

Nowe możliwości terapii osób z zespołem metabolicznym

New treatment options for the patients with metabolic syndrome

Beata Wożakowska-Kapłon 

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii Świętokrzyskiego Centrum Kardiologii w Kielcach
Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Streszczenie

Zespół metaboliczny jest uznawany za czynnik ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Zarówno małe, gęste cząsteczki lipoprotein o małej gęstości (LDL), jak i dysfunkcja wątroby pod postacią niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NAFLD) są markerami ryzyka metabolicznego u chorych z zespołem metabolicznym. U pacjentów z zespołem metabolicznym leczonych kompozycją polifenoli z bergamoty stwierdza się obniżenie stężeń glukozy na czczo, triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL oraz zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości we krwi. Towarzyszy im cofanie się cech NAFLD w badaniu obrazowym, ultrasonograficznym.

Słowa kluczowe: zespół metaboliczny, kompozycja polifenoli z bergamoty

Folia Cardiologica 2019; 14, 3: 264–271

Definicja zespołu metabolicznego

Zespół metaboliczny charakteryzuje współwystępowanie metabolicznych czynników ryzyka miażdżycy i jej powikłań. Zmodyfikowana definicja *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) obejmuje:

- otyłość brzuszna definiowaną jako obwód talii 88 cm lub więcej u kobiet i 102 lub więcej cm u mężczyzn;
- glikemię na czczo większą lub równą 100 mg/dl lub stosowanie leczenia hipoglikemizującego;
- ciśnienie tętnicze: skurczowe większe lub równe 130 mm Hg, rozkurczowe większe lub równe 85 mm Hg lub stosowanie leczenia hipotensyjnego u chorych na nadciśnienie tętnicze;
- stężenie triglicerydów (TG, *triglycerides*) większe lub równe 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l) albo stosowanie leczenia hipolipemizującego;
- stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) poniżej 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) u mężczyzn, poniżej 50 mg/dl

($< 1,3$ mmol/l) u kobiet bądź stosowanie odpowiedniej terapii.

Według tej definicji do rozpoznania zespołu metabolicznego konieczne jest stwierdzenie co najmniej trzech z przedstawionych wyżej nieprawidłowości [1].

Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego i jego powikłania

Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego zwiększa się z wiekiem i wynosi około 40% u osób powyżej 60. roku życia. W ogólnej populacji europejskiej występowanie zespołu metabolicznego ocenia się na 38% u mężczyzn i 36% u kobiet, przy czym jego częstotliwość wzrasta istotnie w populacji chorych na cukrzycę. Zespół metaboliczny nawet bez współistniejącej cukrzycy typu 2 znacznie zwiększa ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Zapadalność na cukrzycę u osób z otyłością centralną, będącą główną składową zespołu metabolicznego, zwiększa się 3–4 krotnie w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. Nadciśnienie

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon, I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, ul. Grunwaldzka 45, 25–736 Kielce, e-mail: bw.kaplon@poczta.onet.pl

tętnicze i zaburzenia lipidowe również częściej dotyczą osób z nadwagą i otyłością. Ponadto u osób z zespołem metabolicznym częściej występują: zmniejszone stężenie adiponektyny A1, insulinooporność, trombofilia, stan zapalny, zaburzenia czynności śródbłonna, stłuszczenie wątroby, podwyższone stężenia kwasu moczowego, leptyny, fibrynogenu, cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) oraz zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.

Liczne obserwacje wskazują na to, że kluczową rolę w patogenezie praktycznie wszystkich składowych zespołu metabolicznego odgrywa stan zapalny, może być on zatem – obok nieprawidłowego stylu życia – mechanizmem leżącym u podstaw tego schorzenia [1–4].

Postępowanie terapeutyczne w zespole metabolicznym

Leczenie i prewencja zespołu metabolicznego obejmują przede wszystkim zmianę stylu życia. Skuteczność takiego postępowania, które wpływa korzystnie na wszystkie elementy zespołu metabolicznego, obserwuje się nawet w przypadku niezbyt znacznego zmniejszenia masy ciała i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). Korzystną rolę diety potwierdzono w badaniach obserwacyjnych. Minimalnie przetworzone owoce, warzywa, gruboziarniste pieczywo, orzechy i nasiona, oliwa jako główne źródło tłuszczu w diecie, tj. elementy diety śródziemnomorskiej oraz ograniczone spożycie nabiału, jajek i czerwonego mięsa zmniejszyły śmiertelność i odsetek zdarzeń sercowych, wpływając korzystnie na poszczególne składowe zespołu metabolicznego [4]. W związku z kluczową rolą stanu zapalnego i stresu oksydacyjnego w patogenezie dysfunkcji śródbłonna jako pierwszego etapu procesu miażdżycowego podstawą zapobiegania rozwojowi miażdżycy w zespole metabolicznym powinny być leki jednocześnie hamujące oba te procesy. Leczenie farmakologiczne rozpoznanego nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, hipercholesterolemii u osób z zespołem metabolicznym nie odbiega od ogólnych zasad leczenia tych jednostek chorobowych u osób bez zespołu metabolicznego, jednak zawsze wymaga silnego akcentowania korzyści i potrzeby korzystnej modyfikacji stylu życia. Z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego korzystniejsze jest umiarkowane korygowanie kilku czynników ryzyka (jeśli one występują) niż koncentrowanie się na tylko na jednym, pozostawiając bez interwencji pozostałe czynniki. Chociaż w rozpoznaniu zespołu metabolicznego zwiększone stężenie LDL-C nie mieści się w kryteriach rozpoznania, to należy pamiętać, że hipercholesterolemia jest niezwykle częstym zjawiskiem w polskiej populacji, dodatkowo zwiększającym ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych [2, 4].

Substancje naturalne w profilaktyce i terapii schorzeń układu sercowo-naczyniowego

W ostatnich latach możliwość wykorzystania biologicznie aktywnych substancji pochodzenia roślinnego w profilaktyce i leczeniu cywilizacyjnych schorzeń cieszy się rosnącym zainteresowaniem. Biologicznie czynne związki pochodzenia roślinnego, o sprawdzonym i udowodnionym w badaniach klinicznych działaniu, są postrzegane nie tylko jako tańsza, ale przede wszystkim jako bezpieczniejsza dla zdrowia alternatywa lub uzupełnienie tradycyjnych, syntetycznych farmaceutyków. W dokumencie europejskich wytycznych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych wymienia się między innymi konieczność zwiększenia spożycia błonnika, żywności funkcjonalnej wzbogaconej sterolami oraz stosowanie suplementów obniżających stężenie cholesterolu (m.in. czerwony fermentowany ryż).

W licznych badaniach klinicznych i epidemiologicznych dowiedziono, że dieta będąca źródłem związków polifenolowych przyczynia się do zmniejszenia ryzyka występowania między innymi chorób układu sercowo-naczyniowego, otyłości, cukrzycy typu 2 i nowotworów. Szczególnie cennymi składnikami surowców roślinnych są substancje o właściwościach antyoksydacyjnych. Do głównych antyoksydantów roślinnych należą związki polifenolowe, które stanowią najbardziej rozpowszechnioną grupę związków przeciwutleniających w świecie roślin. Związki polifenolowe gromadzą się w naziemnych częściach roślin: łodygach, liściach i kwiatach, a przede wszystkim w owocach. Odpowiadają one również za ich barwę, dlatego owoce o intensywnej pigmentacji charakteryzują się wysoką zawartością tych związków. Bogatym źródłem polifenoli są również warzywa i przyprawy oraz popularne napoje, takie jak kawa, kakao, herbata zielona i czarna oraz czerwone wino [5, 6].

Kompozycja polifenoli z bergamoty

Pomarańcza bergamota (*Citrus bergamia* Risso & Poiteau), nazywana również bergamotą lub bergamotką, jest gatunkiem rośliny cytrusowej z rodziny rutowatych (*Rutaceae*). Prawdopodobnie pochodzi z Indii, a obecnie jest uprawiana niemal wyłącznie na południu Włoch w regionie Kalabrii. Owoc bergamoty jest gorzki i cierpki i nie nadaje się do bezpośredniego spożywania. Głównym surowcem do produkcji olejku bergamowego jest gruba i pomarszczona skórka pomarańczy zawierająca duże ilości olejku. Sok bergamotowy charakteryzuje się unikatowym profilem flawonoidów i jest szczególnie bogaty we flawanony i flawony. Kompozycję polifenoli z bergamoty oceniano w badaniach klinicznych, do których włączano między innymi chorych z zespołem metabolicznym.

Tabela 1. Procentowe zmiany stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*), cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) oraz cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) u pacjentów z zespołem metabolicznym poddanych 30-dniowej terapii kompozycją polifenoli z bergamoty (źródło [7])

Grupa pacjentów n = 59	Dawka dobową BPF [mg]	Średnia zmiana (%)		
		TC	LDL-C	HDL-C
Zespół metaboliczny	500	-24,7 ± 2,6	-26,8 ± 3,6	16,5 ± 1,6
	1000	-28,1 ± 2,6	-33,2 ± 3,0	29,6 ± 1,8
	Placebo	0,5 ± 0,5	-0,9 ± 1,4	2,9 ± 2,0

Tabela 2. Procentowe zmiany stężeń triglicerydów (TG, *triglycerides*) oraz glukozy u pacjentów poddanych 30-dniowej terapii kompozycją polifenoli z bergamoty (BPF, *bergamot polyphenolic fraction*) (źródło [7])

Grupa pacjentów n = 59	Dawka dobową BPF [mg]	Średnia zmiana (%)	
		TG	Glukoza
Zespół metaboliczny	500	-32,7 ± 2,5	-18,9 ± 1,2
	1000	-41,0 ± 2,6	-22,4 ± 1,0
	Placebo	0,0 ± 0,6	-0,5 ± 0,7

Do randomizowanego badania, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i pod kontrolą placebo przez Mollace i wsp. [7], zakwalifikowano 237 chorych z hipercholesterolemią, a w tej grupie – 59 osób z zespołem metabolicznym (hiperlipidemią mieszaną i glikemią > 110 mg/dl). Grupę tę podzielono na trzy podgrupy, w których pacjenci otrzymywali BPF w dawce 500 mg/dobę, 1000 mg/dobę lub placebo, utrzymując jednocześnie dietę na poziomie 1600 kcal/dobę.

Trwająca 30 dni terapia BPF (500 mg lub 1000 mg) skutkowała znacznym obniżeniem stężeń cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) i LDL-C oraz istotnym wzrostem stężenia HDL-C (tab. 1) [7]. W grupie przyjmującej placebo nie odnotowano istotnych zmian parametrów lipidowych.

Dodatkowo kontrolowano funkcję śródbłonka naczyniowego za pomocą obrazowania ultrasonograficznego tętnicy ramiennej, oceniając zwiększenie jej średnicy podczas przekrwienia reaktywnego. Trwająca 30 dni terapia BPF (500 mg lub 1000 mg) skutkowała znacznym obniżeniem stężeń TC i LDL-C oraz istotnym wzrostem stężenia HDL-C (tab. 1). W grupie przyjmującej placebo nie odnotowano istotnych zmian parametrów lipidowych.

Znaczącą redukcję wartości zaobserwowano również w przypadku TG (tab. 2). Po leczeniu BPF w dużej dawce wyjściowe średnie wartości TC 278 mg/dl, LDL-C 188 mg/dl oraz TG 267 mg/dl obniżyły się odpowiednio do 199 mg/dl, 126 mg/dl oraz 158 mg/dl. Redukcji stężenia LDL-C towarzyszyło zależne od dawki zwiększenie stężenia HDL-C u wszystkich pacjentów.

U 10% osób z najlepszą odpowiedzią na leczenie wzrost stężenia HDL-C był niezwykle wysoki – 64,6%. Dodatkowo

uzyskano bardzo istotne ($p < 0,0001$) obniżenie stężenia glukozy we krwi (średnia redukcja –18,9% w grupie przyjmującej BPF w dawce 500 mg oraz –22,4% w grupie przyjmującej BPF w dawce 1000 mg). W grupie otrzymującej placebo nie odnotowano istotnych zmian w zakresie stężenia glukozy (tab. 2) [7].

Dodatkowo w grupach przyjmujących BPF w dawkach 500 mg i 1000 mg stwierdzono poprawę w zakresie przekrwienia reaktywnego w obrębie tętnicy ramiennej, co wskazywałoby na korzystny wpływ BPF na śródbłonek naczyniowy u chorych z zaburzeniami gospodarek lipidowej i węglowodanowej, które są ważnymi biomarkerami ryzyka kardiometabolicznego. Jak sugerują autorzy badania, doustne suplementy diety zawierające BPF cechuje siła hipolipemizująca porównywalna z siłą małych dawek silnych statyn, a ponadto obniżenie stężenia glukozy we krwi o 15–25% sugeruje możliwość fitoterapeutycznego podejścia do kontroli stanów przedcukrzycowych u pacjentów z zespołem metabolicznym. Podaż naturalnych przeciwutleniaczy, takich jak polifenole pochodzące z bergamoty, wpływa korzystnie na modulację biomarkerów ryzyka kardiometabolicznego i wykazuje dodatkowy potencjał wazoprotekcyjny u pacjentów z zespołem metabolicznym.

Gliozzi i wsp. [8] przeprowadzili badanie służące ocenie wpływu BPF na profil podfrakcji lipoprotein (małe gęste LDL, *small dense LDL*) i niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*) u pacjentów z zespołem metabolicznym. Do badania zakwalifikowano 107 osób z zespołem metabolicznym i NAFLD, które następnie podzielono na dwie grupy: grupę otrzymującą BPF w dawce 2 razy 650 mg/dobę lub placebo przez

Tabela 3. Wpływ 120-dniowej terapii kompozycją polifenoli z bergamoty (BPF, *bergamot polyphenolic fraction*) w dawce 2 razy 650 mg/dobę na parametry biochemiczne krwi, biomarkery zapalne oraz parametry ultrasonograficzne u pacjentów z zespołem metabolicznym i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (źródło [8])

Biomarkery	Wyjściowo	BPF
Pacjenci otrzymujący BPF 2 × 650 mg/d. przez 120 dni	107	
Wiek (lata)	56 ± 12	
Płeć (M/K)	64/43	
BMI [kg/m ²]	29,4 ± 2,01	28,2 ± 1,53
Glukoza [mg/dl]	118 ± 1,4	98 ± 0,8*
TC [mg/dl]	245 ± 8,3	182 ± 7,1*
LDL-C [mg/dl]	162 ± 4,3	101 ± 1,8*
HDL-C [mg/dl]	38 ± 3,8	49 ± 4*
TG [mg/dl]	232 ± 5,1	160 ± 4,8*
Steato-test	0,74 ± 0,12	0,44 ± 0,09*
ALT [j./l]	54 ± 5,4	36 ± 5,3*
AST [j./l]	52 ± 6,4	41 ± 5,2*
GGTP [jm./l]	38 ± 5,2	29,33 ± 1,1*
hs-CRP [mg/l]	1,2 ± 0,8	0,94 ± 0,6*
TNF-α [pg/ml]	14,4 ± 1,9	10,7 ± 1,7*
Wskaźnik wątrobowo-nerkowy	2,8 ± 0,4	1,5 ± 0,5*

*p < 0,05 (w porównaniu z wartością wyjściową); M – mężczyźni; K – kobiety; BMI (*body mass index*) – wskaźnik masy ciała; TC (*total cholesterol*) – cholesterol całkowity; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) – cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości; TG (*triglycerides*) – triglicerydy; ALT (*alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa; AST (*aspartate aminotransferase*) – aminotransferaza asparaginianowa; GGTP (*gamma-glutamyl transpeptidase*) – gamma-glutamylotranspeptydaza; hs-CRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) – białko C-reaktywne o wysokiej czułości; TNF-α (*tumor necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworów α

120 dni. W grupie leczonej BPF zaobserwowano istotne obniżenie wartości TC, LDL-C, TG, glukozy, transaminaz, gamma-glutamylotranspeptydazy, wskaźnika *steato-testu*, wykładników morfologicznych stłuszczenia wątroby w badaniach obrazowych oraz biomarkerów zapalnych: białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) i czynnika martwicy nowotworów α (TNF-α, *tumor necrosis factor α*) (tab. 3) [8].

Ponadto stwierdzono istotne zmiany średniego rozmiaru lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very-low-density lipoprotein*), LDL i HDL (p < 0,05). W szczególności BPF obniżała stężenie lipoprotein o pośredniej gęstości (IDL, *intermediate-density lipoprotein*) o 51%, zwiększyła stężenie dużych LDL o 38% i zmniejszyła stężenie małych LDL o 35%. Co więcej, 120-dniowa terapia BPF skutkowała 20-procentowym wzrostem stężenia antyaterogennych cząstek HDL, głównie ze względu na wzrost stężenia dużego HDL (tab. 4) [8].

Dodatkowo odnotowano zmniejszenie wskaźnika wątrobowo-nerkowego z 2,8 ± 0,4 do 1,5 ± 0,5 (p < 0,05), co udowodniło, że podawanie BPF pacjentom z łagodnym do ciężkiego NAFLD związanym z zespołem metabolicznym może prowadzić do redukcji stłuszczenia. W trakcie badania nie odnotowano żadnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem BPF, co po raz kolejny

potwierdziło znaczny profil bezpieczeństwa ekstraktu z bergamoty. W podsumowaniu badania autorzy stwierdzili, że polifenole pochodzące z bergamoty podawane pacjentom z zespołem metabolicznym i NAFLD prowadzą do poprawy profilu lipidowego i glikemii oraz znacznego zmniejszenia stłuszczenia wątroby. Efekt ten, wraz ze zmniejszeniem stężenia proaterogennych małych gęstych LDL i wzrostem stężenia antyaterogennych cząstek HDL, rzuca nowe światło na potencjalne zastosowanie wyciągu bergamotowego w obniżaniu ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z zespołem metabolicznym [8].

Na uwagę zasługuje również inny aspekt korzystnego działania polifenoli z bergamoty na śródbłonek naczyń. Otóż Mollace i wsp. [9] wykazali u chorych na cukrzycę typu 2 z zaburzeniami erekcji po 120-dniowej kuracji poprawę funkcji seksualnych w grupie leczonej BPF w dawce 2 razy 650 mg/dobę. Zjawiska tego nie obserwowano w grupie otrzymującej placebo.

Mechanizm korzystnego działania polifenoli z bergamoty

Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem działania hipoglikemizującego oraz hipolipemizującego flawonoidów

Tabela 4. Wpływ 120-dniowej terapii kompozycją polifenoli z bergamoty (BPF, *bergamot polyphenolic fraction*) w dawce 2 razy 650 mg /dobę na wielkość lipoprotein i stężenia ich poszczególnych frakcji we krwi u pacjentów z zespołem metabolicznym i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (źródło [8])

Lipoproteiny — wielkość [nm]	Wyjściowo	BPF
VLDL	55,3 ± 6,4	44,5 ± 5,2*
LDL	22,6 ± 1,7	18,0 ± 0,8*
HDL	7,5 ± 0,8	9,6 ± 0,9*
Frakcje lipoprotein — stężenie [nmol/l]		
Całkowite VLDL	83 ± 14	54 ± 12*
Duże VLDL	4,2 ± 2	1,8 ± 1,3*
Średnie VLDL	31 ± 9	14 ± 8*
Małe VLDL	43 ± 9	38 ± 10
Całkowite LDL	1477 ± 75	1293 ± 101*
IDL	77 ± 16	38 ± 10*
Duże LDL	424 ± 87	653 ± 95*
Małe LDL	986 ± 105	612 ± 98*
Całkowite HDL	30 ± 2	36 ± 3*
Duże HDL	5 ± 3	15 ± 4*
Średnie HDL	7 ± 4	7 ± 3
Małe HDL	18 ± 5	14 ± 4*

*p < 0,05 (w porównaniu z wartością wyjściową); VLDL (*very-low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o bardzo małej gęstości; LDL (*low-density lipoproteins*) — lipoproteiny o małej gęstości; HDL (*high-density lipoproteins*) — lipoproteiny o dużej gęstości; IDL (*intermediate-density lipoproteins*) — lipoproteiny o pośredniej gęstości

Tabela 5. Strategie interwencji w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (CV, *cardiovascular*) i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) (źródło [4])

Całkowite ryzyko CV (SCORE) (%)	Stężenie LDL-C				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 do < 100 mg/dl 1,8 do < 2,5 mmol/l	100 do < 155 mg/dl 2,5 do < 4,0 mmol/l	155 do < 190 mg/dl 4,0 do < 4,9 mmol/l	≥ 190 mg/dl ≥ 4,9 mmol/l
< 1	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli
≥ 1 i < 5	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli
≥ 5 i < 10	Bez interwencji ukierunkowanej na lipidy	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna
≥ 10	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia, rozważyć farmakoterapię, jeżeli nie uzyskano kontroli	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna	Interwencja dotycząca modyfikacji stylu życia i jednocześnie interwencja farmakologiczna

SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation

Rycina 1. Możliwości zastosowania kompozycją polifenoli z bergamoty (BPF, *bergamot polyphenolic fraction*) zależnie od sytuacji klinicznej, całkowitego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*) i stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) (modyfikacja autorska na podstawie [4])

Całkowite ryzyko CVD SCORE (%)	Stężenie LDL-C				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 do < 100 mg/dl 1,8 do < 2,5 mmol/l	100 do < 155 mg/dl 2,5 do < 4,0 mmol/l	155 do < 190 mg/dl 4,0 do < 4,9 mmol/l	≥ 190 mg/dl ≥ 4,9 mmol/l
< 1 LDL-C < 115 mg/dl	Bez interwencji inwazyjnie ZM	Bez interwencji ZM	Bez interwencji ZM	Bez interwencji ZM	Modyfikacja stylu życia, rozważyć leczenie statynami w przypadku braku kontroli
Klasa/poziom	I C	I C	I C	I C	Ila A
≥ 1 do < 5 Cel terapii: LDL-C < 115 mg/dl	Bez interwencji inwazyjnie ZM	Bez interwencji ZM	Modyfikacja stylu życia, rozważyć leczenie statynami w przypadku braku kontroli	Modyfikacja stylu życia, rozważyć leczenie statynami w przypadku braku kontroli	Modyfikacja stylu życia, rozważyć leczenie statynami w przypadku braku kontroli
Klasa/poziom	I C	I C	Ila A	Ila A	I A
≥ 5 do < 10 LUB WYSOKIE RYZYKO Cel terapii: LDL-C < 100 mg/dl < 50-100 mg/dl	Bez interwencji ZM	Modyfikacja stylu życia, rozważyć leczenie statynami w przypadku braku kontroli	Modyfikacji stylu życia z towarzyszącą farmakoterapią	Modyfikacji stylu życia z towarzyszącą farmakoterapią	Modyfikacji stylu życia z towarzyszącą farmakoterapią
Klasa/poziom	Ila A	Ila A	Ila A	I A	I A
≥ 10 LUB BARDZO WYSOKIE RYZYKO Cel terapii: LDL-C < 70 mg/dl < 35-67,5 mg/dl	Modyfikacja stylu życia, rozważyć leczenie statynami w przypadku braku kontroli	Modyfikacji stylu życia z towarzyszącą farmakoterapią	Modyfikacji stylu życia z towarzyszącą farmakoterapią	Modyfikacji stylu życia z towarzyszącą farmakoterapią	Modyfikacji stylu życia z towarzyszącą farmakoterapią
Klasa/poziom	Ila A	Ila A	I A	I A	I A

SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation



Rozpoznanie zespołu metabolicznego



BPF u osób niewymagających bezwzględnie terapii statyną



Skojarzenie BPF ze statyną u osób nietolerujących większej dawki statyn lub leczenia skojarzonego lekami hipolipemizującymi Rx

wyduje się aktywacja kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*), która działa jako integrator sygnałów regulacyjnych, monitorujących systemowy i komórkowy stan energetyczny ustroju. W efekcie działania kinazy zahamowane zostają synteza glukozy, tłuszczów, białek oraz wzrost komórek, a pobudzone są wychwyty i oksydacja kwasów tłuszczowych oraz wychwyty glukozy i glikoliza. Ponadto przewlekła aktywacja AMPK naśladuje efekt intensywnego wysiłku fizycznego poprzez indukcję ekspresji heksokinazy mięśniowej oraz transporterów glukozy (GLUT-4, *glucose transporter type 4*). Aktywacja AMPK stanowi zatem o molekularnym działaniu wielu naturalnych polifenoli i może być odpowiedzialna za ich liczne korzystne terapeutyczne właściwości, szczególnie w kontekście zaburzeń metabolicznych – otyłości, cukrzycy, hiperlipidemii i niealkoholowego stłuszczenia wątroby. Niektóre flawonoidy mogą indukować lipolizę w tkance

tłuszczowej, prawdopodobnie poprzez hamowanie fosfodiesterazy (PDE, *phosphodiesterase*) i zmniejszanie rozkładu cyklicznego monofosforanu adenozy (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Może to tłumaczyć korzystne działanie w zakresie otyłości niektórych suplementów diety bogatych we flawonoidy cytrusowe. Szlaki sygnałowe cAMP modulują także glukoneogenezę, glikogenezę i wydzielanie insuliny [10–13]. Znane są również doniesienia na temat pleiotropowych działań BPF, takich jak zmniejszenie przewodnictwa bólu przewlekłego poprzez oddziaływanie na reaktywne formy tlenu (ROS, *reactive oxygen species*) i azotu (RNS, *reactive nitrogen species*), odpowiedzialnych za jego potencjalizację.

Kompozycja polifenoli z bergamoty skutecznie ogranicza również skutki działania promieniowania ultrafioletowego B (UVB, *ultraviolet B*) na keratynocyty *in vitro*. Wydaje się, że BPF moduluje podstawowe ścieżki transdukcji sygnału

komórkowego, co prowadzi do antyproliferacyjnej, przeciwstarzeniowej i immunomodulującej odpowiedzi. Dzięki swoim właściwościom przeciwutleniającym oraz przeciwzapalnym polifenole mogą wykazywać również działanie protekcyjne na mięsień sercowy w trakcie chemioterapii [10–13].

Możliwości zastosowania polifenoli z bergamoty w praktyce klinicznej

Możliwości zastosowania BPF znacznie wykraczają poza wymieniony w tytule pracy zespół metaboliczny, obejmując dużą populację osób z grup niskiego (< 1% w skali SCORE [Systematic COronary Risk Evaluation]) oraz umiarkowanego (1–4% w skali SCORE) ryzyka sercowo-naczyniowego, z podwyższonym o 20–40% stężeniem LDL-C, gdy nie ma jeszcze potrzeby intensywnego leczenia hipolipemizującego (tab. 5). Polifenole z bergamoty mogą stanowić pewną opcję w sytuacji nietolerancji farmakologicznych leków hipolipemizujących lub u chorych kategorycznie odmawiających terapii statynami, chociaż w takiej sytuacji należy dołożyć wszelkich starań, aby przekonać pacjenta o korzyściach płynących z, uzasadnionej stanem klinicznym, statynoterapii. Ważną cechą polifenoli z bergamoty, korzystnie odróżniających je od monakoliny, jest możliwość podawania skojarzonego ze statynami chorem, u których nie można zintensyfikować terapii statyną (addytywne działanie BPF). Chorzy z zespołem metabolicznym i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej pod postacią nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) lub nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) oraz chorzy z zespołem

metabolicznym i NAFLD mogą odnieść znaczące korzyści z terapii za pomocą BPF. Warto pamiętać, że BPF może być również korzystnym uzupełnieniem terapii w przypadku zaburzeń erekcji u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, może ograniczać skutki działania promieniowania UVB, jak również działać kardioprotekcyjnie w trakcie chemioterapii doksorubicyną, choć miejsce BPF w tych wskazaniach klinicznych wymaga dalszych badań.

Podsumowanie

Kompozycja polifenoli z bergamoty wpływa pozytywnie na gospodarkę lipidową i węglowodanową, a ich silne właściwości antyoksydacyjne dodatkowo działają korzystnie na śródbłonek naczyniowy. Efekty działania BPF, będących nutraceutykiem, wydają się porównywalne z działaniem syntetycznych leków w małej dawce, a działania niepożądane są znikome. Obok prozdrowotnej modyfikacji stylu życia i terapii konwencjonalnej składowych zespołu metabolicznego BPF może stanowić ważne uzupełnienie, a czasami alternatywę dla leków konwencjonalnych. Wielokierunkowe hipolipemizujące, hipoglikemizujące oraz korzystnie modyfikujące funkcję śródbłonna działanie polifenoli z bergamoty oraz pozytywne wyniki badań klinicznych u pacjentów z zespołem metabolicznym stanowią uzasadnienie dla ich zastosowania w tej grupie chorych.

Na rycinie 1 przedstawiono autorskie opracowanie miejsca zastosowania BPF w różnych populacjach osób z zaburzeniami lipidowymi.

Konflikt interesów

Honoraria wykładowe: USP Zdrowie.

Abstract

The occurrence of metabolic syndrome is a risk factor for developing cardiovascular disease. Moreover, the size of low-density lipoprotein (LDL) particles, and liver dysfunction identified as nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) both represent important biomarkers for the development of cardiometabolic risk in patients with metabolic syndrome. Patients being treated with bergamot polyphenolic fraction show significant reductions in fasting plasma glucose, serum LDL cholesterol and triglycerides along with an increase of high-density lipoprotein cholesterol level. This effect is accompanied in ultrasonography examination by significant reduction NAFLD.

Key words: metabolic syndrome, bergamot polyphenolic fraction

Folia Cardiologica 2019; 14, 3: 264–271

Piśmiennictwo

- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52(5): 1210–1214, doi: [10.2337/diabetes.52.5.1210](https://doi.org/10.2337/diabetes.52.5.1210), indexed in Pubmed: [12716754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12716754/).
- Mamcarz A, Podolec P, Kopeć G, et al. Wytyczne Polskiego Forum Profilaktyki dotyczące zespołu metabolicznego. In: Podolec P. ed. Podręcznik Polskiego Forum Profilaktyki. Vol. 2. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010: 557–558.
- Barylski M, Filipiak K, Okopień B, et al. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące miejsca standaryzowanej kompozycji polifenoli z bergamoty w terapii dyslipidemii oraz jej innego potencjalnego zastosowania. *Folia Cardiol*. 2018; 13(3): 222–235, doi: [10.5603/fc.2018.0039](https://doi.org/10.5603/fc.2018.0039).
- Catapano AL, Graham I, Backer GD, et al. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiol Pol*. 2016; 74(11): 1234–1318, doi: [10.5603/kp.2016.0157](https://doi.org/10.5603/kp.2016.0157).
- Paszkiwicz M, Budzyńska A, Różalska B, et al. Immunomodulacyjna rola polifenoli roślinnych. *Post Hig Med Dosw*. 2012; 66: 637–646, doi: [10.5604/17322693.1009908](https://doi.org/10.5604/17322693.1009908).
- Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. 2013; 68(1): 125–131, doi: [10.1016/j.phrs.2012.10.018](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.018), indexed in Pubmed: [23174266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174266/).
- Mollace V, Sacco I, Janda E, et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia*. 2011; 82(3): 309–316, doi: [10.1016/j.fitote.2010.10.014](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.10.014), indexed in Pubmed: [21056640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21056640/).
- Gliozzi M, Carresi C, Musolino V, et al. The effect of bergamot-derived polyphenolic fraction on LDL small dense particles and non alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *Adv Biol Chem*. 2014; 4(2): 129–137.
- Mollace V, Malara N, Gratteri S, et al. Bergamot polyphenolic fraction counteracts erectile dysfunction occurring in patients suffering from type 2 diabetes. *PharmaNutrition*. 2016; 4: S41–S46, doi: [10.1016/j.phanu.2015.11.006](https://doi.org/10.1016/j.phanu.2015.11.006).
- Carresi C, Gliozzi M, Giacotta C, et al. Studies on the protective role of Bergamot polyphenols in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *PharmaNutrition*. 2016; 4: S19–S26, doi: [10.1016/j.phanu.2015.11.005](https://doi.org/10.1016/j.phanu.2015.11.005).
- Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW. Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT-4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J Appl Physiol* (1985). 1999; 87(5): 1990–1995, doi: [10.1152/jappl.1999.87.5.1990](https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.5.1990), indexed in Pubmed: [10562646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10562646/).
- Lauro F, Ilari S, Giacotti L, et al. The protective role of bergamot polyphenolic fraction on several animal models of pain. *PharmaNutrition*. 2016; 4: S35–S40, doi: [10.1016/j.phanu.2016.04.001](https://doi.org/10.1016/j.phanu.2016.04.001).
- Nisticò SP, Bottoni U, Gliozzi M, et al. Bergamot polyphenolic fraction counteracts photoageing in human keratinocytes. *PharmaNutrition*. 2016; 4: S32–S34, doi: [10.1016/j.phanu.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.phanu.2015.11.004).