

Dr n. med. Anna Kowalczyk, prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała
I Katedra i Klinika Kardiologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marcin Gruchała

Możliwości wykorzystania plejotropowych właściwości polifenoli bergamoty w praktyce klinicznej

Possibilities of using the pleiotropic properties of bergamot in clinical practice

Summary

Dyslipidemia is one of the most common risk factors for cardiovascular disease in clinical practice^[1]. Depending on the estimated cardiovascular risk, confirmed dyslipidemia requires the implementation of non-pharmacological treatment and pharmacotherapy, if necessary. The treatment of patients at high and very high cardiovascular risk is primarily based on statins, used in monotherapy or in combination with other lipid-lowering drugs^[2]. However, it should be emphasized that patients at low and moderate cardiovascular risk also require intervention, primarily based on lifestyle modification, which can be supported by dietary supplements, especially when the LDL (low density lipoprotein) cholesterol targets are not achieved^[2]. In the recently published III Sopot Declaration, the importance of bergamot and monacolin K in the treatment of dyslipidemia in this group of patients was emphasized^[3]. Bergamot is particularly used in patients with metabolic syndrome, with statin intolerance as well as in those who refuse other treatment^[3,4].

Keywords: cardiovascular risk, dyslipidemia, bergamot

Słowa kluczowe: ryzyko sercowo-naczyniowe, dyslipidemia, bergamota

Dyslipidemia jest jednym z najczęściej spotykanych czynników ryzyka chorób układu krążenia w praktyce klinicznej^[1]. W zależności od oszacowanego ryzyka sercowo-naczyniowego potwierdzona dyslipidemia wymaga wdrożenia postępowania nefarmakologicznego, ewentualnie wspomaganego farmakoterapią. Leczenie chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego opiera się przede wszystkim na statynach stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi^[2]. Należy jednak podkreślić, że chorzy z niskim i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym również wymagają podjęcia interwencji, przede wszystkim w oparciu o modyfikację stylu życia, która może być wspomagana suplementami diety lub farmakoterapią, zwłaszcza w przypadku, gdy osiągnięcie docelowych wartości poziomu cholesterolu LDL (*low density lipoprotein*) jest trudne^[2]. W ostatnio opublikowanej III Deklaracji Sopotkiej podkreślono

istotne znaczenie suplementów diety, takich jak bergamota czy monakolina K, w leczeniu dyslipidemii w tej grupie chorych^[3]. Bergamota znajduje szczególne zastosowanie zwłaszcza u chorych z zespołem metabolicznym, ze stwierdzoną nietolerancją statyn, jak również u tych, którzy z różnych powodów odmawiają ich stosowania^[3,4].

Wprowadzenie

Skuteczne leczenie dyslipidemii jest jednym z głównych zadań prewencji pierwotnej chorób układu krążenia oraz wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych^[1]. Decyzja o wdrożeniu leczenia hipolipemizującego powinna zostać poprzedzona dokładnym oszacowaniem ryzyka sercowo-naczyniowego, od którego w dużej mierze zależy dalsze postępowanie^[2,3]. Od wielu lat głównymi lekami stosowanymi w farmakoterapii zaburzeń lipidowych u chorych dużego

i bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego są statyny, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami hipolipemizującymi^[1-3]. U większości tych chorych statyny są stosowane nie tylko ze względu na dużą skuteczność hipolipemizującą, ale również ze względu na ich plejotropowe działanie, tj. protekcyjne na śródbłonek naczyniowy, przeciwzapalne, stabilizujące blaszkę miażdżycową, przeciwzakrzepowe, antyoksydacyjne, antyproliferacyjne i inne^[5]. Niemniej jednak chorzy z dyslipidemią oraz niskim i umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym również wymagają podjęcia interwencji najczęściej w oparciu o modyfikację stylu życia, zwłaszcza diety, a także farmakoterapię w razie trudności w osiągnięciu celu terapeutycznego. W opublikowanej w 2018 r. III Deklaracji Sopockiej podkreślono znaczenie suplementów diety w tej grupie chorych, a także u tych, którzy z różnych powodów nie zostali zakwalifikowani do leczenia statyną. Spośród wielu suplementów diety wyróżniono monakolinę K oraz bergamotę^[3]. Na łamach „Folia Cardiologica” zostało w 2018 r. opublikowane stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące miejsca standaryzowanej kompozycji polifenoli z bergamoty (BPF, *bergamot polyphenolic fraction*) w terapii dyslipidemii oraz jej innego potencjalnego zastosowania w praktyce klinicznej, w którym przedstawiono liczne dane dowodzące nie tylko jej skuteczności hipolipemizującej, ale również właściwości plejotropowych, w tym m.in. korzystnego wpływu na gospodarkę węglowodanową^[4].

Co wyróżnia bergamotę spośród innych suplementów diety?

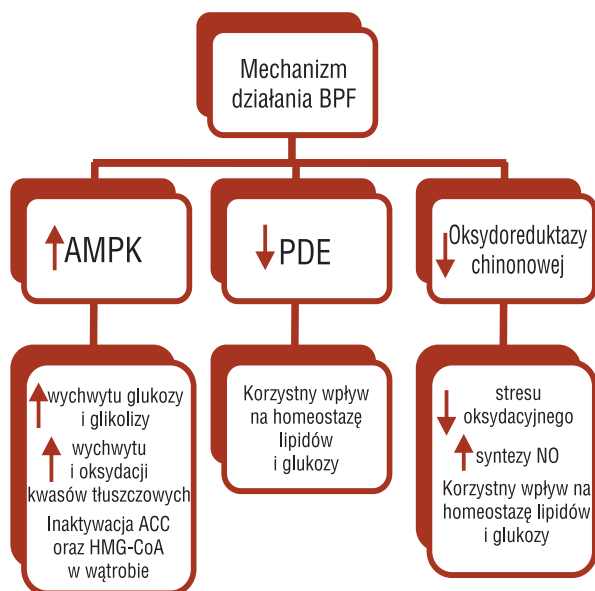
Bergamota to gatunek pomarańczy (*Citrus bergamia*) pochodzący najprawdopodobniej z Indii, w Europie uprawiany głównie w Kalabrii we Włoszech, ale rozstawiony, jak wskazuje nazwa, przede wszystkim w regionie Lombardia, prowincji Bergamo. Bergamota jest źródłem olejków eterycznych i wielu polifenoli, znajduje zastosowanie głównie w przemyśle: farmaceutycznym, kosmetycznym oraz spożywczym. Olejek bergamotowy jest wykorzystywany do produkcji herbaty earl grey, a nerolowy stanowi jeden z częstszych komponentów zapachowych stosowanych w przemyśle perfumeryjnym. Olejki eteryczne są również szeroko stosowane w aromaterapii^[4]. W przemyśle farmaceutycznym wykorzystuje się przede wszystkim silne antyoksydanty – polifenole i flawonoidy obecne w soku z miąższości bergamoty (Rycina 1).

Ryc. 1. Podział związków polifenolowych (zmodyfikowano na podstawie⁶⁾



Na rynku farmaceutycznym dostępne są preparaty zawierające wystandaryzowaną kompozycję polifenoli pozyskiwanych z zagęszczonego i sproszkowanego soku bergamoty (*Citrus bergamia* Risso), złożoną w 95% z neoeriocytryny, neohesperydiny, naringiny, melitydiny oraz brutieridiny. Warto jednak zaznaczyć, że sok bergamotowy zawiera również w mniejszym stężeniu rhoifoliny, neodiosminy, ponciriny i rutyny^[4]. Standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty składa się przede wszystkim z aglikonów powstających w przewodzie pokarmowym z flawonoidów pod wpływem bakterii jelitowych, co istotnie poprawia ich niską biodostępność^[4,6]. Spośród innych dostępnych suplementów diety BPF wyróżniają niewątpliwie właściwości plejotropowe. Mechanizm hipolipemizującego działania BPF jest złożony. Salerno R i wsp. sugerują, że aglikony flawonoidów bergamoty przyczyniają się do modulacji wielu procesów wewnątrzkomórkowych oraz następnej odpowiedzi komórkowej^[7]. Większość autorów największe znaczenie przypisuje aktywacji kinazy białkowej aktywowanej przez adenozymonofosforan (AMPK, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*) oraz zmniejszeniu aktywności fosfodiesteraz (PDE, *phosphodiesterases*) cyklicznych nukleotydów, które w praktyce klinicznej przekładają się nie tylko na obniżenie poziomu LDL, ale również na efekt hipoglikemizujący^[4,8]. Ważną rolę w redukcji stresu oksydacyjnego, poprawę funkcji śródbłonna oraz innych plejotropowych właściwości BPF odgrywa również zmniejszenie aktywności oksydoreduktazy

Ryc 2. Mechanizm działania bergamoty (na podstawie^{4,8)}



ACC, acetyl-CoA carboxylase

AMPK, adenosine monophosphate-activated protein kinase

BPF, bergamot polyphenolic fraction

HMG-CoA, hydroxymethylglutaryl-CoA

NO, nitric oxide

PDE, phosphodiesterases

chinonowej (Rycina 2). Wykazano również, że BPF wywiera hamujący wpływ na HMG-CoA^{4,8)}.

Standaryzowaną kompozycję polifenoli z bergamoty stosuje się w postaci kapsulek 500-1000 mg/dobę, najlepiej przed posiłkiem. Warto podkreślić, że w przeciwieństwie do wielu innych leków hipolipemizujących stosowanie BPF nie powoduje wystąpienia istotnych działań niepożądanych, poza rzadkimi reakcjami nadwrażliwości. W przeciwieństwie do statyn BPF nie powoduje zwiększenia aktywności aminotransferaz oraz kinazy kreatyny. Cappello AR i wsp. zwrócili natomiast uwagę na potencjalny efekt stosowania soku bergamotowego zawierającego fumarokumarynę o działaniu hamującym na cytochrom P450, która może istotnie zwiększać biodostępność niektórych leków metabolizowanych tym szlakiem⁹⁾. Należy zaznaczyć, że z uwagi na brak przeprowadzonych badań u kobiet w ciąży oraz karmiących piersią preparat nie jest zalecany w tej grupie chorych. Warto zwrócić uwagę na fakt, że w przeciwieństwie do monakoliny K bergamota może być stosowana łącznie ze statyną, co ma szczególne uzasadnienie w przypadku, gdy maksymalnie tolerowane dawki statyny okazują się niewystarczające w uzyskaniu docelowego poziomu cholesterolu LDL^{3,4)}.

Standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty w badaniach klinicznych

Najważniejszym i najlepiej udokumentowanym efektem działania BPF jest jej wpływ hipolipemizujący oraz hipoglikemizujący. W wielu badaniach potwierdzono korzystny wpływ BPF na redukcję poziomu cholesterolu całkowitego (TCH, *total cholesterol*), trójglicerydów (TG, *triglycerides*) oraz LDL, jak również zwiększenie stężenia HDL (*high density lipoprotein*). Jednym z najważniejszych było badanie przeprowadzone wśród 237 chorych, których zakwalifikowano do jednej z trzech grup: z hipercholesterolemią, hiperlipidemią mieszaną oraz hiperlipidemią mieszaną i hiperglikemią¹⁰⁾. Każdą grupę podzielono na trzy podgrupy. W pierwszej podawano chorym BPF w dawce 500 mg/dobę, w drugiej BPF w dawce 1000 mg/dobę, a w trzeciej placebo. Wyróżniono także podgrupę chorych leczonych uprzednio statyną, która została wycofana z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Po upływie 30 dni obserwacji stwierdzono istotną redukcję TCH (21,8-29,4%), LDL (24-36%) i TG (28-41%) oraz wzrost HDL (22,3-40,1%) we wszystkich grupach łącznie leczonych BPF. Ponadto stwierdzono istotną redukcję poziomu glikemii (18,9-22,4%). Autorzy wykazali również znaczącą poprawę funkcji śródbrzońka u chorych leczonych BPF vs placebo¹⁰⁾. Warto pamiętać, że BPF może stanowić uzupełnienie terapii statynami. Gliozzi M i wsp. wykazali, że BPF może zwiększać hipolipemizujący efekt rosuvastatyny u chorych z hiperlipidemią mieszaną¹¹⁾. Badanie przeprowadzono w grupie 77 chorych z podwyższonym poziomem LDL i TG, których losowo przydzielono do jednej z grup: placebo, rosuvastatyny, BPF lub rosuvastatyny i BPF. Wykazano, że wśród chorych leczonych rosuvastatyną dołączenie BPF, niezależnie od wyjściowej dawki statyny, istotnie potencjalizuje efekt hipolipemizujący rosuvastatyny, wpływając na redukcję stężenia LDL, któremu towarzyszył wpływ na ekspresję receptora LOX-1 i fosforylację kinazy białkowej typu B, biomarkerów uszkodzenia naczyń pod wpływem stresu oksydacyjnego¹¹⁾. Podsumowując, dołączenie BPF do statyny może istotnie wpłynąć na redukcję dawki rosuvastatyny przy zachowaniu skuteczności ich działania^{4,11)}. Niemniej jednak w przeprowadzonych dotychczas badaniach klinicznych nad możliwościami zastosowania BPF w praktyce klinicznej potwierdzono nie tylko jej skuteczność hipolipemizującą, ale również inne właściwości pleiotropowe. Niektórzy autorzy sugerują, że BPF może stać się naturalnym i uniwersalnym suplementem diety znajdującym zastosowanie w le-

czeniu dyslipidemii i zespołu metabolicznego^[4,8]. Oprócz hiperглиkemii, jednymi z istotnych składowych zespołu metabolicznego są otyłość centralna oraz hipertriglicerydemia. Lo Furno D i wsp. wykazali, że stosowanie BPF może skutecznie wpływać na redukcję poziomu wewnątrzkomórkowych lipidów poprzez nasilenie metabolizmu TG, co skutkuje zmniejszeniem zapasów lipidów w adipocytach^[12]. Ponadto BPF może odgrywać istotną rolę w hamowaniu adipogenezy, zmniejszając zdolność produkcji adipocytów z komórek mezenchymalnych, wpływając tym samym na regulację masy tkanki tłuszczowej^[12]. Podsumowując, autorzy sugerują, że BPF mogą być pomocne w zwalczaniu otyłości i chorób z nią związanych.

Standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty stosowana u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby (NAFLD, *non alcoholic fatty liver disease*) i zespołem metabolicznym wywiera korzystny efekt nie tylko na profil lipidowy, wpływając na obniżenie poziomu małych gęstych LDL oraz wzrost stężenia HDL, ale również węglowodanowy, a także sprzyja redukcji nasilenia stłuszczenia wątroby^[13,14]. Gliozzi i wsp. wykazali, że w tej grupie chorych stosujących BPF w dawce 650 mg dwa razy dziennie dochodzi do istotnej redukcji całkowitego poziomu cholesterolu (TCH, *total cholesterol*), LDL (o 35%) oraz trójglicerydów, ale także glikemii po 120 dniach obserwacji^[13]. Ponadto zaobserwowano również obniżenie poziomu enzymów wątrobowych, GGTP, markerów zapalnych (TNF- α , CRP) oraz redukcję stłuszczenia wątroby potwierdzoną m.in. badaniem ultrasonograficznym^[13]. Jednym z potencjalnych wskazań do zastosowania BPF są również zaburzenia erekcji, które często wyprzedzają o kilka lat wystąpienie chorób układu sercowo-naczyniowego lub z nimi współistnieją. Zaburzenia erekcji często towarzyszą zespołowi metabolicznemu oraz cukrzycy. Według Mollace'a V i wsp. BPF może stanowić skuteczne narzędzie w leczeniu zaburzeń erekcji, jak również przede wszystkim przyczynić się do poprawy funkcji śródbłonna oraz ukrwienia^[15].

W ostatnich latach pojawiało się również coraz więcej doniesień dotyczących protekcyjnego działania polifenoli bergamoty w kardiotoxyczości indukowanej antracyklinami, zwłaszcza doksorubicyną^[16]. Problem kardiotoxyczości wczesnej i późnej oraz skuteczne metody kardioprotekcji są aktualnie szeroko dyskutowane w piśmiennictwie. Dotychczas uznano wiele metod zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym będących skutkiem leczenia antracyklinami, m.in. redukcja całkowitej dawki, stosowanie doksorubicyny w postaci mikrosomalnej oraz wlewów

ciągłych, deksrazoksanu. Spośród innych metod redukcji potencjalnej kardiotoxyczości tych leków wyróżniono polifenole pochodzące z bergamoty, głównie ze względu na ich antyoksydacyjne właściwości, ale również z uwagi na obniżenie poziomu cytokin prozapalnych, redukcję uszkodzenia DNA, wpływ na modyfikacje epigenetyczne oraz sygnalizację procesu apoptozy^[16]. Potrzebne są dalsze badania kliniczne, które przyczynią się do oceny znaczenia stosowania polifenoli z bergamoty w redukcji kardiotoxyczości.

Praktyczne wskazania do zastosowania standaryzowanej kompozycji polifenoli z bergamoty

W praktyce klinicznej standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty znajduje zastosowanie przede wszystkim w łagodnych i umiarkowanych dyslipidemiach, z podwyższonym poziomem cholesterolu LDL o 20-40%, u chorych niskiego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego, którzy nie kwalifikują się do leczenia statyną^[4]. Wśród nich szczególną grupę stanowią chorzy, u których wdrożenie modyfikacji stylu życia jest niewystarczające do osiągnięcia celu terapeutycznego w postaci odpowiedniego dla wyjściowego ryzyka obniżenia poziomu LDL^[3,4]. Ponadto warto rozważyć dołączenie BPF u chorych, u których włączenie czy dalsze zwiększenie dawki statyny jest niemożliwe z powodu działań niepożądanych lub nietolerancji leku, a także zastąpienie statyny u tych, którzy kategorycznie odmawiają stosowania tego leku m.in. z obawy przed wystąpieniem działań niepożądanych (Tabela 1). Celem indywidualizacji terapii hipolipemizującej należy również uwzględnić wspomniane powyżej plejotropowe właściwości BPF, które mogą skłonić lekarza i pacjenta do wyboru tego suplementu^[4]. Dotyczy to przede wszystkim chorych z zespołem metabolicznym, choć potencjalna grupa odnosząca dodatkowe korzyści ze stosowania BPF jest prawdopodobnie dużo większa (Tabela 1).

Tabela 1. Podsumowanie wskazań do zastosowania standaryzowanej kompozycji polifenoli z bergamoty w dyslipidemiach (na podstawie^[3,4])

Umiarkowana dyslipidemia u chorych niskiego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego
Odmowa leczenia statyną
Nietolerancja/przeciwwskazania do zastosowania statyny
Leczenie skojarzone ze statyną w przypadku braku możliwości eskalowania jej dawki
Dyslipidemia u chorych z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby
Dyslipidemia u chorych z zespołem metabolicznym

Podsumowanie

Niezależnie od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego, każda postać dyslipidemii wymaga wdrożenia odpowiedniego postępowania. W większości przypadków leczenie dyslipidemii u chorych niskiego i umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego rozpoczyna się od wdrożenia modyfikacji stylu życia. Niemniej jednak u wielu z nich postępowanie nefarmakologicznie jest niewystarczające, dlatego należy rozważyć inne możliwości terapeutyczne, zaczynając od suplementów diety, takich jak standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty. Bergamota wykazuje nie tylko właściwości hipolipemizujące, ale również wywiera korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową oraz inne działania plejotropowe, które mogą mieć szczególnie istotne znaczenie u chorych obciążonych licznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Piśmiennictwo:

1. Szósta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw naukowych ds. prewencji sercowo-naczyniowej w praktyce klinicznej (złożona z przedstawicieli 10 towarzystw i zaproszonych ekspertów). Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 9: 821-936.
2. 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. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 11: 1234-1318.
3. Szymański FM, Barylski M, Cybulska B et al. Recommendation for the management of dyslipidemia in Poland – Third Declaration of Sopot. Interdisciplinary Expert Position Statement endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Cardiology Journal* 2018; 25 (6): 655-665.
4. Barylski M, Filipiak KJ, Okopień B i wsp. 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 w praktyce klinicznej. *Folia Cardiologica* 2018; 13, 3: 222-235.
5. Gąsior M, Czekaj AD, Przybylska K i wsp. Plejotropowe działanie statyn. *Choroby Serca i Naczyń* 2008, tom 5, nr 3, 141-145.
6. Selma MV, Espín JC, Tomás-Barberán FA. Interaction between phenolics and gut microbiota: role in human health. *J Agric Food Chem.* 2009; 57(15): 6485-6501.
7. Salerno R, Casale F, Calandruccio C et al. Characterization of flavonoids in Citrus Bergamia (Bergamot) polyphenolic fraction by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC/HRMS). *Pharmanutrition* 4S (2016) S1-S7.
8. Janda E, Lascala A, Martino C, et al. Molecular mechanisms of lipid- and glucose-lowering activities of bergamot flavonoids. *PharmaNutrition.* 2016; 4: S8-S18.
9. Capello AS, Dolce V, Iacopetta D i wsp. Bergamot (Citrus bergamia Risso) flavonoids and their potential benefits in human hyperlipidemia and atherosclerosis: an overview. *Mini rev in Med. Chem* 2015; 15: 000-000.
10. 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.
11. Gliozzi M, Walker R, Muscoli S, et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *Int J Cardiol.* 2013; 170(2): 140-145.
12. Lo Furno D, Graziano AC, Avola R i wsp. A Citrus bergamia Extract Decreases Adipogenesis and Increases Lipolysis by Modulating PPAR Levels in Mesenchymal Stem Cells from Human Adipose Tissue. *PPAR Res.* 2016;2016:4563815. doi: 10.1155/2016/4563815. Epub 2016 Jun 15.
13. Gliozzi M, Carresi C, Musolino V. 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: 129-137.
14. Gliozzi M, Maiuolo J, Oppedisano F i wsp. The effect of bergamot polyphenolic fraction in patients with non alcoholic liver steato-hepatitis and metabolic syndrome. *Pharmanutrition* 4S 2016; S27-S31.
15. Mollace V, Malara N, Gratterer S, et al. Bergamot polyphenolic fraction counteracts erectile dysfunction occurring in patients suffering from type 2 diabetes. *PharmaNutrition.* 2016; 4: S41-S46.
16. Carresi C, Gliozzi M, Giancotta C, et al. Studies on the protective role of Bergamot polyphenols in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *PharmaNutrition.* 2016; 4: S19-S26.