

Suplementy diety w terapii dyslipidemii, czyli subiektywny wybór dostępnych na rynku naturalnych substancji hipolipemizujących – czym się charakteryzują i kiedy je stosować?

Dietary supplements in the treatment of dyslipidemia – a subjective choice of natural lipid-lowering substances available on the market – what are they and when to use them?

Marcin Barylski, Adam Rafał Poliwczak

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów

Streszczenie

Podstawą terapii dyslipidemii jest zawsze modyfikacja stylu życia. Interwencje dotyczące stylu życia obejmują przede wszystkim ograniczenie spożycia tłuszczów trans, tłuszczów nasyconych, cholesterolu, spożywanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej fitosterolami, redukcję nadmiernej masy ciała oraz zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej. We wspomagającym leczeniu hipercholesterolemii zastosowanie znajdują również suplementy diety o działaniu hipolipemizującym. Poniższe opracowanie przedstawia wybór dostępnych na rynku naturalnych substancji hipolipemizujących, zwracając uwagę nie tylko na ich właściwości terapeutyczne, ale również dowody naukowe pochodzące z badań oraz potencjalne zastosowanie w praktyce klinicznej. *Geriatrics 2021; 15: 243-253. doi: 10.53139/G.20211531*

Słowa kluczowe: dyslipidemia, suplement diety, terapia hipolipemizująca

Summary

The mainstay of treatment of dyslipidemia is lifestyle modification. Lifestyle interventions primarily include reducing trans fat, saturated fat, cholesterol, eating phytosterol-enriched functional foods, reducing excess body weight, and increasing normal physical activity. Dietary supplements with lipid-lowering properties are also used in the supportive treatment of hypercholesterolaemia. The following study presents a selection of natural lipid-lowering substances available on the market, paying attention not only to their therapeutic properties, but also scientific evidence from research and potential use in clinical practice. *Geriatrics 2021; 15: 243-253. doi: 10.53139/G.20211531*

Keywords: dyslipidaemia, dietary supplement, lipid-lowering therapy

Wprowadzenie

Suplement diety zgodnie z definicją wskazaną w ustawie o bezpieczeństwie żywności i żywienia jest środkiem spożywczym, będącym skoncentrowanym źródłem witamin, składników mineralnych lub innych substancji wykazujących efekt odżywczy lub inny fizjologiczny, wprowadzanym do obrotu w formie umożliwiającej dawkowanie, którego celem jest uzupełnienie normalnej diety. W chwili obecnej na rynku jest wiele substancji, które mogą mieć potencjalne zastosowanie u chorych z dyslipidemią. Niestety, w większości

przypadków, za pustymi obietnicami specjalistów od marketingu firm produkujących te preparaty, nie stoi żadna udowodniona skuteczność ich działania. Co więcej, raporty Najwyższej Izby Kontroli dotyczące suplementów diety wskazują, że wiele preparatów nie zawiera deklarowanego składu, a w skrajnych przypadkach znajdują się w nich substancje szkodliwe. Dlatego w przypadku suplementów diety, niezwykle istotne jest wybieranie produktów o wysokiej jakości, znanych i renomowanych marek, produkowanych zgodnie z Certyfikatem Systemu Dobrych Praktyk

Wytwarzania (GMP, *Good Manufacturing Practice*). Najnowsze wytyczne ESC/EAS 2019 wskazują na skuteczność hipolipemizującą przede wszystkim monakoliny K i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, a IV Deklaracja Sopocka dodatkowo na preparat zawierający standaryzowaną kompozycję polifenoli z bergamoty [1, 2].

Monakolina K

W 1979 roku Akira Endō wyizolował z pleśni *Monascus ruber*, a następnie opatentował statynę o nazwie monakolina K. W tym samym roku uzgodniono, że monakolina K i wyizolowana rok wcześniej mewinolina są w rzeczywistości tym samym związkiem, któremu nadano nazwę lowastatyna [3]. W listopadzie 1980 roku lowastatynę opatentowano w Stanach Zjednoczonych, a we wrześniu 1987 roku została ona – jako pierwsza statyna – wprowadzona na rynek farmaceutyczny [4].

Jedną z tradycyjnych odmian chińskiego ryżu jest czerwony ryż drożdżowy (RYR, *red yeast rice*), który w kuchni Bliskiego Wschodu służy jako barwnik lub przyprawa. Pozyskuje się go z fermentacji grzybów strzępkowych (*Monascus purpureus*) na wypolowanym ryżu – właśnie z tych grzybów wyizolowano monakolinę K. Chińczycy używali czerwonych drożdży z ryżu już prawie 2000 lat temu, zarówno jako pożywienia, jak i lekarstwa. Drożdże te są naturalnymi składnikami tradycyjnej kuchni chińskiej (m.in. słynnej kaczkę po pekińsku). Wieloletnie obserwacje dotyczące spożywania tradycyjnej żywności chińskiej, która dostarcza produktów zawierających czerwone drożdże z ryżu, pokazują, że pod wpływem takiej diety znacząco spada stężenie cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) i cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) w surowicy krwi. Dotyczy to zarówno osób z prawidłowymi, jak i z podwyższonymi stężeniami wyjściowymi wymienionych parametrów [5].

Działanie hipolipemizujące RYR stało się przedmiotem licznych obserwacji i analiz. Heber i wsp. przeprowadzili prospektywne, kontrolowane placebo badanie obejmujące 83 nieleczonych pacjentów z hipercholesterolemią. U chorych przez 12 tygodni stosowano preparat RYR w dawce 2,4 g. Po 8 tygodniach w grupie przyjmującej RYR stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 208 ± 31 mg/dl, a w grupie otrzymującej placebo – 254 ± 36 mg/dl ($p < 0,001$). W grupie zażywającej preparat RYR obserwowano istotną redukcję stężenia

TC w 12. tygodniu badania: 40 ± 21 mg/dl. W grupie placebo spadek ten wynosił 5 ± 20 mg/dl. Istotna różnica między grupą stosującą RYR a grupą placebo występowała również w stężeniu LDL-C. Po 12 tygodniach w grupie badanej stężenie LDL-C wynosiło 135 ± 27 mg/dl, a w grupie kontrolnej – 175 ± 33 mg/dl ($p < 0,001$). Zmniejszenie wartości LDL-C w surowicy obserwowano u niemal wszystkich pacjentów stosujących RYR; wynosiło ono 39 ± 19 mg/dl, natomiast w grupie przyjmującej placebo – 5 ± 22 mg/dl [6].

Skuteczność działania hipolipemizującego monakoliny K zawartej w czerwonym ryżu drożdżowym była oceniana także przez Lina i wsp. w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono 79 pacjentów w wieku 23-65 lat z rozpoznaną dyslipidemią. Średnie stężenie LDL-C w chwili kwalifikacji do badania wynosiło 203,9 mg/dl (5,28 mmol/l). Grupa badana przez 8 tygodni otrzymywała 600 mg czerwonych drożdży (*Monascus purpureus*) raz dziennie, a grupa kontrolna – placebo. Zawartość inhibitorów syntezy cholesterolu w drożdżach oceniono na 1,16%, a monakolina K stanowiła 0,95% składu drożdży. Efektywnie pacjent otrzymywał 5,7 mg monakoliny K na dobę. Przełożyło się to na wyraźny efekt hipolipemizujący, najsilniej wyrażony w zakresie redukcji LDL-C. Po 8 tygodniach w grupie otrzymującej *Monascus purpureus* z ryżu stężenie LDL-C zostało zredukowane o 27,7%, TC – o 21,5%, triglicerydów (TG, *triglycerides*) – o 15,8%, apolipoproteiny B – o 26%; stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) i apolipoproteiny A wzrosło odpowiednio o 0,9% i 3,4%. Należy podkreślić, że liczba zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem lekiem lub z placebo nie różniła się istotnie statystycznie między grupami [7].

Gerards i wsp. dokonali oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów RYR, przeprowadzając metaanalizę 20 randomizowanych badań klinicznych obejmujących 6663 pacjentów. Dawka RYR używana w poszczególnych badaniach wynosiła 1200-4800 mg na dobę, co odpowiadało 4,8-24 mg monakoliny K. W badaniach kontrolowanych placebo średnia redukcja stężenia LDL-C wynosiła 39,4 mg/dl (1,02 mmol/l), a redukcja stężenia TG – 23 mg/dl (0,26 mmol/l). Zanotowano też niewielki wzrost stężenia HDL-C – o 2,7 mg/dl (0,07 mmol/l). W trzech z ocenianych badań porównywano zastosowanie dawki 10 mg monakoliny K z terapią statyną (prawastatyna 40 mg, simwastatyna 10 mg, lowastatyna 20 mg) – nie

stwierdzono istotnych różnic dotyczących działania hipolipemizującego porównywanych preparatów [8].

Kolejnej metaanalizy podjęli się Liu i wsp., którzy przeanalizowali wyniki 93 randomizowanych badań obejmujących ponad 9 tys. pacjentów. Dowiedziono, że stosowanie preparatów zawierających monakolinę K wiązało się ze spadkiem stężenia LDL-C o 28,2 mg/dl (0,73 mmol/l), TC – o 35,2 mg/dl (0,91 mmol/l), TG – o 36,3 mg/dl (0,41 mmol/l), a także ze wzrostem stężenia HDL-C średnio o 5,8 mg/dl (0,15 mmol/l) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Według autorów metaanalizy wpływ preparatów zawierających monakolinę K na redukcję stężenia lipidów w surowicy był porównywalny do wpływu ekwipotencjalnych dawek simwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny i fluwastatyny. Skuteczność analizowanych preparatów monakoliny K okazała się większa od skuteczności kwasu nikotynowego i produktów zawierających oleje rybne [9].

Przeprowadzono również badania z zastosowaniem monakoliny K u chorych ze wskazaniami do leczenia hipolipemizującego, u których terapia statynami została przerwana z powodu działań niepożądanych. Halbert i wsp. ocenili skuteczność i bezpieczeństwo przyjmowania monakoliny w niewielkiej, liczącej 43 osoby grupie pacjentów z hipercholesterolemią. Wcześniejsze leczenie hipolipemizujące z zastosowaniem statyny wiązało się z występowaniem mialgii. Chorzy zostali losowo przydzieleni do dwóch grup: jedna otrzymywała 20 mg prawastatyny, druga – 2400 mg preparatu zawierającego czerwony ryż drożdżowy (obie substancje były przyjmowane dwa razy na dobę). Efekty postępowania oceniono po 12 tygodniach. W grupie, w której stosowano monakolinę, obserwowano redukcję stężenia LDL-C o 30%, a u chorych leczonych prawastatyną – o 27%. Częstość nawrotów dolegliwości bólowych ze strony mięśni była niewielka (RYR – 5%, prawastatyna – 9%) [10].

Wyniki dotychczasowych badań potwierdzają wysoki profil bezpieczeństwa monakoliny. Działania niepożądane zwykle mają charakter łagodny i pojawiają się z podobną częstotliwością jak w grupach placebo, jednak znane są opisy przypadków ilustrujące możliwość wystąpienia miopatii. Trzeba też pamiętać, że monakolina K może nasilać ryzyko powikłań leczenia statynami, w tym zwiększać częstość występowania miopatii. Nie należy zatem stosować jednocześnie statyny i monakoliny K.

Naturalne pochodzenie monakoliny jest jej niewątpliwą zaletą, utrudnieniem natomiast jest brak możliwości standaryzacji dawki, gdy statynę tę dostarcza się do organizmu w produkcie spożywczym – w postaci czerwonego ryżu drożdżowego. Zawartość monakoliny K może być bowiem istotnie różna w potrawach przygotowywanych według odmiennych receptur.

Potwierdzona w badaniach klinicznych skuteczność monakoliny K skutkowała umieszczeniem jej po raz pierwszy w wytycznych ESC/EAS 2011, następnie w wytycznych ESC/EAS 2016 oraz w najnowszych wytycznych ESC/EAS z 2019 roku, wśród interwencji mających na celu redukcję stężeń TC i LDL-C [1, 11, 12].

Do stosowania monakoliny K odnosi się także najbardziej aktualny i niewątpliwie najważniejszy polski dokument dotyczący leczenia i diagnozowania dyslipidemii, czyli IV Deklaracja Sopocka, będąca stanowiskiem ekspertów wspartym przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (SFSN PTK). Możemy w niej przeczytać, że dzięki preparatom zawierającym monakolinę (naturalną lowastatynę) można uzyskać redukcję stężenia LDL-C o 20% [2].

Przytoczone dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania monakoliny K w celu redukcji stężenia cholesterolu we krwi. Opinia zawarta w oświadczeniu Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA, *European Food Safety Authority*) dotycząca monakoliny K w sfermentowanym czerwonym ryżu potwierdza, że wykazano związek przyczynowo-skutkowy między spożywaniem monakoliny K w preparatach ze sfermentowanego czerwonego ryżu a utrzymaniem prawidłowego stężenia LDL-C we krwi. Dostępne dane naukowe potwierdzają działanie hipolipemizujące monakoliny K, które pozwala na redukcję stężenia LDL-C o 20% [13]. W świetle obecnych wytycznych oczywiste jest stosowanie silnej statyny w adekwatnej, często dużej dawce, jako leku pierwszego wyboru u pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka. W codziennej praktyce niejednokrotnie spotykamy jednak pacjentów, którzy nie kwalifikują się do agresywnego leczenia hipolipemizującego ze względu na zbyt małe całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe, a leczenie behawioralne nie przynosi spodziewanego rezultatu (chorzy z grupy niskiego lub umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego, z podwyższonym stężeniem LDL-C o 20-30%). Należy jednak z całą siłą podkreślić, że monakolina K może

być jedynie adiuwantem, a nie zastępstwem leczenia behawioralnego. Badania Halberta i wsp. wskazują, że również chorzy z miażdżycą postatynową bardzo dobrze tolerują leczenie wyciągiem z czerwonych drożdży [10, 14].

Polifenole z bergamoty

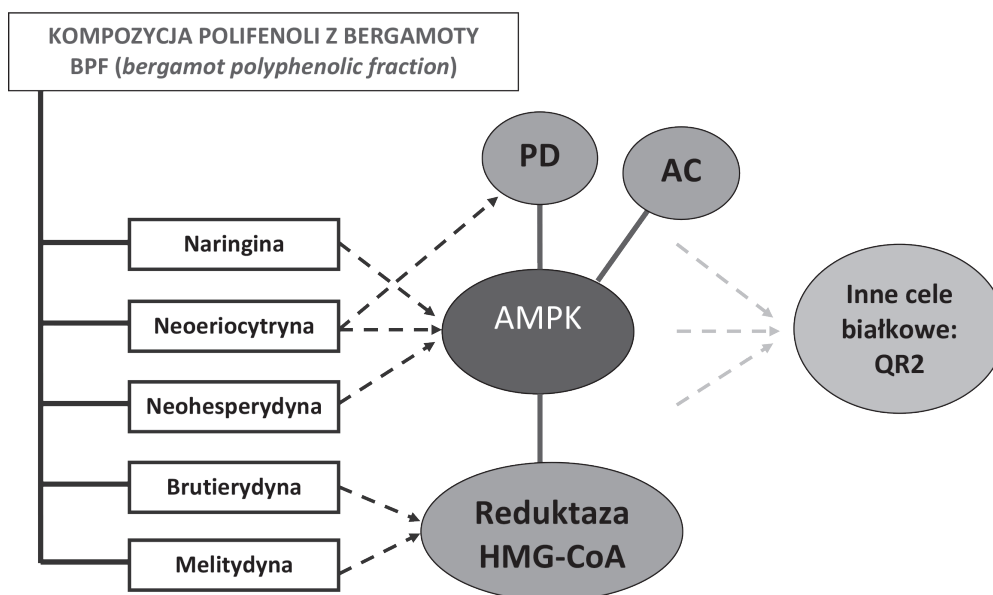
Pomarańcza bergamota (*Citrus bergamia* Risso & Poiteau), nazywana również bergamotą lub bergamotką, jest gatunkiem rośliny cytrusowej z rodziny rutowatych (*Rutaceae*). Pochodzi prawdopodobnie z Indii, a obecnie uprawiana jest niemal wyłącznie na południu Włoch w regionie Kalabrii (*Reggio di Calabria*), choć rośnie również w innych krajach śródziemnomorskich, a nawet w Ameryce Południowej [15].

Sok bergamotowy charakteryzuje się unikatowym profilem flawonoidów i jest szczególnie bogaty we flawanony i flawony. Zawiera stosunkowo rzadką neoericytrynę i neohesperydynę oraz jak niedawno odkryto, rzadko spotykaną brutierydynę oraz melitydynę [16]. Dokładna analiza zawartości flawonoidów w 42 gatunkach cytrusów i ich odmian wykazała, że ilość flawonoidów w przeliczeniu na jednostkę objętości soku lub na jednostkę masy albedo (biała, wewnętrzna

część skórki) jest największa właśnie w przypadku pomarańczy bergamoty. Bergamota wykazuje największe stężenia flawanonów: neoericytryny, naringiny, neohesperydyny, melitydyny i brutierydyny, a także największą zawartość niektórych flawonów: rhoifoliny, neodiosminy, ponciriny i rutyny [17].

Sok bergamotowy można zageścić oraz odsączyć eluat w celu uzyskania proszku – skoncentrowanej mieszaniny flawonoidów bergamotowych, czyli tzw. kompozycji polifenoli z bergamoty (BPF, *bergamot polyphenolic fraction*) [18]. BPF w ponad 40% składa się z flawonoidów, węglowodanów, pektyn i innych związków, w przeciwieństwie do proszków z soku bergamotowego uzyskanych metodą suszenia rozpyłowego, gdzie maksymalne stężenie polifenoli wynosi 1%. Frakcja bergamotowo-polifenolowa dokładnie odzwierciedla profil polifenoli soku bergamotowego, z tą tylko różnicą, że flawonoidy są w niej ponad 200 razy bardziej skoncentrowane [19].

Zaproponowano kilka mechanizmów wyjaśniających hipolipemizujące oraz hipoglikemizujące właściwości flawonoidów, m.in. aktywację kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK, *AMP-activated protein kinase*), która jest kluczowym regulatorem



Rycina 1. Potencjalne cele molekularne flawonoidów bergamotowych [22]

Figure 1. Potential molecular targets of bergamot flavonoids [22]

ACC (*Acetyl-CoA carboxylase*) – karboksylaza acetylokoenzymu A; AMPK (*AMP-activated protein kinase*) – kinaza białkowa aktywowana przez AMP; HMG-CoA (*hydroxymethylglutaryl-CoA*) – hydroksymetyloglutarylo-koenzym A; PDE (*phosphodiesterase*) – fosfodiesteraza; QR2 (*Quinone reductase*) – reduktaza chinonowa

metabolizmu glukozy i kwasów tłuszczowych we wszystkich tkankach (a także ważnym celem działania metforminy, doskonale znanego leku przeciwcukrzycowego) czy hamowanie reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA), czyli działania w mechanizmie „statynopodobnym” [16, 20-22].

Warto podkreślić, że farmakologiczne i molekularne efekty działania „fitokompleksu” lub mieszaniny substancji czynnych występujących w roślinach mogą być zupełnie inne niż efekty działania pojedynczych flawonoidów, ze względu na synergistyczne działanie mieszaniny. Wydaje się więc oczywiste, że polifenole bergamotowe i sam BPF powinny być badane w ustalonych układach modelowych *in vitro* oraz *in vivo*, aby uzyskać bardziej szczegółowy wgląd w mechanizmy ich działania. Najważniejsze potencjalne cele molekularne flawonoidów bergamotowych przedstawiono na rycinie 1.

Działanie hipolipemizujące BPF

W randomizowanym badaniu Mollace i wsp., przeprowadzonym z podwójnie ślepą próbą i kontrolą placebo, 237 chorych z hipercholesterolemią podzielono na 3 grupy: A – 104 osoby z izolowaną hipercholesterolemią (stężenie LDL-C \geq 130 mg/dl); B – 42 osoby z hiperlipidemią mieszaną; C – 59 osób z zespołem metabolicznym (hiperlipidemią mieszaną i glikemią $>$ 110 mg/dl). Każda grupa została podzielona na 3 podgrupy, w których pacjenci otrzymywali BPF w dawce 500 mg/dobę, 1000 mg/dobę lub placebo. Pozostałych 32 pacjentów, którzy przerwali terapię simwastatyną z powodu bólów mięśniowych i znaczącego podwyższenia stężenia kinazy kreatynowej przydzielono do grupy D. Otrzymywali oni BPF w dawce 1500 mg/dobę, utrzymując jednocześnie dietę na poziomie 1600 kcal/dobę [18]. W grupach A, B i C 30-dniowa terapia BPF skutkowała zależną od dawki zmianą stężenia lipidów odpowiednio dla dawki 500 i 1000 mg – TC: -21,8% oraz -29,4%, LDL-C: -24,1% oraz -36,0%; TG: -28,2% oraz -41,0%, HDL-C: +22,3% oraz +40,1% [18]. W grupie D wykazano również znaczącą zmianę w stężeniach lipidów – TC: -25,0%, LDL-C: -27,6%, HDL-C: +23,8%, bez jakichkolwiek działań niepożądanych. Maksymalny wpływ na wszystkie parametry lipidowe zaobserwowano u osób przyjmujących BPF 1000 mg/dobę, ale różnice istotne statystycznie między dawką 500 mg a 1000 mg wystąpiły tylko w przypadku stężenia HDL-C [18].

Działanie hipoglikemizujące BPF

We wspomnianym powyżej badaniu, u pacjentów z zespołem metabolicznym uzyskano również bardzo istotne ($p < 0,0001$) obniżenie stężenia glukozy we krwi (średnia redukcja – 18,9% w grupie BPF w dawce 500 mg oraz -22,4% w grupie BPF w dawce 1000 mg). W grupie placebo nie odnotowano istotnych zmian w zakresie stężenia glukozy [18]. Wyniki te sugerują możliwość fitoterapeutycznego podejścia do kontroli stanów przedcukrzycowych u osób z zespołem metabolicznym.

Wpływ BPF na redukcję masy ciała

W badaniu Capomolla i wsp. poza korzystnym wpływem BPF w dawce 1300 mg/dobę na glikemię (redukcja 18,1%) oraz insulinooporność, zaobserwowano istotną redukcję masy ciała o 14,8% oraz wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) o 15,9%. Wyniki te korelowały ze znacznym zmniejszeniem stężenia leptyny i greliny oraz podwyższeniem stężenia adiponektyny [23]. Powyższe dane wskazują na potencjalną rolę BPF w terapii osób otyłych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

Działanie BPF addytywne ze statyną

W badaniu Gliozzi i wsp. terapia złożona BPF 1000 mg i rosuwastatyną 10 mg wykazała nasilenie efektu hipolipemizującego w porównaniu do monoterapii statyną w tej samej dawce, a wielkość redukcji stężenia TC i LDL-C była zbliżona do rosuwastatyny 20 mg. Dodatkowo obserwowano znaczącą redukcję stężenia TG ($42 \pm 5\%$) i wzrost stężenia HDL-C ($34 \pm 2\%$), a efekt ten był również większy w porównaniu do monoterapii rosuwastatyną 10 mg [24].

Wpływ BPF na małe gęste LDL

Gliozzi i wsp. przeprowadzili także badanie mające na celu określenie wpływu kompozycji polifenoli z bergamoty na profil podfrakcji lipoprotein u pacjentów z zespołem metabolicznym. W grupie leczonej BPF w dawce 2 x 650 mg/dobę przez 120 dni stwierdzono istotne zmiany średniego rozmiaru lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL, *very low density lipoprotein*), LDL i HDL ($p < 0,05$) [25]. W szczególności, kompozycja polifenoli z bergamoty zredukowała 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, terapia BPF skutkowała 20-procentowym wzrostem

stężenia antyaterogennych cząstek HDL, głównie ze względu na wzrost stężenia dużego HDL [25].

Wpływ BPF na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby

Opisane powyżej badanie, miało również na celu ocenę wpływu BPF na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*) – ważnego biomarkera ryzyka kardiometabolicznego. W grupie leczonej BPF zaobserwowano istotną redukcję stężenia transaminaz, gamma-glutamylotranspeptydazy, „steato-testu” oraz biomarkerów zapalnych: białka C-reaktywnego o wysokiej czułości (hs-CRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) i czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) [25]. Dodatkowo, odnotowano zmniejszenie wskaźnika wątrobowo-nerkowego z $2,8 \pm 0,4$ do $1,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), co udowodniło, że podawanie BPF pacjentom z łagodnym do ciężkiego NAFLD związanym z zespołem metabolicznym może prowadzić do redukcji stłuszczenia [25].

Wpływ BPF na zaburzenia erekcji u chorych na cukrzycę typu 2

Do badania Mollace i wsp. włączono 40 chorych z cukrzycą typu 2 i zaburzeniami erekcji (od łagodnych do ciężkich), którym następnie podawano BPF w dawce 2 x 650 mg/dobę lub placebo przez 120 dni [26]. Zaburzenia erekcji oceniano na podstawie międzynarodowego kwestionariusza służącego do identyfikowania zaburzeń erekcji (IIEF, *International Index of Erectile Function*). Dodatkowo, za pomocą badania dopplerowskiego mierzono szczytową prędkość skurczową (PSV, *peak systolic velocity*) w tętnicy grzbietowej prącia (średnia PSV u pacjentów włączonych do badania wynosiła 22 ± 6 cm/s, co sugerowało upośledzony dopływ krwi do prącia) [26]. Terapia BPF skutkowałą poprawą erekcji – w kwestionariuszu IIEF z 12 ± 4 do 18 ± 3 pkt. Poprawie tej towarzyszył również wzrost PSV w tętnicy prącia do 29 ± 5 cm/s. Dodatkowo, stwierdzono również poprawę funkcji śródbłonna naczyniowego – wzrost przekrwienia reaktywnego [26].

Inne działania plejotropowe BPF

Jak wykazano na modelach zwierzęcych, działanie antyoksydacyjne BPF wydaje się mieć również wpływ na zmniejszone przewodnictwo bólu przewlekłego, oddziałując na reaktywne formy tlenu

(ROS, *Reactive Oxygen Species*) i azotu (RNS, *Reactive Nitrogen Species*), które są odpowiedzialne za jego potencjalizację. BPF może więc znaleźć zastosowanie jako adiuwant w leczeniu bólu przewlekłego, który pozwoli ograniczyć eskalację dawek opioidów [27]. Potrzebujemy jednak dalszych badań klinicznych, które taką hipotezę potwierdzą w jednoznaczny sposób.

Kompozycja polifenoli z bergamoty skutecznie ogranicza również skutki działania promieniowania UVB na keratynocyty *in vitro*. Przejawia się to poprawą żywotności komórek, zmniejszeniem ekspresji interleukiny-1 β , a także zwiększeniem aktywności telomerazy. Wydaje się, że BPF moduluje podstawowe ścieżki transdukcji sygnału komórkowego, co prowadzi do antyproliferacyjnej, przeciwstarzeniowej i immunomodulującej odpowiedzi. Implikuje to potencjalną wartość bioflawonoidu bergamotowego, który wspiera endogenne systemy antyoksydacyjne skóry, zmniejszając fotostarzenie się skóry, a tym samym ryzyko rozwoju zmian nowotworowych [28].

Polifenole dzięki swoim właściwościom przeciwutleniającym oraz przeciwzapalnym mogą wykazywać również działanie protekcyjne na mięsień sercowy w trakcie chemioterapii. W badaniu na modelu mysim wykazano kardioprotekcyjny wpływ BPF podczas stosowania doksorubicyny, wyrażający się istotnym zmniejszeniem wymiaru końcowoskurczowego lewej komory (LVESd, *left ventricular end-systolic diameter*), poprawą frakcji skracania lewej komory (LVSF, *left ventricular fractional shortening*) oraz zwiększeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*). Ponadto analiza histologiczna wykazała mniejszą apoptozę kardiomiocytów, redukcję zwłóknienia oraz zmniejszenie reaktywnego przerostu [29].

Przytoczone dane pochodzące z randomizowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania standaryzowanej kompozycji polifenoli z bergamoty przede wszystkim w celu redukcji stężenia cholesterolu we krwi. Dostępne dane naukowe potwierdzają działanie hipolipemizujące BPF, które pozwala na redukcję stężenia LDL-C o 25% w stosunku do wartości wyjściowej w przypadku dawki 500 mg, a nawet 40% przypadku dawki 1000 mg.

Szczególne grupy, dla których preparat BPF może być przeznaczony, to:

- osoby z grupy niskiego lub umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego, z podwyższonym stężeniem LDL-C o 20-40%, gdy nie ma potrzeby agresywnego leczenia hipolipemizującego;

- osoby nie akceptujące terapii statyną i kategorycznie odmawiające jej stosowania;
- chorzy nietolerujący statyn;
- osoby u których nie można zintensyfikować terapii statyną (addytywne działanie BPF);
- chorzy z zespołem metabolicznym i niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFA, *polyunsaturated fatty acids*) omega-3, zwłaszcza kwas dokozaheksaenowy (DHA, *docosahexaenoic acid*) i eikozapentaenowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*), to dwa długołańcuchowe kwasy tłuszczowe należące do niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych. Preparaty zawierające te substancje są powszechnie stosowane do obniżania stężenia TG (łącznie z fenofibratem), szczególnie u pacjentów z ciężką hipertriglicydemią.

Mechanizmy prozdrowotnego działania PUFA omega-3 prowadzące do obniżenia stężenia TG są wielofazowe i obejmują zmniejszenie lipogenezy wątrobowej, zwiększenie β -utleniania kwasów tłuszczowych, hamowanie kluczowych enzymów biorących udział w syntezie TG w wątrobie oraz zwiększenie ekspresji lipazy lipoproteinowej.

Zalecane łączne dawki EPA i DHA (2-4 g/dobę) zmniejszają stężenie TG (średnio o około 30%) oraz poposiłkowy wzrost lipemii, ale większa dawka może zwiększać stężenie LDL-C. W trzech niedawnych badaniach, którymi objęto osoby z dużym stężeniem TG otrzymujące EPA, stwierdzono istotne zmniejszenie stężenia TG w surowicy – nawet o 45% (w zależności od dawki) [30-32].

W międzynarodowym randomizowanym badaniu EVOLVE (*EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs*) porównywano osoby przyjmujące 2, 3 i 4 g/dobę PUFA omega-3 z grupą kontrolną przyjmującą 4 g oliwy z oliwek codziennie w ciągu 12 tygodni. Stężenie TG na czczo uległo redukcji o 25,9% u osób przyjmujących 2 g/dobę PUFA omega-3 ($p < 0,01$ vs. oliwa z oliwek), o 25,5% u osób przyjmujących 3 g/dobę ($p < 0,01$ vs. oliwa z oliwek), o 30,9% u osób pobierających 4 g/dobę ($p < 0,001$ vs. oliwa z oliwek) w porównaniu z 4,3% redukcją dla grupy kontrolnej. Korzystne zmiany obserwowane w grupach PUFA omega-3 obejmowały również zmniejszenie stężenia nie-HDL-C o 6,9-9,9%, VLDL o 26,4-33%, zmniejszenie aktywności fosfolipazy

A2 związanej z lipoproteiną (PLA2, *phospholipase A2*) o 11,1-17,2% oraz zmniejszenie stężenia kwasu arachidonowego o 15,1-23,2%. Jednak stężenie apolipoproteiny B (ApoB, *apolipoprotein B*) nie uległo znaczącej zmianie w porównaniu do stanu wyjściowego. Pomimo zwiększenia stężenia LDL-C autorzy badania EVOLVE doszli do wniosku, że stosowanie preparatów PUFA omega-3 w protekcji układu sercowo-naczyniowego jest korzystne ze względu na zmniejszenie stężenia nie-HDL-C, które okazało się silnym czynnikiem predykcyjnym związanym z ryzykiem sercowo-naczyniowym mimo braku występowania zmian w ApoB [33].

W niedawno opublikowanym badaniu REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with EPA – Intervention Trial*) zaobserwowano znacznie mniejsze ryzyko zdarzeń niedokrwiennych (w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) u pacjentów ze zwiększonym stężeniem TG pomimo stosowania statyn, którzy otrzymywali 2 x 2 g/dobę kwasu eikozapentaenowego [34].

Preparaty PUFA omega-3 są bezpieczne i dobrze tolerowane, a głównymi działaniami niepożądanymi są łagodne lub umiarkowane zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym biegunka i nudności. Uwaga! Spośród licznych preparatów kwasów omega-3 jedynie dwa leki są zarejestrowane jako produkty recepturowe. Są to preparaty Omacor® oraz – obecna od niedawna na amerykańskim rynku – Vascepa® (zawiera wyłącznie EPA).

Błonnik pokarmowy

Dostępne dane naukowe zgodnie dowodzą, że β -glukan, rozpuszczalny błonnik pokarmowy pochodzący z owsa i jęczmienia, zmniejsza stężenie TC i LDL-C. Pokarmy wzbogacone o ten błonnik lub zawierające go suplementy są dobrze tolerowane, skuteczne i zalecane w celu zmniejszenia stężenia LDL-C. Dawka potrzebna do uzyskania klinicznie istotnego zmniejszenia stężenia LDL-C o 3-5% waha się w granicach 3-10 g/dobę, w zależności od konkretnego rodzaju błonnika [35,36].

Polikozanol i berberyna

Polikozanol jest naturalną mieszaniną długołańcuchowych alkoholi alifatycznych, uzyskiwaną głównie z wosku z trzciny cukrowej. Przeprowadzone badania wskazują, że polikozanol z trzciny cukrowej, ryżu lub kiełków pszenicy nie wywiera znaczącego wpływu na stężenia LDL-C, HDL-C, TG, apoB, Lp(a), homocysteiny, białka C-reaktywnego oznaczonego

testem o wysokiej czułości, fibrynogenu ani czynników krzepnięcia krwi [37, 38].

Jeśli chodzi o berberynę, w ostatniej metaanalizie oceniono jej wpływ na stężenie lipidów w osoczu u ludzi. Porównanie berberyny z interwencją dotyczącą stylu życia lub placebo wykazało, że w grupie berberyny stężenie LDL-C i TG w osoczu zmniejszyło się bardziej niż w grupie kontrolnej. Ze względu na brak wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych skuteczność berberyny w leczeniu dyslipidemii wymaga jednak potwierdzenia. Co więcej, dostępność biologiczna różnych preparatów berberyny jest także przedmiotem dyskusji [39].

Koenzym Q10

W celu zmniejszenia bólów mięśniowych w przebiegu stosowania statyn sugeruje się stosowanie preparatu koenzymu Q₁₀. Koenzym Q₁₀, znany także jako ubiquinon, jest jednym z produktów pośrednich szlaku mewalonowego, czyli szlaku syntezy cholesterolu. Jest to izoprenoid odpowiedzialny za transport elektronów w łańcuchu oddechowym komórki, a jego niedobór powoduje nieprawidłowości czynności oddechowej mitochondriów.

W kilku badaniach wykazano, że stosowanie statyn zmniejsza stężenie koenzymu Q₁₀ w osoczu. Najnowsza metaanaliza obejmująca 12 badań klinicznych i 1776 chorych wykazała, że spadek stężenia koenzymu Q₁₀ może sięgać do 54%. Analiza pacjentów po podziale na podgrupy sugeruje, że wpływ ten jest istotny zarówno dla statyn lipo-, jak i hydrofilnych [40].

Caso i wsp. są autorami jednego z doniesień o korzyściach z zastosowania suplementacji koenzymu Q₁₀ w łagodzeniu bólów mięśniowych w przebiegu stosowania statyn. Pacjenci z dolegliwościami ze strony mięśni szkieletowych zostali w losowy sposób alokowani do dwóch grup. Na zasadzie podwójnie ślepej próby przez 30 dni u 18 uczestników stosowano koenzym Q₁₀ w dawce 100 mg/dobę, a u 14 uczestników witaminę E w dawce 400 j.m./dobę. W grupie stosujących koenzym Q₁₀ stwierdzono zmniejszenie natężenia bólu o 40% ($p < 0,001$) i zmniejszenie wpływu bólu na aktywność fizyczną o 38% ($p < 0,02$). Jednocześnie nie obserwowano istotnego wpływu witaminy E ani na ból mięśniowy (zmiana o 9%, p – nieznamienne), ani na aktywność fizyczną (zmiana o 11%, p – nieznamienne). Wynik ten wskazuje, że suplementacja koenzymu Q₁₀ może zmniejszać bóle mięśniowe w przebiegu stosowania statyn. Wniosek ten wynika jednak z badania

o małej liczebności i krótkim czasie trwania, dlatego konieczne są większe badania w celu potwierdzenia roli koenzymu Q₁₀ jako alternatywy dla odstawienia statyn [41].

Marcoff i Thompson dokonali dużego przeglądu systematycznego dotyczącego roli koenzymu Q₁₀ w rozwoju powikłań ze strony mięśni szkieletowych w przebiegu stosowania statyn. Wskazują w nim, że wpływ statyn na stężenie koenzymu Q₁₀ w mięśniach szkieletowych jest wciąż niejasny i że przeprowadzono niewiele analiz stężenia koenzymu Q₁₀ w komórkach mięśni u objawowych pacjentów leczonych statynami. Spekuluje się, że statyny mogą zaburzać funkcje mitochondriów, a efekt ten jest silniej wyrażony w czasie aktywności fizycznej. Suplementacja koenzymu Q₁₀ powoduje zwiększenie stężenia tego związku w surowicy, ale dane medyczne dotyczące wpływu koenzymu Q₁₀ na objawy ze strony mięśni szkieletowych są nieliczne, a dodatkowo niespójne. Autorzy przeglądu konkludują, że na podstawie danych nie można przypisać powikłań ze strony mięśni szkieletowych pod wpływem statyn niedoborowi koenzymu Q₁₀ i że w celu ostatecznego rozstrzygnięcia tej kwestii konieczne jest przeprowadzenie dużych randomizowanych badań klinicznych [42].

U osób leczonych statynami nie można zatem profilaktycznie zalecać rutynowego stosowania koenzymu Q₁₀. Z drugiej strony nie wykazano szkodliwości wynikającej z takiej suplementacji, a w kilku wstępnych badaniach potwierdzono skuteczność takiej interwencji. Metaanaliza Qu i wsp. z 2018 roku (12 badań, 575 pacjentów z objawami mięśniowymi po statynach) wykazała, że koenzym Q₁₀ może zmniejszyć objawy mięśniowe (definiowane jako: ból, osłabienie, skurcz, zmęczenie) w przebiegu terapii statyną. Co za tym idzie, można rozważyć włączenie koenzymu Q₁₀ u pacjentów, u których podczas przyjmowania statyn wystąpiły bóle mięśniowe, a którym nie można zaproponować innego skutecznego leczenia hiperlipidemii [43].

Możliwe, że nietolerancja statyn ma podłoże genetyczne. Po przebadaniu 291 pacjentów jednej z referencyjnych klinik specjalizującej się w leczeniu zaburzeń lipidowych Oh i wsp. stwierdzili, że mutacje w obrębie genu COQ2 kodującego poliprenylotransferazę parahydroksybenzoesanu, będącego enzymem katalizującym jeden z końcowych etapów syntezy koenzymu Q₁₀, wiążą się z ciężką wrodzoną miopatią po zastosowaniu statyn. Badacze wykazali, że genotypy COQ2, w których występuje jeden z dwóch polimorfizmów

pojedynczych nukleotydów: SNP-1 i SNP-2 (SNP, *single nucleotide polymorphism*) i haplotyp charakteryzujący się dwoma polimorfizmami pojedynczych nukleotydów, wiążą się zmiennie z nietolerancją statyn [44]. Jeśli te wstępne wyniki farmakogenetyczne zostaną potwierdzone, będą stanowiły dowód, że nietolerancja statyn z powodu powikłań ze strony mięśni szkieletowych jest związana z układem koenzymu Q₁₀, ponieważ COQ2 uczestniczy w syntezie tego związku. Ważne jest również ustalenie, czy osoby z opisanymi powyżej genotypami COQ2 mogą odnieść korzyści z suplementacji koenzymu Q₁₀.

Białko soi

Wpływ soi na zmniejszenie stężenia cholesterolu przypisuje się przede wszystkim zawartym w niej izo-flawonom i fitoestrogenom, których stężenie zmniejsza się stopniowo wraz ze wzrostem stopnia przetworzenia soi. Wskazywano również, że białko sojowe może wywierać niewielki wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C, kiedy zastępuje się nim produkty zawierające białko zwierzęce. Nie zostało to jednak potwierdzone, gdy wzięto jednocześnie pod uwagę zmiany dotyczące innych składników diety [45].

Karczoch zwyczajny

Cynaryna, uważana za najważniejszy składnik aktywny karczocha, znana jest przede wszystkim ze swojego działania hepatoprotekcyjnego. Przeciwdziała ona stłuszczeniu wątroby, a także wykazuje silne działanie przeciwutleniające. Ma również silne działanie choleretyczne: pobudza wydzielanie żółci i produkcję kwasów żółciowych, a to redukuje pulę cholesterolu w wątrobie. Obniżenie stężenia cholesterolu wynika również z interakcji zawartej w niej luteoliny z reduktazą HMG-CoA. W jednej z metaanaliz obejmującej 9 badań i 702 osoby wykazano znaczącą redukcję stężenia: TC (-17,6 mg/dl, $p < 0,001$), LDL-C (-14,9 mg/dl,

$p = 0,011$) oraz TG (-9,2 mg/dl, $p = 0,011$), bez istotnego wpływu na stężenie HDL-C (+1,0 mg/dl, $p = 0,333$) [46].

Czosnek

Wpływ czosnku na stężenie cholesterolu badany był w wielu próbach klinicznych i podsumowany w kilku metaanalizach. Najbardziej wszechstronna metaanaliza Ried i wsp. obejmująca 39 badań wykazała, że u osób z TC > 200 mg/dl czosnek istotnie obniżał stężenie TC (-17 ± 6 mg/dl) oraz LDL-C (-9 ± 6 mg/dl). Stężenie HDL-C wzrosło jedynie nieznacznie, a stężenie TG pozostało bez zmian [47].

Podsumowując, zgodnie z europejskimi, jak i polskimi wytycznymi, w celu zmniejszenia stężeń TC i LDL-C zalecane są obecnie dwa suplementy diety jako wspomagające leczenie behawioralne – monakolina K oraz bergamota. Posiadają one realne właściwości hipolipemizujące poparte wiarygodnymi dowodami naukowymi, a ich suplementacja może przyspieszyć i utrwalić efekty zmiany stylu życia, które zawsze powinny być wiodącym filarem interwencji lipidowych. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 zalecane są z kolei do obniżania stężenia TG, szczególnie u pacjentów z ciężką hipertriglicerydemią (łącznie z fenofibratem).

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej; Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów
Plac Hallera 1, 90-647 Łódź

☎ (+48 42) 639 30 80

✉ mbarylski3@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-188.
2. Szymański FM, Mickiewicz A, Dzida G i wsp. Leczenie dyslipidemii w Polsce – interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *IV Deklaracja Sopotka. Choroby Serca i Naczyń* 2021; 18(3): 95-120.
3. Endo A. The origin of the statins. *Atheroscler Suppl* 2004; 5: 125-130.

4. Williams O, Jacks AM, Davis J i wsp. Case 10: Merck (A): Mevacor. In: Afuah A (red.). *Innovation Management – Strategies, Implementation, and Profits*. Oxford University Press, New York 1998.
5. Cunningham E. Is red yeast rice safe and effective for lowering serum cholesterol? *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 324.
6. Heber D, Yip I, Ashley JM i wsp. Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 231-236.
7. Lin CC, Li TC, Lai MM: Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 679-686.
8. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H i wsp. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain – a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 240: 415-423.
9. Liu J, Zhang J, Shi Y i wsp. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med* 2006; 1: 4.
10. Halbert SC, French B, Gordon RY i wsp. Tolerability of red yeast rice (2,400 mg twice daily) versus pravastatin (20 mg twice daily) in patients with previous statin intolerance. *Am J Cardiol* 2010; 105: 198-204.
11. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G i wsp.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
12. Catapano AL, Graham I, De Backer G i wsp.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor: 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058.
13. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 1648, 1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2011; 9: 2304.
14. Barylski M. Monakolina i atorwastatyna w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych - próba pozycjonowania. *Pediatr Med Rodz* 2017; 13(1): 79-92.
15. Podbielkowski Z. *Słownik roślin użytkowych*. Warszawa, PWRiL, 1989.
16. Di Donna L, De Luca G, Mazzotti F i wsp. Statin-like principles of bergamot fruit (*Citrus bergamia*): isolation of 3-hydroxymethylglutaryl flavonoid glycosides. *J Nat Prod* 2009; 72: 1352-1354.
17. Nogata Y, Sakamoto K, Shiratsuchi H i wsp. Flavonoid composition of fruit tissues of citrus species. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70: 178-192.
18. Mollace V, Sacco I, Janda E i wsp. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: from animal models to human studies. *Fitoterapia* 2011; 82: 309-316.
19. Janda E, Lascala A, Martino C i wsp. Molecular mechanisms of lipid- and glucose-lowering activities of bergamot flavonoids. *PharmaNutrition* 2016; 4S: S8-S18.
20. Hwang JT, Kwon DY, Yoon SH. AMP-activated protein kinase: a potential target for the diseases prevention by natural occurring polyphenols. *N Biotechnol* 2009; 26: 17-22.
21. Leopoldini M, Malaj N, Toscano M i wsp. On the inhibitor effects of bergamot juice flavonoids binding to the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGR) enzyme. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 10768-10773.
22. 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. *Fol Cardiol* 2018; 13(3): 222-235.
23. Capomolla AS, 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.
24. Gliozzi M, Walker R, Muscoli S i wsp. 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.
25. Gliozzi M, Carresi C, Musolino V i wsp. 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.
26. Mollace V, Malara N, Gratteri S i wsp. Bergamot polyphenolic fraction counteracts erectile dysfunction occurring in patients suffering from type 2 diabetes. *PharmaNutrition* 2016; 4S: S41-S46.
27. Lauro F, Ilari S, Giancotti LA i wsp. The protective role of bergamot polyphenolic fraction on several animal models of pain. *PharmaNutrition* 2016; 4S: S35-S40.
28. Nisticò SP, Bottoni U, Gliozzi M i wsp. Bergamot polyphenolic fraction counteracts photoaging in human keratinocytes. *PharmaNutrition* 2016; 4S: S32-S34.
29. Carresi C, Gliozzi M, Giancotta C i wsp. Studies on the protective role of Bergamot polyphenols in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *PharmaNutrition* 2016; 4S: S19-S26.
30. Ballantyne CM, Bays HE, Kastelein JJ i wsp. Efficacy and safety of eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in statin-treated patients with persistent high triglycerides (from the ANCHOR study). *Am J Cardiol* 2012; 110: 984-992.

31. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ i wsp. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blind, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial). *Am J Cardiol* 2011; 108: 682-690.
32. Davidson MH, Johnson J, Rooney MW i wsp. A novel omega-3 free fatty acid formulation has dramatically improved bioavailability during a low-fat diet compared with omega-3-acid ethyl esters: the ECLIPSE (Epanova[®]) compared to Lovaza[®]) in a pharmacokinetic single-dose evaluation) study. *J Clin Lipidol* 2012; 6(6): 573-584.
33. Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A i wsp. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 94-106.
34. Bhatt DL, Steg PG, Miller M i wsp.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22.
35. Hartley L, May MD, Loveman E i wsp. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD011472.
36. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C i wsp. Joint position statement on „Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 2-17.
37. Reiner Z, Tedeschi-Reiner E, Romic Z. Effects of rice policosanol on serum lipoproteins, homocysteine, fibrinogen and C-reactive protein in hypercholesterolaemic patients. *Clin Drug Investig* 2005; 25: 701-707.
38. Mas R, Castano G, Illnait J i wsp. Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 439-447.
39. Lan J, Zhao Y, Dong F i wsp. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *J Ethnopharmacol* 2015; 161: 69-81.
40. Qu H, Meng YY, Chai H i wsp. The effect of statin treatment on circulating coenzyme Q10 concentrations: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res* 2018; 23: 57.
41. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme Q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1409-1412.
42. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2231-2237.
43. Qu H, Guo M, Chai H i wsp. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(19): e009835.
44. Oh J, Ban MR, Miskie BA i wsp. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis* 2007; 6: 7.
45. Dewell A., Hollenbeck P.L., Hollenbeck C.B. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 772-780.
46. Sahebkar A., Pirro M., Banach M, et al.: Lipid-lowering activity of artichoke extracts: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018; 58(15): 2549-2556.
47. Ried K., Toben C., Fakler P. Effect on garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2013; 71: 282-299.