

Nowości bibliograficzne

Preparaty roślinne zawierające wyciągi z owoców bergamotki i ziela karczocha skutecznie regulują gospodarkę lipidową i mogą być alternatywą dla statyn

Według danych WHO około 50% zgonów każdego roku jest spowodowanych chorobami sercowo-naczyniowymi. W profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych stosuje się statyny, które obniżają poziom cholesterolu w surowicy, uważanego za czynnik ryzyka miażdżycy. Statyny często wykazują efekty uboczne, które mogą obejmować mięśnie (np. bóle mięśniowe, zapalenie mięśni/miopatia i rabdomioliza) oraz powikłania wątrobowe (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz i niewydolność wątroby), co skłania pacjentów do przerywania terapii lub do nieprzestrzegania zaleceń. Co więcej, poprawa profili lipidowych jest zwykle nieosiągalna, ponieważ prawie połowa pacjentów przyjmujących statyny wykazuje suboptymalną odpowiedź na te leki. W tej sytuacji stosowanie preparatów roślinnych jest dobrą alternatywą, ponieważ nie tylko nie wykazują skutków ubocznych, ale są dobrze tolerowane przez wymagany długi czas terapii. Jednak nawet przy stosowaniu preparatów roślinnych wykazano, że czynniki genetyczne mogą wpływać na odpowiedź terapeutyczną. Na przykład polimorfizm czynnika transkrypcyjnego (TCF7L2) -rs7903146 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy typu 2, a odpowiedź na insulinę i insulinooporność ekstraktu z liści karczocha (ALE) może być spowodowana tym polimorfizmem. Ponadto zaobserwowano zmienność odpowiedzi na suplementację kwasami tłuszczowymi omega-3 i poziom triglicerydów, co częściowo można tłumaczyć różnicą w ekspresji genów, ale też innymi czynnikami, np. stanem flory bakteryjnej w jelitach.

Wyciąg z bergamotki i jego główne składniki obniżają poziom cholesterolu, lecz mechanizm działania różni się od działania statyn

Huang Y., Tocmo R., Nauman M.C. i wsp. *Defining the Cholesterol Lowering Mechanism of Bergamot (Citrus bergamia) Extract in HepG2 and Caco-2 Cells. Nutrients* 2021, 13, 3156.

Bergamotka to śródziemnomorski owoc cytrusowy pochodzący z południowych Włoch. Wskutek podobieństwa strukturalnego jej składników z inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMGCR) uważano, że mogą one, podobnie jak statyny, hamować HMGCR i na tej drodze obniżyć poziom cholesterolu. W leczeniu jako środki obniżające poziom cholesterolu, uważanego za czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, stosowane są statyny, jednak nie są one powszechnie dobrze tolerowane, co stwarza potrzebę opracowania nowych strategii. Badanie na liniach komórkowych HepG2 i Caco-2 wykazało wielokierunkowy mechanizm działania ekstraktu z owoców bergamotki (BFE) i jego głównych składników polifenolowych (neeriocytryna, naringina, neohesperydyna, melitydyna i brutierydyna) w kierunku zdolności do regulowania poziomu cholesterolu. BFE w rosnących stężeniach obniżał poziom cholesterolu całkowitego i wolnego w komórkach HepG2. Chociaż BFE i jego składniki nie hamowały bezpośrednio aktywności HMGCR, jednak BFE i neohesperydyna obniżały poziom HMGCR w komórkach HepG2, co sugeruje wpływ na zmniejszanie ekspresji HMGCR. Z kolei brutierydyna w komórkach Caco-2 redukowała wychwyt cholesterolu i obniżała poziom ważnego transportera steroli i cholesterolu (Niemann-Pick C1 Like 1).

Badania sugerują, że wyciąg z bergamotki i jego główne składniki obniżają poziom cholesterolu, lecz mechanizm działania różni się od działania statyn (hamowanie reduktazy HMG-CoA). Obniżenie poziomu cholesterolu zachodzi poprzez hamowanie biosyntezy, transportu oraz wchłaniania cholesterolu (głównie brutierydyna). Podsumowując, BFE może stanowić potencjalne alternatywne podejście terapeutyczne w celu obniżania poziomu cholesterolu, zwłaszcza u osób nietolerujących statyn.

Łączne stosowanie bergamotki w formie fitosomów i ekstraktu z karczocha, dzięki synergistycznemu działaniu może stanowić skuteczne leczenie osób z hipercholesterolemią, słabo reagujących na bergamotkę

Riva A., Petrangolini G., Allegrini P. i wsp. *Artichoke and Bergamot Phytosome Alliance: A Randomized Double Blind Clinical Trial in Mild Hypercholesterolemia*. *Nutrients* 2021, 14(1), 108.

Rośliny są naturalną alternatywą dla terapii farmakologicznych, których celem jest redukcja hipercholesterolemii. Mimo że bergamotka skutecznie moduluje profil lipidowy, niektórym pacjentom nie udało się uzyskać zadowalającej odpowiedzi na suplementację. Celem dwumiesięcznego badania klinicznego (interwencyjne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, w grupach równoległych, kontrolowane placebo) była ocena, czy połączenie 600 mg fitosomu bergamotki (z *Citrus bergamia* Risso) i 100 mg suchego ekstraktu standaryzowanego z liści karczocha (z *Cynara cardunculus* L.) może być alternatywą dla pacjentów z łagodną hipercholesterolemią, którzy słabo reagują na bergamotkę. W badaniu wzięło udział 60 pacjentów obu płci w wieku od 18 do 65 lat z łagodną hipercholesterolemią (220-280 mg/dl), bez choroby sercowo-naczyniowej (CVD) oraz z BMI w zakresie od 25 do 35 kg/m², 30 otrzymało preparat, a 30 placebo. Wszyscy uczestnicy ukończyli badanie. Parametry metaboliczne i skład ciała DXA oceniano na początku, po 30 i 60 dniach. W grupie suplementowanej (w porównaniu z placebo) cholesterol całkowity i cholesterol LDL ulegały obniżeniu. Istotną redukcję obwodu talii i trzewnej tkanki tłuszczowej (VAT) odnotowano w grupie suplementowanej (w porównaniu z placebo) nawet u osób, które nie stosowały niskokalorycznej diety. Podsumowując, synergistyczne działanie polifenoli ekstraktów z *Citrus bergamia* i *Cynara cardunculus* sprawia, że mogą być skuteczną opcją i poszerzyć terapeutyczną pulę środków roślinnych u pacjentów z dyslipidemią. Chociaż bergamotka skutecznie moduluje profil lipidowy surowicy, poprzednie badania wskazywały, że niektóre osoby z nieznanymi przyczynami nie reagują na suplementację. W jednym z badań u 13 i 7,2% osób leczonych dzienną dawką 500 mg ekstraktu z bergamotki nie obniżał się cholesterol całkowity i cholesterol LDL. Odsetek osób słabo reagujących zmniejszył się po zwiększeniu dawki ekstraktu z bergamotki do 1000 mg/dzień. Schemat suplementacji to 2 tabletki dziennie, jedna przed obiadem i jedna przed kolacją przez 2 miesiące. U osób z łagodną hipercholesterolemią i wcześniej słabo reagujących na bergamotkę przetestowano kombinację składników roślinnych (fitosom bergamotki i suchy ekstrakt z liści karczocha), co spowodowało poprawę profilu lipidowego ze znacznym spadkiem cholesterolu całkowitego i LDL oraz wzrost poziomu

cholesterolu HDL. Nie wykazano istotnych różnic w grupie placebo. Co więcej, test międzygrupowy wykazał statystycznie istotne zmniejszenie obwodu talii i VAT w grupie suplementowanej, nawet jeśli osoby te nie stosowały diety niskokalorycznej. Podsumowując, synergizm między fitosomem bergamotki a suchym ekstraktem z karczocha może być korzystnym leczeniem osób słabo reagujących na bergamotkę. U ludzi bergamotka skutecznie moduluje poziom cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów i glukozy poprzez działanie przeciwutleniające, hipoglikemiczne i hipolipidemiczne przy podawaniu samodzielnie lub w połączeniu z innymi nutraceutykami (ekstrakt z karczocha i fitosterole), działających synergistycznie. Ekstrakt z bergamotki wraz z ekstraktem z karczocha skutecznie zmniejszał stres oksydacyjny i stan zapalny naczyń u osób z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Ekstrakt z liści *Cynara cardunculus* L. wykazał działanie antyglukozydazowe, antyglukacyjne i antyhiperglikemiczne. Synergiczny efekt obniżania przez ekstrakty roślinne lipidów i glukozy w surowicy również przyczyniły się do redukcji zapalenia i ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne podawanie frakcji polifenolowej z bergamotki i wyciągu z karczocha spowodowało znaczną poprawę biomarkerów u pacjentów cierpiących na niealkoholowe stłuszczenie wątroby i cukrzycę typu 2

Musolino V., Gliozzi M., Bombardelli E. i wsp. *The synergistic effect of Citrus bergamia and Cynara cardunculus extracts on vascular inflammation and oxidative stress in non-alcoholic fatty liver disease*. *J Tradit Complement Med* 2020, 10(3), 268-74.

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (NAFLD) stanowi czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. NAFLD pogarsza jednoczesne występowanie cukrzycy typu 2 (T2DM), powodując nasilenie procesów zapalnych i zwłóknieniowych. Chociaż insulinooporność wydaje się mieć związek między NAFLD a T2DM, obecne leczenie farmakologiczne T2DM nie przyniosło istotnych korzyści w zapobieganiu dysfunkcji wątroby związanej z T2DM. W badaniu klinicznym randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo, oceniano działanie preparatu Bergacyn, stanowiącego połączenie frakcji polifenolowej Bergamotki (BPF) i Karczocha (CyC). W badaniu uczestniczyło 80 dorosłych pacjentów chorujących co najmniej 12 miesięcy na T2DM i NAFLD, którzy otrzymywali doustnie BPF (300 mg/dziennie) i Cyc (300 mg/dziennie), oddzielnie

lub w połączeniu 50/50% (Bergacyn; 300 mg/dzień) lub placebo (300 mg zmikronizowanych włókien z albedo bergamotki).

Pomiary biomarkerów NAFLD u pacjentów z T2DM w surowicy i analizy ultrasonograficzne wątroby wykazały, że jednoczesne podawanie BPF i CyC spowodowało znaczną poprawę. Efekt ten był związany ze zmniejszeniem biomarkerów stresu oksydacyjnego/zapalenia, przyczyniając się w ten sposób do znacznej poprawy wazodylatacji za pośrednictwem NO. Oba ekstrakty w preparacie Bergacyn działają synergistycznie, co sugeruje, że preparat stanowi nową strategię terapeutyczną przeciwdziałania zapaleniu naczyń i dysfunkcji śródbłonna u pacjentów cierpiących na T2DM i NAFLD. Niezbędne są dalsze badania na większej grupie pacjentów, aby lepiej zidentyfikować potencjał Bergacyn w zaburzeniach metabolicznych towarzyszących T2DM i NAFLD.

Bergamotka w formie fitosomów korzystnie wpływa na różne parametry zaburzone w syndromie metabolicznym

Rondanelli M., Peroni G., Riva A. i wsp. Bergamot phytosome improved visceral fat and plasma lipid profiles in overweight and obese class I subject with mild hypercholesterolemia: A randomized placebo controlled trial. Phytother Res 2021, 35(4), 2045-56.

Bergamotka jest tradycyjnie stosowana do łagodzenia chorób związanych ze stresem oksydacyjnym. Celem 12-tygodniowego randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego była ocena wpływu bergamotki w formie fitosomów na trzewną tkankę tłuszczową (VAT) oraz na profil metaboliczny u osób z nadwagą i otyłością z łagodną hipercholesterolemią (5,4-7,0 mmol/l). Łącznie 64 uczestników zostało losowo przydzielonych do dwóch grup: suplementowanej (33 osoby, BMI 27 ± 3 kg/m², otrzymywały 500 mg fitosomu bergamotki, 2 tabletki dziennie) i grupy otrzymującej placebo (31 osób, BMI 28 ± 3 kg/m², 2 tabletki dziennie preparatu zawierającego nieaktywne składniki). Parametry VAT, cholesterolu całkowitego i LDL uległy znacznemu obniżeniu w grupie otrzymujących bergamotkę w formie fitosomów, ale nie w grupie placebo. Statystycznie istotną zmianę wyników (VAT, cholesterol całkowity i LDL) między dwiema grupami zaobserwowano już 30 dni po suplementacji. Pozostałe parametry (glukoza, insulina, ocena modelu homeostazy, HDL, triglicerydy, masa beztłuszczowa, masa tłuszczowa) nie zmieniły się istotnie. Niedawne badania soku

z owocni bergamotki wykazały, że ma on również szereg korzystnych właściwości: przeciwutleniające, przeciwzapalne, neuroprotektoryjne, a także hipolipidemiczne i hipoglikemiczne. Stosowanie wyciągu w formie fitosomów optymalizuje biologiczną absorpcję polifenoli, zwykle charakteryzujących się niską rozpuszczalnością. Niedawne badania na ludziach pokazują, że bergamotka w formie fitosomów poprzez działanie przeciwutleniające, hipoglikemiczne i hipolipidemiczne jest skuteczna w modulowaniu poziomu cholesterolu całkowitego (TC), lipoprotein o dużej gęstości (HDL), LDL, triglicerydów (TG) i glukozy. Stąd jest szczególnie odpowiednia do stosowania w zespole metabolicznym oraz w przypadku wszelkich stanów, które mogą zaburzać układ krążenia.

Badanie na wybranej podgrupie pacjentów z MetS po 90 dniach leczenia BPE-C wykazało redukcję wskaźnika osocznego AIP (Atherogenic Index of Plasma) do wartości niskiego ryzyka, stymulację utraty masy ciała, poprawę wrażliwości na insulinę i obniżenie poziomu krążącej leptyny i greliny, przy jednoczesnym zwiększeniu poziomu kardioprotekcyjnej adiponektyny

Capomolla A.S., Janda E., Paone S. i wsp. Atherogenic Index Reduction and Weight Loss in Metabolic Syndrome Patients Treated with A Novel Pectin-Enriched Formulation of Bergamot Polyphenols. Nutrients 2019, 11(6), 1271.

Ocenie poddano skuteczność kompleksu polifenoli z bergamotki (BPE-C), nowego preparatu na bazie soku z bergamotki, wzbogaconego o flawonoidy i pektyny, w odniesieniu do kilku parametrów zespołu metabolicznego. Pacjenci otyli (52 osoby) ze wskaźnikiem aterogennym w osoczu (AIP) powyżej 0,34 i łagodną hiperglikemią uczestniczyli w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, porównującym dwie dawki BPE-C (650 i 1300 mg na dobę) z grupą otrzymującą placebo. Pięćdziesiąt dwie osoby spełniły kryteria włączenia i zostały przydzielone do trzech grup eksperymentalnych. Piętnaście osób na grupę ukończyło 90-dniową próbę. W grupie otrzymującej wysokie dawki BPE-C znacząco obniżył poziom glukozy na czczo o 18,1%, triglicerydy o 32%, a parametry cholesterolu nawet o 41,4%, prowadząc do silnej redukcji AIP (poniżej 0,2). Homeostatyczny model oceny insulinooporności (HOMA-IR) i poziom insuliny również uległy obniżeniu. Ponadto BPE-C zmniejszył

masę ciała o 14,8%, a wskaźnik masy ciała o 15,9% w grupie wysokiej dawki BPE-C. Korelowało to ze znaczną redukcją krążących hormonów równoważących spożycie kalorii, w tym leptyny, greliny i regulacji w górę adiponektyny. Wszystkie efekty miały tendencję dawkozależną. Badanie to sugeruje, że suplementy diety zawierające pełne spektrum składników soku z bergamotki, takie jak BPE-C, skutecznie indukują utratę wagi i wrażliwość na insulinę wraz ze znaczną redukcją ryzyka miażdżycy.

Podsumowując, przeprowadzone badanie na wybranej podgrupie pacjentów z MetS po 90 dniach leczenia BPE-C wykazało redukcję wskaźnika osocznego AIP (Atherogenic Index of Plasma) do wartości niskiego ryzyka. BPE-C znacząco stymulował utratę wagi, poprawiał wrażliwość na insulinę i obniżał poziom krążącej insuliny, leptyny i greliny, jednocześnie znacznie zwiększał poziom kardioprotekcyjnej adiponektyny. Badanie to potwierdza również wcześniej opisywaną poprawę dyslipidemii, tj. redukcję TG, całkowitego cholesterolu, LDL.

U osób z dyslipidemią z nadwagą testowany nutraceutyk zawierający ekstrakt z bergamotki (120 mg flawonoidów/tabł.), suchy ekstrakt z karczocha (2 mg kwasu chlorogenowego/tabł.), fitosterole (120 mg/tabł.), witaminę C (20 mg/tabł.) wpływał na poprawę metabolizmu lipidów i glukozy, sekrecji adipokin i ogólnoustrojowego stanu zapalnego

*Cicero A.F.G., Fogacci F., Bove M. i wsp. Three-arm, placebo-controlled, randomized clinical trial evaluating the metabolic effect of a combined nutraceutical containing a bergamot standardized flavonoid extract in dyslipidemic overweight subjects. *Phytother Res* 2019, 33(8), 2094-101.*

Badanie kliniczne podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, równoległe miało na celu przetestowanie działania nutraceutyku zawierającego ekstrakt z bergamotki (120 mg flawonoidów/tabł.), suchy ekstrakt z karczocha (2 mg kwasu chlorogenowego/tabł.), fitosterole (120 mg/tabł.), witaminę C (20 mg/tabł.) u 90 pacjentów z dyslipidemią i nadwagą. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej (2 tabletki aktywne) lub placebo, lub kombinacji obu (tabletki aktywne i placebo). Badanie poprzedził 2-tygodniowy okres wstępny, w którym uczestnicy zostali poinformowani o przestrzeganiu zalecanej diety (zmniejszenie udziału w diecie nabiału, czerwonego mięsa, zwiększenie ilości warzyw i owoców) oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Po 8 tygodniach wszystkie grupy otrzymujące preparat doświadczyły znacznej poprawy w zakresie stężenia triglicerydów (TG) w porównaniu z placebo oraz cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-C) w porównaniu z leczeniem początkowym i placebo. W grupie leczonej podwójną dawką zmniejszyły się również całkowity cholesterol (TC), cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-C), γ -glutamylotranspeptydaza, wysoko czułe białko C-reaktywne (hs-CRP) i czynnik martwicy guza α (TNF- α). Po 24-tygodniowej obserwacji poziomy TG utrzymywały się poniżej poziomu wyjściowego we wszystkich grupach. U wszystkich pacjentów przydzielonych do aktywnego leczenia małymi lub dużymi dawkami wystąpiło znaczne zmniejszenie insulinooporności w modelu TG, LDL-C i homeostaty. U osób przyjmujących duże dawki adiponektyna znacząco wzrosła, podczas gdy TC, cholesterol niezwiązany z lipoproteinami o wysokiej gęstości (non-HDL-C), insulina (poziom w osoczu na czczo), leptyna, stosunek leptyna/adiponektyna, hs-CRP i TNF- α uległy istotnemu zmniejszeniu. U żadnego z pacjentów nie obserwowano działań ubocznych.

*Wybór i opracowanie
prof. dr hab. n. farm. Irena Matławska*