (9).

Badania nad farmakokinetyką ekstraktu z palmy sabalowej pozwoliły na wyznaczenie maksymalnego stężenia kwasów laurynowego i mirystynowego w organizmie po spożyciu 160 mg PermixonuTM (4). Badania przeprowadzono na 24 wolontariuszach.

Tabela 5. Wpływ SPE na wiązanie (^3H) prazosyny oraz (^3H) NMS (13).

Radioligand	Tkanka	Stała dysocjacji (pmol/dm ³)	B _{max} (fmol/mg białka)
^3H Prazosyna	prostata		
	grupa kontrolna	59,2 ± 7,1	22,6 ± 1,8
	SPE (150 µg/ml)	40,3 ± 1,6*	10,1 ± 0,6**
^3H NMS	pęchacz		
	grupa kontrolna	256 ± 77	192 ± 27
	SPE (50 µg/ml)	190 ± 14	86,1 ± 11,7*

* – $P < 0,05$ vs. grupy kontrolnej; ** – $P < 0,01$ vs. grupy kontrolnej

Tabela 6. Zdolność wiązania radioligandów przez ekstrakt z palmy sabalowej w różnych komórkach u szczurów (13).

Organ	Dawka (mg/kg)	Stała dysocjacji (pmol/dm ³)	B _{max} (fmol/mg białka)
Wiązanie (^3H) prazosyna			
Prostata	grupa kontrolna	49,7 ± 2,4	26,7 ± 0,5
	0,6	43 ± 2,0	30,1 ± 1,6
	6	51,9 ± 4,8	33,0 ± 1,3*
	60	54,6 ± 2,8	36,5 ± 1,2**
Ślinianki podżuchwowe	grupa kontrolna	53,7 ± 3,0	165 ± 8
	0,6	50,7 ± 2,5	160 ± 5
	6	54,8 ± 2,2	162 ± 7
	60	60,6 ± 2,1	164 ± 8
Śledziona	grupa kontrolna	26,4 ± 2,8	68,3 ± 4,0
	0,6	28,8 ± 2,2	75,1 ± 3,8
	6	27,5 ± 1,5	65,7 ± 5,1
	60	30,1 ± 1,2	86,1 ± 4,3***
Serce	grupa kontrolna	26,6 ± 1,6	68,7 ± 4,4
	0,6	27,1 ± 1,4	72,4 ± 6,9
	6	26,0 ± 1,5	77,2 ± 4,8
	60	34,7 ± 1,4*	77,3 ± 1,9
Wiązanie (^3H) NMS			
Pęchacz	grupa kontrolna	157 ± 10	144 ± 12
	0,6	127 ± 13	84,7 ± 8,1**
	6	135 ± 11	98,2 ± 3,8**
	60	137 ± 5	97,5 ± 2,7**
Ślinianki podżuchwowe	grupa kontrolna	98,4 ± 3,8	145 ± 3
	0,6	112 ± 3***	149 ± 10
	6	101 ± 2	149 ± 8
	60	105 ± 2	119 ± 2*

* – $P < 0,01$ vs. grupy kontrolnej; ** – $P < 0,001$ vs. grupy kontrolnej; *** – $P < 0,05$ vs. grupy kontrolnej

Maksymalne stężenie wykryto po 3 godzinach po spożyciu preparatu. Kolejne badania prowadzono na 12 młodych wolontariuszach (średnio 24 lata). Zawartość jednego ze składników ekstraktu w osoczu krwi po przyjęciu 320 mg ekstraktu na czczo wynosiła średnio 2,6 mg/l po upływie 1,5 godziny od przyjęcia preparatu (4).

Avins i wsp. (3) badali potencjalną toksyczność przyjmowanego SPE. Eksperyment prowadzono na 225 mężczyznach, którzy mieli minimum 50 lat, chorowali od minimum 8 miesięcy, u których stwierdzono stężenie antygenu PSA < 4,0 ng/ml, oddawali mocz z prędkością 4-15 ml/s, a objętość ich pęcherza wynosiła < 250 ml. Pacjenci przyjmowali SPE 2 razy dziennie

Tabela 7. Zestawienie schorzeń występujących podczas stosowania ekstraktu z palmy sabalowej i placebo (3).

Schorzenie	SPE (n = 112)	Placebo (n = 113)
Kardiologiczne Arytmia/palpitacje	0	2
Dermatologiczne Wysypka Pólpasiec Usuwanie raka skóry Rogowacenie nabłonka	1 0 1 0	3 2 0 1
Gastryczne Biegunka Zgaga Ból brzucha	2 0 2	2 3 1
Nudności/wymioty Hemoroidy Obrzęk brzucha Torbiele wątroby w badaniach USG Usunięcie polipów Krew w stolcu	2 1 1 0 1 0	0 0 0 1 0 1
Układu moczowego i płciowego Nocne oddawanie moczu Problemy z wątrobą Ból stercza Ból jąder Kamienie nerkowe Zapalenie gruczołu krokowego Zakażenie dróg moczowych	0 1 1 0 1 1 1	2 0 0 1 0 0 0
HEENT Ból głowy Ból stawu żuchwowo-skroniowego Infekcje głowy i szyi Chemiczne zapalenie spojówek Torbiele przyzębia	1 1 0 1 1	0 0 2 0 0
Układu mięśniowo-szkieletowego Ból pleców Dna moczaniowa Ból stawów/obrzęk Urazy/złamania/siniaki Ból mięśni Zapalenie ścięgien Zakażenie palców	4 2 3 4 0 3 0	4 2 2 2 1 0 2
Neurologiczne/psychiatryczne depresja	1	0
Pulmunologiczne Zakażenie górnych dróg oddechowych Kaszel Zapadanie płuca Bezdech senny Zapalenie płuc	12 1 1 1 1	10 2 0 0 0
Inne Zmęczenie Przepuklina pachwinowa Ropień pod pachą Usuwanie cyst Przetoka Niedoczynność tarczycy	0 2 1 0 0 0	2 0 0 1 1 2
Usuwanie guzów Infekcja drożdżakowa	0 1	1 0
Łącznie	57	53

po 160 mg przez rok. Grupa kontrolna przyjmowała 200 mg glikolu polietylenowego 400. Prowadzone doświadczenie miało wykazać, jakich skutków ubocznych można spodziewać się po stosowaniu SPE. W tabeli 7 zestawiono wszystkie niepokojące objawy zaobserwowane podczas stosowania SPE, jak również liczbę pacjentów, u których je stwierdzono. Z danych można wywnioskować (nie ma statystycznie istotnych różnic pomiędzy liczbą pacjentów przyjmujących SPE oraz placebo), że pomimo zaistniałych działań niepożądanych nie ma podstaw do twierdzenia, że stosowanie SPE przyczynia się do powstania dodatkowych schorzeń.

Podczas prowadzonego eksperymentu u 3 badanych stwierdzono pojawienie się nowotworu, przy czym dwóch z nich przyjmowało placebo. Tak więc można stwierdzić, że SPE nie wykazuje właściwości kancerogennych. Przyjmowanie ekstraktu nie doprowadziło do zgonu żadnego z pacjentów. Badania krwi i moczu nie wskazywały, by SPE zmieniało podstawowe wyniki moczu, jego pH, czy wywoływało krwimocz, białkomocz, wzrost poziomu bilirubiny w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (brak statystycznie istotnej różnicy pomiędzy SPE a placebo). Jednak stosowanie placebo sprzyjało powstawaniu cukrzycy. Nie wykryto również zmian w stężeniu antygenu PSA. Natomiast badania krwi wskazywały na istotne zmiany zawartości potasu (SPE: $4,32 \pm 0,03$ mmol/dl, po 12 miesiącach $4,35 \pm 0,04$ mmol/dl, placebo: $4,38 \pm 0,03$ mmol/dl, po 12 miesiącach $4,33 \pm 0,04$ mmol/dl), bilirubiny (SPE: $0,93 \pm 0,03$ mg/dl, po 12 miesiącach $0,88 \pm 0,03$ mg/dl, placebo: $0,90 \pm 0,03$ mg/dl, po 12 miesiącach $0,96 \pm 0,03$ mg/dl) i glukozy (SPE: $96,04 \pm 2,89$ mg/dl, po 12 miesiącach $96,08 \pm 2,93$ mg/dl, placebo: $97,87 \pm 2,87$ mg/dl, po 12 miesiącach $102,12 \pm 2,89$ mg/dl). We wszystkich przypadkach różnica wynika z podwyższenia stężenia danej substancji w grupie przyjmującej placebo, a nie z obniżenia jego zawartości w grupie stosującej SPE. Potwierdzenie bezpieczeństwa ekstraktu musiałyby być przeprowadzone na większą skalę, ponieważ u 1 pacjenta stosowanie SPE wywołało powstanie cholestazy, przemijającego zapalenia wątroby i trzustki, nadmiernego krwawienia śródopercyjnego oraz wydłużenie czasu krwawienia (3).

Habib (14) opisuje aktywność antyandrogenową palmy sabalowej. DHT wiąże się ze swoistym receptorem, powodując ekspresję wielu genów odpowiadających za hormony. Regulacja tych genów była szeroko badana poprzez blokowanie syntezy DHT za pomocą syntetycznych inhibitorów 5- α -reduktazy. Okazało się, że poziom aktywności enzymu 5- α -reduktazy jest najważniejszym parametrem wskazującym na rozwój przerostu tkanek prostaty.

Dodatkowo dużym terapeutycznym atutem stosowania SPE, w przeciwieństwie do innych inhibitorów 5- α -reduktazy jest fakt, że ciągłe badanie poziomu swoistego antygenu PSA w badaniach przesiewowych raka prostaty i monitorowanie rozwoju choroby mogą być stosowane równolegle podczas prowadzenia terapii tym środkiem. SPE zakłóca prawidłowe działanie błon międzykomórkowych nabłonka gruczołu krokowego i komórek fibroblastów, nie wyłączając błony jąder komórkowych. Aktywność fizjologiczna 5- α -reduktazy w gruczole krokowym zależy od jej lokalizacji w danym typie komórek. Zakłócenia mikrośrodowiska tego enzymu powodowane przez SPE mogą więc prowadzić do inaktywacji izoenzymów (14).

Podsumowanie

Badania mające na celu znalezienie produktu, który skutecznie przeciwdziałałby destrukcyjnemu wpływowi wolnych rodników i czynników zewnętrznych prowadzących do rozwoju wielu ciężkich chorób, są jednym z głównych nurtów eksperymentów klinicznych podejmowanych na całym świecie. Prowadzone od lat badania nad palmą sabalową nie są jak na razie w stanie jednoznacznie wyjaśnić, czy i w jaki sposób może chronić mężczyzn przed powstawaniem chorób gruczołu krokowego. Wydaje się, że stosowanie ekstraktów z palmy sabalowej w dolegliwościach układu moczowego może przyczynić się do poprawy jakości życia. Optymistyczny jest fakt, iż stosowanie ekstraktów z *Sabal serrulata* jest bezpieczne dla organizmu.

Piśmiennictwo

1. Lowe FC. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001; 58(6A):71-6.
2. Barqawi A, Gamito E, O'Donnell C i wsp. Herbal and vitamin supplement use in a prostate cancer screening population. *Urology* 2004; 63:288-92.
3. Avins AL, Bent S, Staccone S i wsp. A detailed safety assessment of saw palmetto extract. *Compl Ther Med* 2008; 16:147-54.
4. Maccagnano C, Salonia A, Briganti A i wsp. A critical analysis of Permixon™ in the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement. *Eur Urol Suppl* 2006; 5:430-40.
5. Lowe FC, Fagelman E. Phytotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: an update. *Urology* 1999; 53(4):671-8.
6. El-Dib R, Kaloga M, Mahmoud I i wsp. Sablacarium A and B, two 19-nor-3,4-seco-lanostane-type triterpenoids from *Sabal causiarum* and *Sabal blackburniana*, respectively. *Phytochem* 2004; 65:1153-7.
7. Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2001; 58(6):960-3.
8. Messina BAM. Herbal supplements: facts and myths-talking to your patients about herbal supplements. *J Perin Anest Nursing* 2006; 4(21):268-78.
9. Fernandez LC, Mas R, Fernandez J i wsp. Effect of D-004, a lipid extract of the Cuban Royal Palm (*Roystonea regia*) or the lipidosterolic extract of Saw palmetto (*Serenoa repens*) on the sexual activity in male rats: a controlled, experimental study. *Curr Therap Res* 2008; 1(69):65-74.
10. Roehrborn C. Insights into the relationships between prostat-

ic disorders and their potential impact on future urologic practice. EAU-EBU Update Ser 2006; 5:698-703. **11.** Murray RK, Granner DK, Mayes PA i wsp. Biochemia Harpera. PZWL, Warszawa 1994; 652-6. **12.** Marks LS, Hess DL, Dorey FJ i wsp. Tissue effect of Saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. Urology 2001; 57(5):999-1005.

13. Suzuki M, Oki T, Sugiyama T i wsp. Muscerinic and alpha 1-adrenergic receptor binding characteristics of Saw palmetto extract in rat lower urinary tract. Urol 2007; 69(6):1216-20. **14.** Habib FK. *Serenoa repens*: the scientific basis for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Eur Urol Suppl 2009; 8:887-93.

otrzymano/received: 27.12.2010
zaakceptowano/accepted: 15.01.2011

Adres/address:
*Agnieszka Grysczyńska
Instytut Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich
Zakład Badania Jakości Produktów Leczniczych i Suplementów Diety
ul. Libelta 27, 61-707 Poznań
tel.: (61) 665-95-40, fax: (61) 665-95-51
e-mail: agnieszka.grysczynska@iwnirz.pl