

Wybrane aspekty wspomagania leczenia zaburzeń lipidowych

The selected aspects of supporting the treatment of lipid disorders



dr n. med. Anna Citko

Indywidualna Praktyka Lekarska, Białystok

ORCID: 0000-0001-9668-0554

Nr art. Lek.202307.04 © P

■ **Słowa kluczowe:** zaburzenia lipidowe, czerwony ryż drożdżowy, standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty.

■ **Streszczenie:** Zaburzenia lipidowe są rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Dlatego ich zwalczanie stanowi jedno z głównych wyzwań w zakresie zdrowia publicznego. Istotną rolę odgrywają w tym lekarze rodzinni. Interesującą możliwością leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej są dostępne w Polsce bez recepty ekstrakty ryżu sfermentowanego z udziałem drożdży *Monascus purpureus*, nazywane również czerwonym ryżem drożdżowym (RYR, ang. *red yeast rice*), a także standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty (BPF, ang. *bergamot polypehnic fraction*). Obok korzystnego wpływu na parametry gospodarki lipidowej wykazują one liczne działania pozasercowe. Do grupy osób, dla których są przeznaczone te preparaty, należą m.in. pacjenci z grupy niskiego (< 1% w skali SCORE) lub umiarkowanego (1–4% w skali SCORE) ryzyka sercowo-naczyniowego. BPF można także zastosować u pacjentów nieakceptujących terapii statyną, u kategorię odmawiających jej stosowania; u chorych nietolerujących statyn; u osób, u których nie można zintensyfikować terapii statyną, z zespołem metabolicznym i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej na czczo lub nieprawidłową tolerancją glukozy; u pacjentów z zespołem metabolicznym i chorobą tłuszczociową wątroby. RYR oraz BPF mogą być bezpiecznie stosowane u pacjentów z mialgią statynową. Zarówno RYR, jak i BPF cechuje wysokie bezpieczeństwo stosowania.

■ **Keywords:** lipid disorders, red east rice, standardized composition of bergamot polyphenols.

■ **Abstract:** An interesting option for the treatment of lipid metabolism disorders are extracts of fermented rice with *Monascus purpureus* yeast, also known as red yeast rice (RYR), as well as a standardized composition of bergamot polyphenols (BPF) available in Poland without a prescription. In addition to the beneficial effect on the parameters of lipid metabolism, they have numerous non-cardiac effects. The group of people for whom these preparations are intended includes, among others, patients from the group of low (< 1% on the SCORE scale) or moderate (1-4% on the SCORE scale) cardiovascular risk. BPF can also be used in patients who do not accept statin therapy, in categorically refusing its use; statin intolerant patients; in people who cannot be intensified with statin therapy, with metabolic syndrome and impaired fasting carbohydrate metabolism or impaired glucose tolerance; in patients with metabolic syndrome and fatty liver disease. RYR and BPF can be safely used in patients with statin myalgia. Both RYR and BPF are characterized by high safety of use.

Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią główną przyczynę zgonów w populacji ogólnej krajów rozwiniętych [1] Dyslipidemie

są najbardziej rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [2].

Spadkiem po XX w. są epidemie otyłości oraz zespołu metabolicznego i związane z nimi

zaburzenia metabolizmu lipidowego [1]. Jak wskazują wyniki dostępnych powszechnie badań epidemiologicznych w naszym kraju, ich liczba stale rośnie, co ma związek ze wzrostem niekorzystnych nawyków żywieniowych, z siedzącym trybem życia i wynikającej z nich epidemii nadwagi i otyłości, w czym także bardzo niekorzystną rolę w ciągu ostatnich 2 lat odegrała pandemia koronawirusa. W zależności od doboru grupy badawczej częstość występowania dyslipidemii w Polsce jest szacowana na 60–80% osób w populacji powyżej 60. r.ż.

Dlatego zwalczanie zaburzeń lipidowych stanowi jedno z głównych wyzwań w zakresie zdrowia publicznego, także w obecnym kontekście walki o poprawę stanu zdrowia Polaków w okresie postpandemicznym. W walce tej szczególną rolę odgrywają lekarze rodzinni [3].

Współczesna farmakologia dysponuje wieloma możliwościami leczenia zaburzeń lipidowych. Wśród nich największe znaczenie mają inhibitory reduktazy-3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (statyny), a następnie inhibitor białka NPC1L1 (ezetymib) oraz agoniści receptora PPARgamma (fibraty) [4]. Interesującą możliwością leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej są dostępne w Polsce bez recepty ekstrakty ryżu sfermentowanego z udziałem drożdży *Monascus purpureus*, nazywane również czerwonym ryżem drożdżowym (RYR, ang. *red yeast rice*), a także standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty [3,5,6,7].

■ Czerwony ryż drożdżowy

Czerwony ryż drożdżowy był stosowany w Chinach już w czasach dynastii Tang (ok. 800 r. n.e) do produkcji wina, konserwacji pokarmów, jako przyprawa, a także w celach medycznych. Preparat z czerwonego sfermentowanego ryżu został szczegółowo opisany w chińskiej farmakopei w czasach panowania dynastii Ming (1368–1644), gdzie podano, że korzystnie wpływa na choroby układu krążenia [7].

Czerwony sfermentowany ryż chiński pozytywnie wpływa na fermentację grzybów strzępeków (*Mo-*

nascus purpureus) na wypolerowanym ryżu. Ziarna ryżu nasącza się wodą i gotuje na parze (aby przeprowadzić proces sterylizacji) lub od razu zaszczepia się sporami grzybami. Zaszczepienie polega na wymieszaniu ryżu ze sporami grzyba. Tak przyrządzony ryż trzeba przez kilka dni inkubować w temperaturze pokojowej [8].

Ekstrakt czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego zawiera szereg związków chemicznych, należących m.in. do monakolin. Dotychczas z preparatu czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego wyizolowano 23 substancje należące do monakolin, jak np.: monakolina K, monakolina L, monakolina Q, monakolina R, monakolina S, dehydromonakolina J, dehydromonakolina K, dehydromonakolina L, dehydromonakolina N, dihydromonakolina K, dihydromonakolina L, dihydromonakolina MV, dehydromonakolina MV. Do innych związków chemicznych wchodzących w skład ekstraktu czerwonego sfermentowanego ryżu należą: pigmenty, kwasy organiczne, aminokwasy, sterole, pochodne dekaliny, flawonoidy, lignany, kumaryny, terpenoidy, polisacharydy i inne. Natomiast główną substancją czynną preparatu czerwonego sfermentowanego ryżu jest monakolina K [4,9]. Jest ona cząsteczką identyczną z lowastatyną należącą do grupy statyn naturalnych [5,10,11,12].

W okresie od 2 do 24 miesięcy sfermentowany czerwony ryż chiński zmniejsza stężenie cholesterolu LDL o 39 mg/dl w porównaniu z placebo [10,13]. Poza tym czerwony sfermentowany ryż chiński nie tylko obniża poziom cholesterolu, ale także poziom wysokoczułego białka C-reaktywnego (hs-CRP) w osoczu, uznanego markera zapaleń naczyń i czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego [10]. Korzystnie wpływa także na stan śródbłonna naczyniowego [14]. Może wywierać korzystne działania u pacjentów z niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby [15]. Oprócz tego monakolina K wykazuje szereg działań pozasercowych charakterystycznych dla statyn.

Wpływ statyn jest bardzo szeroki: działają antyagregacyjnie, fibrynolitycznie, przeciwzapalnie, wpływają na czynność naczyń krwionośnych, metabolizm kostny, przeciwdziałają nowotworzeniu, a także hamują procesy neurodegeneracyjne i rozwój demencji. Mają potencjalne zastosowanie kliniczne w leczeniu endometriozy. Zaobserwowano przeciwnowotworowe działanie statyn przy użyciu modeli zwierzęcych w przypadku czerniaka, raka piersi, raka trzustki, raka okrężnicy, mięsaków, chłoniaków, glejaków [16,17]. Monakolina K w szczególności może być wykorzystywana w prewencji raka okrężnicy, ostrej białaczki szpikowej czy też choroby Parkinsona [18].

Monakolina K może występować w postaci kwasowej oraz laktonowej, przy czym postać kwasowa jest bardziej aktywna oraz cechuje się większą biodostępnością. Udział postaci kwasowej może stanowić od 5% do 100%. Należy zwrócić uwagę na fakt, że zmianie postaci laktonowej cząsteczki monakoliny K do postaci kwasowej sprzyja środowisko alkaliczne oraz aktywność CYP3A4. Z tego wynika, że ekstrakt czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego hamuje aktywność cytochromu P450 oraz glikoproteiny, co może mieć znaczenie dla potencjalnych interakcji farmaceutycznych. Dlatego zwraca się głównie uwagę na wzrost ryzyka miopatii wywołanej przez preparat czerwonego ryżu sfermentowanego w wyniku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak: cyklosporyna, itraconazol, klarytromycyna, werapamil, aprepitant, amiodaron, ritonawir, fibraty. Podobnie spożywanie soku grejpfrutowego w trakcie stosowania preparatów czerwonego sfermentowanego ryżu może nasilać jego działanie i zwiększać ryzyko działań niepożądanych [4,19]. Aczkolwiek należy podkreślić, że wykonane analizy wskazują na bezpieczeństwo stosowania czerwonego ryżu nawet u pacjentów z nietolerancją statyn, a częstość działań niepożądanych z analizy konsumenckiej szacuje się tylko na mniej niż 0,04%. U bardzo wrażliwych

pacjentów (nietolerujących nawet minimalnych dawek statyn) mogą wystąpić zaburzenia mięśni, aczkolwiek o zmniejszonej intensywności. Poza tym chorzy z miałgią statynową bardzo dobrze tolerują leczenie wyciągiem z czerwonych drożdży [7]. W pełni bezpieczna jest dawka 3 mg monakoliny K na dobę [20].

■ Flawonoidy bergamoty

Pomarańcza bergamota (*Citrus bergamia* Risso & Poiteateau), nazywana również bergamotą lub bergamotką, jest gatunkiem rośliny cytrusowej z rodziny rutowatych (*Rutaceae*). Pochodzi prawdopodobnie z Indii, a obecnie jest uprawiana niemal wyłącznie na południu Włoch w regionie Kalabrii, chociaż rośnie również w krajach śródziemnomorskich, a nawet w Ameryce Południowej. Swoją nazwę wzięła od włoskiego miasta Bergamo, gdzie olej z bergamoty sprzedawano po raz pierwszy. To niewielkie drzewo jest trudne w uprawie (duże wymagania glebowe i klimatyczne, mała odporność na choroby), osiąga wysokość 4 m i kwitnie 2-krotnie w ciągu roku. Ma białe, silnie pachnące kwiaty, mięsiste i błyszczące liście, żółtozielone owoce przypominające małe pomarańcze oraz pachnący kwaśny miąższ. Owoc bergamoty nie jest owocem deserowym, ponieważ jest gorzki i cierpki. Głównym surowcem pozostaje gruba i pomarszczona skórka zawierająca duże ilości olejku bergamotowego.

Sok bergamotowy można zagęścić opatentowaną metodą, uzyskując skoncentrowaną mieszaninę flawonoidów bergamotowych, czyli tzw. kompozycję polifenoli z bergamoty (BPF, *bergamot polypehnic fraction*) [5]. Charakteryzuje się on unikatowym profilem flawonoidów, jest szczególnie bogaty we flawanony i flawony. Wywierają one pozytywny wpływ na gospodarkę lipidową. Pozwala to na redukcję stężenia LDL o 25% w stosunku do wartości wyjściowej w przypadku dawki 500 mg dziennie, a nawet 40% w przypadku dawki 1 g [5,21]. Poza tym kompozycja polifenoli z bergamoty korzystnie wpływa na gospodarkę węglowodanową, przejawia silne właściwości

antyoksydacyjne i wywiera pozytywny wpływ na śródbłonek naczyń [5,21,22]. Może być korzystnym uzupełnieniem terapii w przypadku zaburzeń erekcji u pacjentów z cukrzycą typu 2, może ograniczać skutki działania promieniowania UVB, jak również działać kardioprotekcyjnie w trakcie chemioterapii doksorubicyną. Może też wywierać korzystny wpływ u pacjentów z chorobą tłuszczeniową wątroby [5]. Przepuszczalnie kompozycja polifenoli z bergamoty może obniżać ciśnienie krwi, wpływać korzystnie na ogólnie pojętą sprawność fizyczną, a także dzięki właściwościom przeciwzapalnym być wykorzystywana w leczeniu niektórych chorób dermatologicznych, w tym wypadania włosów [23].

Do szczególnych grup, dla których jest przeznaczony preparat BPF, należą:

- osoby z grupy niskiego (< 1% w skali SCORE) lub umiarkowanego (1–4% w skali SCORE) ryzyka sercowo-naczyniowego, u których stężenie LDL-C jest podwyższone o 20–40%, gdy nie ma potrzeby stosowania intensywnego leczenia hipolipemizującego;
- osoby nieakceptujące 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 zaburzeniami gospodarki węglowodanowej na czczo lub nieprawidłową tolerancją glukozy;
- chorzy z zespołem metabolicznym i chorobą tłuszczeniową wątroby [5,23,24,25].

Co istotne, preparat BPF cechuje się wysokim bezpieczeństwem stosowania. Nie odnotowano istotnych działań niepożądanych podczas jego stosowania [5].

Podsumowanie

Zaburzenia lipidowe są rozpowszechnionym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [1]. W zależności od doboru grupy badawczej częstość występowania dyslipidemii w Polsce jest szacowana na 60–80% osób w populacji powyżej 60. r.ż. [3].

Interesującą możliwością leczenia zaburzeń gospodarki lipidowej są dostępne w Polsce bez recepty ekstrakty ryżu sfermentowanego z udziałem drożdży *Monascus purpureus*, nazywane również czerwonym ryżem drożdżowym (RYR, ang. *red yeast rice*), a także standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty (BPF). Obok korzystnego wpływu na parametry gospodarki lipidowej wykazują one liczne działania pozasercowe [4,5,7]. Do grupy osób, dla których są przeznaczone te preparaty, należą m.in. pacjenci z grupy niskiego (< 1% w skali SCORE) lub umiarkowanego (1–4% w skali SCORE) ryzyka sercowo-naczyniowego [3,5,25]. Standaryzowaną kompozycję polifenoli z bergamoty można także zastosować: u pacjentów nieakceptujących terapii statyną, u kategorycznie odmawiających jej stosowania, u chorych nietolerujących statyn, u osób, u których nie można zintensyfikować terapii statyną (addytywne działanie BPF), u chorych z zespołem metabolicznym i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej na czczo lub nieprawidłową tolerancją glukozy, u pacjentów z zespołem metabolicznym i chorobą tłuszczeniową wątroby [5].

Zarówno ekstrakt czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego, jak i standaryzowana kompozycja polifenoli z bergamoty cechuje wysokie bezpieczeństwo stosowania i mała liczba działań niepożądanych [5,7]. Mogą być zatem mogą być dobrą alternatywą w stosunku do „klasycznej” terapii dyslipidemii [26].

Nadesłano: 01-08-2023

Adres do korespondencji: redakcja@lekwypolsece.pl

Piśmiennictwo:

1. Filipiak KJ, Sitkiewicz D. Przedmowa. W: Filipiak KJ, Sitkiewicz D (red): Hipercholesterolemie i dyslipidemie. Wydawnictwo Medyk 2015 wyd. 1; ss. 10-12.
2. Tomaniak M, Filipiak KJ. Dyslipidemia W: Filipiak KJ, Sitkiewicz D (red): Hipercholesterolemie i dyslipidemie. Wydawnictwo Medyk 2015 wyd. 1; ss. 75-91.
3. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbuś K, et al. Wytyczne PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021. Naciski Tętnicze w Praktyce 2021;7(3):113-221.
4. Jakubiak G, Cieślak G, Stanek A. Ryż sfermentowany z udziałem drożdży *Monascus purpureus* i jego miejsce w leczeniu dyslipidemii. W: Szymczyk P, Kalbarczyk K (red): Wykorzystanie roślin w medycynie i przemyśle – najnowsze badania. Wydawnictwo Naukowe Tygiel Lublin 2022; ss.16-24.
5. Barylski M, Filipiak KJ, Okopień B, Szymański FM, Wożakowska-Kapłon B, Mamcarz A. 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. doi: 10.5603/FC.2018.0039.
6. Giglio RV, Patti AM, Nikolic D, Li Volti G, Al-Rasadi K, Katsiki N, et al. Mikhailidis DP, Montalto G, Ivanova E, Orekhov AN, Rizzo M: The effect of bergamot on dyslipidemia. *Phytomedicine*. 2016;23(11):1175-81. doi: 10.1016/j.phymed.2015.12.005. Epub 2015 Dec 30. PMID: 26851838.
 7. Barylski M. Monakolina i atorwastatyna w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych – próba pozycjonowania. *Pediatr Med Rodz* 2017;12(1):79-92.
 8. Cunningham E. Is red yeast rice safe and effective for lowering serum cholesterol? *J Am Diet Assoc* 2011 Feb;111(2):324. doi: 10.1016/j.jada.2010.12.009. PMID: 21272710.
 9. Lin TS, Chiu SH, Chen CC, Lin CH. Investigation of monacolin K, yellow pigments, and citrinin production capabilities of *Monascus purpureus* and *Monascus ruber* (*Monascus pilosus*). *J Food Drug Anal* 2023;31(1):85-94. doi: 10.38212/2224-6614.3438. PMID: 37224553; PMCID: PMC10208672.
 10. Malec K. Monakolina K –naturalna statyna. *Leki Naturalne* 2019;75(7);365-368.
 11. Wożakowska-Kapłon B, Salwa P. Monakolina – pomost między prozdrowotną modyfikacją diety a farmakoterapią hipercholesterolemii. *Folia Cardiologica* 2016;11(4);318-326.
 12. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2019 15(3):192-199. doi: 10.14797/mdcj-15-3-192. PMID: 31687098; PMCID: PMC6822657.
 13. Martinez-Martin F, Corbella E, Sarasa I, Trias F, Petitbò D, Licerán M, et al. Effects of treatment with monacolin K, berberine and coenzyme Q10 on lipid metabolism in patients with moderate cardiovascular risk. *Semergen*. 2022 Sep;48(6):403-410. doi: 10.1016/j.semger.2022.04.005.
 14. Cicero AFG. Riso rosso fermentato, monacolina K ed effetti pleiotropici [Red yeast rice, monacolin K, and pleiotropic effects.]. *Recenti Prog Med*. 2018 Feb;109(2):154e-157e. doi: 10.1701/2865.28917. PMID: 29493648.
 15. Da Porto A, Donnini D, Vanin F, Romanin A, Antonello M, Toritto P, et al. Effects of Monacolin K in Nondiabetic Patients with NAFLD: A Pilot Study. *Nutrients*. 2023;15(8):1887. doi: 10.3390/nu15081887.
 16. Barylski M, Banach M, Rysz J. Budowa chemiczna i właściwości farmakologiczne statyn. W: Banach M, Filipiak KJ, Opolski G (red): Aktualny stan wiedzy na temat statyn. *Termedia Wydawnictwa Medyczne Poznań* 2008 wyd. 1; ss. 21-38.
 17. Szadkowski J, Szadkowska I. Pozaserkowe zastosowanie statyn. W: Banach M, Filipiak KJ, Opolski G (red): Aktualny stan wiedzy na temat statyn. *Termedia Wydawnictwa Medyczne Poznań* 2008 wyd. 1; ss. 281-296.
 18. Xiong Z, Cao X, Wen Q, Chen Z, Cheng Z, Huang X, et al. An overview of the bioactivity of monacolin K / lovastatin. *Food Chem Toxicol* 2019;131:110585. doi: 10.1016/j.fct.2019.110585. PMID: 31207306.
 19. Śliż D, Folga A. Miejsce monakoliny K w terapii hiperlipidemii. *Choroby Serca i Naczyń* 2014;11(2): 71-73.
 20. Benjian C, Xiaodan H, Huiting P, Yishi LI, Yongtao C, Huanlin WU, et al. Effectiveness and safety of red yeast rice predominated by monacolin K β-hydroxy acid form for hyperlipidemia treatment and management. *J Tradit Chin Med* 2022;42(2):264-271. doi: 10.19852/j.cnki.jtcm.2022.02.007. PMID: 35473348; PMCID: PMC9924799.
 21. Adorisio S, Muscari I, Fierabracci A, Thi Thuy T, Marchetti MC, Ayroldi E, et al. Biological effects of bergamot and its potential therapeutic use as an anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer agent. *Pharm Biol* 2023;61(1):639-646. doi: 10.1080/13880209.2023.2197010. PMID: 37067190; PMCID: PMC10114982.
 22. Cappello AR, Dolce V, Lacopetta D, Martello M, Fiorillo M, Curcio R, et al. Bergamot (*Citrus bergamia* Risso) Flavonoids and Their Potential Benefits in Human Hyperlipidemia and Atherosclerosis: an Overview. *Mini Rev Med Chem* 2016;16(8):619-29. doi: 10.2174/1389557515666150709110222. PMID: 26156545.
 23. Arnaboldi L, Corsini A, Bellosta S. Artichoke and bergamot extracts: a new opportunity for the management of dyslipidemia and related risk factors. *Minerva Med* 2022 ;113(1):141-157. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07950-7. PMID: 35313442.
 24. Perna S, Spadaccini D, Botteri L, Girometta C, Riva A, Allegrini P, et al. Efficacy of bergamot: From anti-inflammatory and anti-oxidative mechanisms to clinical applications as preventive agent for cardiovascular morbidity, skin diseases, and mood alterations. *Food Sci Nutr* 2019;7(2):369-384. doi: 10.1002/fsn3.903. PMID: 30847114; PMCID: PMC6392855.
 25. Klosiewicz-Latoszek L, Cybulska B, Stoś K, Tyszkó P. Hypolipaeic nutraceuticals: red yeast rice and Armolipid, berberine and bergamot. *Ann Agric Environ Med* 2021;28(1):81-88. doi: 10.26444/aaem/130629. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33775071.
 26. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, et al. International Lipid Expert Panel (ILEP): The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul 3;72(1):96-118. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.040. PMID: 29957236.