

Účinnosť bergamotu na lipidový profil u ľudí: Systematický prehľad

Abstrakt

Dyslipidémia je dobre preukázané modifikovateľné kardiovaskulárne riziko. Hoci statíny môžu znížiť LDLc o 50–60 %, menej ako 20 % pacientov s vysokým rizikom KVO dosahuje cieľové hodnoty LDL. Cieľom tohto systematického prehľadu je zhodnotiť účinok nutraceutika, bergamotu (*Citrus bergamia*), na lipidové parametre u ľudí. V databázach PubMed, Embase, Cochrane Library a Google Scholar sa hľadali intervenčné a pozorovacie štúdie skúmajúce účinok bergamotu na lipidový profil u ľudí. Tento systematický prehľad získal celkovo 442 štúdií, z ktorých 12 článkov spĺňalo kritériá oprávnenosti a boli zahrnuté do kvalitatívnej syntézy. Na základe údajov 75 % štúdií preukázalo významný pokles celkového cholesterolu, triglyceridov a LDLc. Pokles celkového cholesterolu sa pohyboval od 12,3 % do 31,3 %, od 7,6 % do 40,8 % u LDLc a od 11,5 % do 39,5 % u triglyceridov. Osem štúdií hlásilo zvýšenie HDLc po intervencii s bergamotom. Celkovo možno z týchto štúdií odvodiť od dávky závislý a možný synergický účinok pri podávaní so statínmi. Je nevyhnutné zdôrazniť, že štúdie mali heterogénny dizajn a vedecká kvalita štúdií bola značne obmedzená. Sľubné zistenia odhaľujú alternatívnu terapeutickú možnosť v manažmente dyslipidémie suplementáciou bergamotom, najmä u jedincov s intoleranciou statínov.

Úvod

Dyslipidémia je dobre etablovaný modifikovateľný kardiovaskulárny rizikový faktor a jej liečba je základným cieľom v prevencii kardiovaskulárnych ochorení (CVD), ktoré sú hlavnou príčinou úmrtí a využívania zdravotníckych služieb vo vyspelých krajinách (Bea et al.2017). Súčasné usmernenia zdôrazňujú intervenciu v oblasti životného štýlu ako kľúčový problém pri liečbe pacientov s hyperlipidémiou, ale kontrola lipidového profilu je často vzácna (Grundty et al.2018). Súčasné terapie na zníženie lipidov, najmä statíny s ezetimibom alebo bez neho, môžu znížiť LDL cholesterol o 50–60 % a je dokázané, že znižujú primárne a sekundárne kardiovaskulárne koncové ukazovatele (Masana et al.2017). Menej ako 20 % pacientov s vysokým rizikom KVO však dosahuje cieľové hodnoty LDL a až 60 % pacientov uvádza určitú intoleranciu statínov alebo vedľajšie účinky súvisiace s touto liečbou (Masana et al.2017; Zhang a kol.2013). To predstavuje hlavný dôvod vysadenia statínov a slabej adherencie k liečbe, ktorá zostáva významným problémom pri liečbe dyslipidémie (Banach et al.2016). Rastúca potreba nájsť nefarmakologickú alternatívu, najmä u pacientov so stredne ťažkou hypercholesterolémiou, nízkym kardiovaskulárnym rizikom alebo intoleranciou tradičnej farmakologickej liečby, viedla k testovaniu mnohých fytochemikálií ako nutraceutík, ktoré preukázali vlastnosti znižujúce lipidy (Johnston et al.2017). Nutraceutiká sú zložky potravín, ktoré sa môžu použiť ako terapeutické prostriedky pre ich priaznivé účinky na zdravie.

Nedávne štúdie ukázali, že šťava z bergamotu (*Citrus bergamia*) a jej flavonoidy boli schopné znížiť sérové hladiny lipidov, dokonca zlepšiť aterosklerózu moduláciou enzymatických aktivít, antioxidantnými, protizápalovými mechanizmami a inhibíciou aktivácie a proliferácie monocytov (Ferlazzo et al.2016; Benavente-García a Castillo,2008; Ferlazzo a kol.2015; Li a spol.2016). Bergamot je endemická rastlina rastúca v oblasti Kalábrie v južnom Taliansku s jedinečným profilom flavonoidov a glykozidov prítomných v šťave a albede, ako je neoeriocitrín, neohesperidín, naringín, rutín, neodesmín, rhoifolín a poncirín (Gliozzi et al.2013). Bergamot sa od ostatných citrusových plodov líši nielen nutričným zložením, ale aj obzvlášť vysokým obsahom flavonoidov (Nogata et al.2006; Dugo a spol.2005). Niektoré z týchto flavonoidov, ako je naringín a jeho aglykón naringenín, už preukázali antiaterogénny účinok na zvieracích modeloch, zatiaľ čo neoeriocitrín a rutín

inhibujú oxidáciu LDL (Yu et al.2005). Okrem toho je bergamotová šťava bohatá na 3-hydroxy-3-metylglutaryl neohesperidozidy hesperetínu (brutieridín) a naringenínu (melitidín) so schopnosťou inhibovať HMG-CoA reductázu (Di Donna et al.2009). Tieto zlúčeniny pravdepodobne prispievajú k podstatným hypolipidemickým účinkom, ktoré bergamotová šťava preukázala v niekoľkých štúdiách na zvieratách (Mollace et al.2008; Miceli a kol.2007). K dnešnému dňu však existuje len málo štúdií na ľuďoch, ktoré hodnotili účinok bergamotu u dospelých s dyslipidémiou. Cieľom tohto systematického prehľadu je teda zhodnotiť účinok bergamotu ako izolovanej zložky alebo ako súčasť nutraceutického produktu na lipidový profil (celkový cholesterol, LDL cholesterol, triglyceridy a HDL cholesterol) u ľudí.

Metódy - Tento systematický prehľad sa uskutočnil podľa preferovaných položiek podávania správ pre systematické prehľady (Liberati et al.2009).

Prvý autor, rok vydania (odkaz)	N	Účastníci	Muž, n (%)	Vek, roky	Študovať dizajn	Intervenčná dávka, mg/deň (počet subjektov)	Trvanie (dni)	Celkový cholesterol, (mg/dl)		LDL cholesterol (mg/dl)		Triglyceridy (mg/dl)		Skóre kontrolného zoznamu kvality ^b
								Základná línia	Finálny	Základná línia	Finálny	Základná línia	Finálny	
Bruno A, 2017 (Bruno, Pandolfo, Crucitti, Cacciola a kol.2017)	28	Subjekty liečené SGA (klozapín, olanzapín, kvetiapín, risperidón a paliperidón)	15 (53,5 %)	45,8 ± 11,7	Prospektívna, jednoramenná, otvorená, randomizácia nie je použiteľná	BPF 500 mg	60	203 ± 33,0	206 ± 23,8	125 ± 26,9	126 ± 20,1	109 ± 51,9	121 ± 64,8	0,74
Bruno A, 2017 (Bruno, Pandolfo, Crucitti, Maisano a spol.2017)	15	Subjekty liečené SGA (klozapín, olanzapín, kvetiapín, risperidón a paliperidón)	9 (60,0 %)	44,5 ± 9,1	Prospektívna, jednoramenná, otvorená, randomizácia nie je použiteľná	BPF 1000 mg	30	204 ± 31,9	204 ± 38,4	121 ± 26,8	125 ± 24,8	199 ± 90,6	183 ± 59,6	0,47
Dahlberg a kol. (2017)	32	Jedinci s nadváhou alebo obezitou a najmenej dvoma kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (obvod pásu 89–156 cm u žien a > 102 cm u mužov; LDLc > 130 mg/dl; triglyceridy > 150 mg/dl; HDLc 29 – 81 mg/dl v ženy a 26–49 mg/dl u mužov; glukóza > 100 mg/dl 4,8–7 % HOMA-IR: 0,5–5,8);	10 (31,3 %)	27–64	Prospektívna, dvojramenná, otvorená, randomizovaná	Stredomorská strava s nízkym glykemickým zaťažením (17) Stredomorská strava s nízkym glykemickým zaťažením + výživové doplnky vrátane sóje, hrachu, sŕvátkových bielkovín, fytoosterolov, antioxidantov, probiotik, rybieho tuku, berberínu a extraktu z plodov bergamotu (500 mg) (15)	91	215 (186 – 277)	198 (172 – 256)*	142 (107 – 195)	128 (96,0 – 175)*	162 (77 – 284)	112 (53,4–197)*	0,83
Cai a kol. (2017)	98	Jedinci so zmiešanou hyperlipidéiou (LDLc > 175 mg/dl, triglyceridy > 149 mg/dl, celkový cholesterol > 220 mg/dl)	28 (28,6 %)	65,2 ± 9,1	Prospektívna, dvojramenná, dvojito zaslepená, randomizovaná	Placebo (50) Bergamotový extrakt (500 mg), rastlinné estery a pomarančový olej (820 mg), vitamín C (50 mg), vitamín B (20 mg), vitamín B12 (2000 mcg) a kyselina listová (800 mcg) (48)	84	218 ± 29	210 ± 29,8	134 ± 28	132 ± 24,0	168 ± 47	170 ± 117	0,94
Di Folco a kol. (2018)	80	Subjekty s nadváhou a metabolickým syndrómom	37 (46,3 %)	45 ± 5	Prospektívna, dvojramenná, otvorená, randomizovaná	Nízkokalorická stredomorská strava (40) Nízkokalorická stredomorská strava + 200 mg suchého extraktu bergamotovej šťavy, 120 mg fytoosterolov, 80 mg extraktu z listov artičokov a 20 mg vitamínu C (40)	180	228 ± 14	221 ± 15	141 ± 12	138 ± 10	189 ± 9	179 ± 10	0,64
Izzo a kol. (2017)	41	Ženy s rakovinou prsníka liečené inhibítormi aromatázy	0 (0 %)	59 ± 12	Prospektívne, jednoramenné, otvorené, randomizované neaplikovateľné	Nutraceutikum zložené z bergamotu, fytoosterolov, artičokov a vitamínu C (nešpecifikovaná dávka) (41)	180	247 ± 6,1	210 ± 5,3*	164 ± 6,4	116 ± 5,0*	183 ± 7,3	162 ± 6,8*	0,27
Babiš a spol. (2016)	11	Jedinci so stredne ťažkou dyslipidéiou (LDLc medzi 150 a 350 mg/dl, triglyceridy medzi 150 a 400 mg/dl)	3 (27,3 %)	38–65	Prospektívne, jednoramenné, otvorené, randomizované neaplikovateľné	BFE 500 mg a 200 mg fyto komplexová zmes (11) Analýza podskupín u jedincov s HbA1c > 5,4 % a HOMA-IR > 2 alebo zvýšenými triglyceridmi (8)	84	260 (213 – 271) 245 (191 – 286)	228 (197 – 266)* 218 (187 – 268)*	169 (141 – 198) 162 (123 – 220)	143 (112 – 199)* 141 (112 – 199)*	180 (127 – 359) 187 (118 – 473)	207 (86–260) 144 (86–260)*	0,36

Campolongo a kol. (2016)	64	Subjekty s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca	37 (57,8 %)	63 ± 13,5	Prospektívna, dvojramenná, jednoducho zaslepená, randomizovaná	Simvastatín 40 mg (32)	90	17717	162 ± 13*	107 ± 9	92 ± 5*	131 ± 10	118 ± 8*	0,63
						Simvastatín 20 mg + nutraceutikum zložené z bergamotu (400 mg), fytoosterolov, arčičokov a vitamínu C (32)		172 ± 21	151 ± 16*	103 ± 7	85 ± 5*	139 ± 13	122 ± 9*	
Toth a kol. (2015)	80	Jedinci s hypercholesterolémiou (LDLc medzi 160 a 190 mg/dl)	42 (52,5 %)	55 ± 13	Prospektívne, jednoramenné, otvorené, randomizované neaplikovateľné	Extrakt z bergamotu (Bergamit®) 150 mg flavonoidov (80)	180	257 ± 15	223 ± 41*	176 ± 8,00	144 ± 37*	162 ± 54,0	136 ± 79*	0,64
Gliozzi a kol. (2014)	107	Subjekty s nealkoholickým tukovým ochorením pečene a metabolickým syndrómom	64 (59,8 %)	56 ± 12	Prospektívna, jednoramenná, otvorená, randomizovaná*	BPF 1300 mg (64)	120	245 ± 8,3	182 ± 7,1*	162 ± 4,3	101 ± 1,8*	232 ± 5,1	160 ± 4,8*	0,46
Gliozzi a kol. (2013)	77	Jedinci so zmiešanou hypercholesterolémiou (LDLc > 160 mg/dl a hladiny triglyceridov > 225 mg/dl)	-	-	Perspektívne, viacramenné, otvorené, randomizované	Placebo (15)	30	278 ± 4	275 ± 4	191 ± 3	190 ± 2	238 ± 5	235 ± 5	0,54
						Rosuvastatín 10 mg (16)		278 ± 4	195 ± 3**	191 ± 3	115 ± 4**	238 ± 5	200 ± 4**	
						Rosuvastatín 20 mg (16)		278 ± 4	174 ± 4**	191 ± 3	87 ± 3**	238 ± 5	202 ± 5**	
						BPF 1000 mg (15)		278 ± 4	191 ± 5**	191 ± 3	113 ± 4**	238 ± 5	165 ± 3**	
						BPF 1000 mg + rosuvastatín 10 (15)		278 ± 4	172 ± 3**	191 ± 3	90 ± 4**	238 ± 5	152 ± 5**	
Mollace a kol. (2011)	237	Subjekty so zmiešanou hyperlipidémiou	-	-	Prospektívna, viacramenná, dvojito zaslepená, randomizovaná.	BPF 500 mg (69)	30	-21,8 ± 1,40**	-24,1 ± 1,5**	-30,5 ± 3,2**	0,44			
						BPF 1000 mg (70)		-29,4 ± 1,30	-36,0 ± 1,4***	-39,5 ± 3,0				
						Placebo (60)		-0,10 ± 0,30	-1,1 ± 0,5	0,05 ± 0,55				
						BPF 1500 mg + 1600 kcal/deň diéta (32)		60	-25,0 ± 1,60**	-27,6 ± 0,5**		Nie je popísané		

BPF označuje: polyfenolovú frakciu odvodenú od Bergamotu; BFE: výťažok z bergamotového pomaranča; HbA1c: glykovaný hemoglobín; HOMA-IR: Homeostatické modelové hodnotenie inzulinovej rezistencie; SGA: Antipsychotiká druhej generácie.

^a Gliozzi a kol. randomizovali 107 pacientov do dvoch skupín: jedna dostávala placebo a druhá dostávala BPF 1300 mg/deň, avšak neprekázali žiadne výsledky kontrolnej skupiny a neporovnávali žiadny parameter medzi placebo a intervenčnou skupinou.

^b Skóre kontrolného zoznamu kvality sa vypočítalo podľa nasledujúceho vzorca: ((počet „áno“ x2) + (počet „čiastočných“ x1)/(celkový možný súčet (28) – (počet „nepoužiteľných“ x2)).

* Významnosť s $p < 0,05$ pri porovnaní východiskových a konečných hodnôt v rámci každej liečebnej skupiny.

** Významnosť s $p < 0,05$ v porovnaní s placebo a skupinou BPF po intervencii.

*** Významnosť s $p < 0,05$ medzi skupinou BPF 500 mg a BPF 1000 mg po intervencii.

Stratégia vyhľadávania a výber štúdie

Systematické vyhľadávanie relevantnej literatúry sa uskutočnilo s použitím PubMed, Embase, Cochrane Library a Google Scholar s cieľom identifikovať intervenčné štúdie skúmajúce účinok bergamotu na lipidový profil u ľudí. Ak sú k dispozícii, zahrnuli sme aj systematické prehľady, metaanalýzu a klinické usmernenia. Referencie zahrnutých štúdií a prehľadov boli manuálne skontrolované pre ďalšie štúdie. Stratégie štruktúrovaného vyhľadávania využívali kombináciu bergamotu a rôznych výsledkov súvisiacich s lipidovým profilom: [Bergamot ALEBO Citrus bergamia ALEBO Nutraceutiká] A [Cholesterol ALEBO dyslipidémia ALEBO hyperlipidémia ALEBO Kardiovaskulárne ochorenie ALEBO Kardiovaskulárne riziko ALEBO Lipidy ALEBO lipoproteíny ALEBO lipoproteíny s vysokou hustotou denzitný lipoproteín ALEBO lieky na zníženie lipidov ALEBO triglyceridy]. Vyhľadané články boli potom zahrnuté alebo vylúčené na základe nasledujúcich kritérií.

Kritériá zaradenia zahŕňali:

- a) články uverejnené v recenzovanom časopise;
- b) priereznové, kohortové a intervenčné štúdie;
- c) štúdie vykonané na deťoch aj dospelých;
- d) štúdie vykonané na zdravých ľuďoch alebo na ľuďoch s poruchou metabolizmu (nadváhou, obezitou, hypercholesterolémiou, prehypertenziou, hypertenziou alebo cukrovkou 2. typu) alebo akoukoľvek inou chorobou.

Kritériá vylúčenia zahŕňali:

- a) prípadové štúdie;
- b) listy, komentáre, konferenčné príspevky, naratívne prehľady;
- c) štúdie, ktoré sa nevykonali na ľuďoch.

Meranie výsledkov

Výsledky záujmu boli zmeny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, HDL cholesterolu a triglyceridov.

Opatrenia kvality

Kvalita každého zahrnutého skúšania bola hodnotená na základe predtým overenej metodológie vyvinutej Kmetom a kol. 2004. Metodika bola odvodená z kontrolného zoznamu na hodnotenie kvality kvantitatívnych štúdií, ktorý zahŕňal nasledujúce kritériá:

- (1) Otázka, dostatočne opísaný cieľ?;
- (2) Návrh štúdie je evidentný a vhodný?;
- (3) Metóda subjektu, výber porovnávacej skupiny alebo zdroj informácií, opísané a vhodné vstupné premenné?;

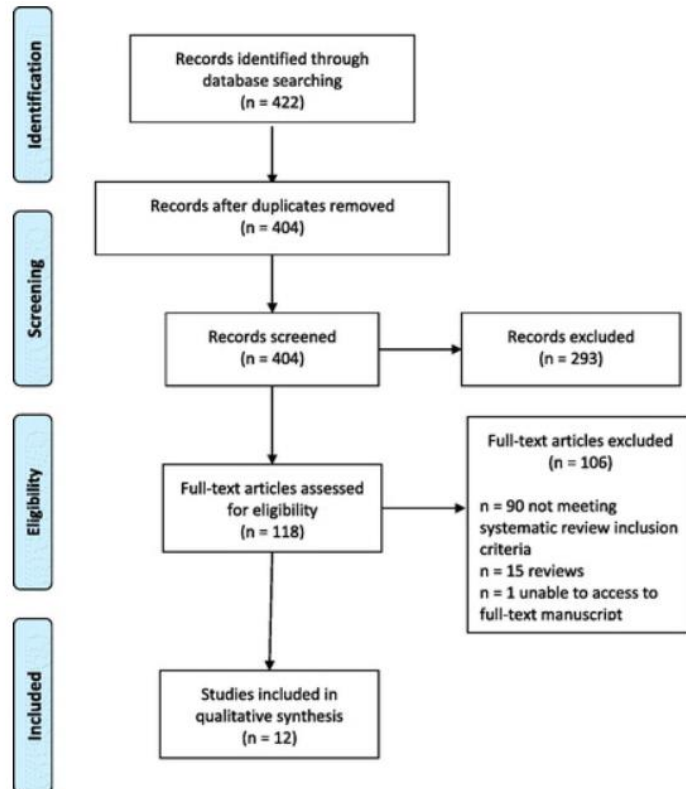
- (4) Charakteristiky predmetu a porovnávacej skupiny (ak je to vhodné) dostatočne opísané?;
- (5) Ak bolo možné intervenčné a náhodné pridelovanie, bolo to nahlásené?;
- (6) Ak bola možná intervencia a oslepenie vyšetrovateľov, bolo to nahlásené?;
- (7) Ak bola možná intervencia a oslepenie subjektov, bolo to hlásené?;
- (8) Výsledok a (ak je to vhodné) opatrenia expozície sú dobre definované a odolné voči meraniu, chybná klasifikácia? Vykázané spôsoby hodnotenia?;
- (9) Vhodná veľkosť vzorky?;
- (10) Analytické metódy opísané, odôvodnené a vhodné?;
- (11) Uvádza sa nejaký odhad rozptylu pre hlavné výsledky?;
- (12) Controlling pre zmätok?;
- (13) Výsledky uvádzané dostatočne podrobne?;
- (14) Záver podporený výsledkami?.

Na každú otázku možno odpovedať „áno“, „čiastočne“, „nie“ alebo „neaplikovateľné“. Proces hodnotenia bol vykonaný podľa nasledujúceho vzorca: $((\text{počet „áno“ } x2) + (\text{počet „čiastočných“ } x1) / (\text{celkový možný súčet } (28) - (\text{počet „nepoužiteľných“ } x2))$. pohybovala sa od 0 do 1, teda čím je hodnota bližšie k 1, tým vyššia je kvalita hodnotenia každej štúdie vykonanej tromi rôznymi výskumami (ILM, JGG a RMG). z každého pokusu, ak sa zistila nezrovnalosť (priemerné skóre rozdielu viac ako 0,1 bodu), bolo vykonané tretie hodnotenie zo strany zostávajúceho výskumníka;

Výsledky

Výber štúdií

Systematické vyhľadávanie získalo celkovo 442 štúdií, z ktorých 361 bolo identifikovaných v PubMed a 61 v Cochrane, Google Scholar a Embase. Po odstránení 18 duplicitných článkov sme preverili 404 rukopisov, z ktorých 293 bolo vylúčených, pretože nespĺňali požiadavku kritérií oprávnenosti. Urobili sme úplný prehľad 118 článkov, z ktorých sme vylúčili 106 článkov z rôznych dôvodov: väčšina vylúčených článkov neobsahovala bergamot ako aktívnu zložku v rámci intervencie, boli to štúdie *in vitro* alebo vyvinuté na zvieracích modeloch ($n = 90$), boli to recenzie ($n = 15$) a nepodarilo sa nám získať prístup k jednému fulltextovému rukopisu ($n = 1$). Nakoniec 12 článkov (10 intervenčných štúdií a 2 pozorovacie štúdie) splnilo kritériá oprávnenosti a bolo zahrnutých do kvalitatívnej syntézy (postava 1).



Vývojový diagram výberu štúdie

Účastníci a hlavné charakteristiky štúdie

Týchto 12 štúdií zahŕňalo celkovo 870 dospelých účastníkov (vo veku 27 – 77 rokov). Klinické charakteristiky populácií boli dosť rôznorodé. Stručne povedané, dve štúdie zahrnuli subjekty s nadváhou alebo obezitou a inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (Dahlberg et al.2017) alebo metabolický syndróm (Di Folco et al.2018), štyri štúdie zahŕňali subjekty so zmiešanou hyperlipidémiou (Gliozzi et al.2013; Mollace a kol.2011; Cai a kol.2017; Babish a spol.2016), jedna štúdia zahŕňala subjekty s izolovanou hypercholesterolémiou (Toth et al.2015), jedna štúdia prijala účastníkov s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca (Campolongo et al.2016), dve podobné štúdie prijali subjekty liečené antipsychotikami druhej generácie (SGA) (Bruno, Pandolfo, Crucitti, Cacciola a kol.2017; Bruno, Pandolfo, Crucitti, Maisano a spol.2017) a jedna štúdia zahŕňala ženy s rakovinou prsníka a liečené inhibítormi aromatázy (Izzo et al.2017). Päť štúdií malo intervenciu s jedným ramenom, zatiaľ čo šesť z nich ukázalo dizajn s dvoma alebo viacerými ramenami porovnaním rôznych dávok bergamotu, pričom ako porovnávacie rameno sa použila skupina s placebom alebo statínom. Je dôležité poukázať na to, že jedna spomínaná štúdia mala dizajn randomizovanej klinickej štúdie porovnaním účinku bergamotu s placebom; autori však neuviedli výsledky skupiny s placebom a dospeli k záverom iba pomocou zmien v lipidovom profile po príjme bergamotových doplnkov (Gliozzi et al.2014). Dĺžka diétného zásahu sa pohybovala od 1 mesiaca do 6 mesiacov a dávky bergamotu používané v rôznych štúdiách sa pohybovali od 150 mg/deň v štúdiu Totha a kol. (2015) na 1 500 mg ako maximálnu dávku v štúdiu uskutočnenej Mollace et al. (2011).

Zmena lipidového profilu

Z piatich štúdií, ktoré podávali 500 mg bergamotu, štyri z nich použili bergamot ako izolovanú zložku a jedna z nich použila bergamot ako súčasť komplexného nutraceutika vrátane sóje, fytosterolov alebo berberínu. Štyri z piatich štúdií zistili významný účinok bergamotu na lipidový profil, zatiaľ čo jedna z nich nepopísala významné rozdiely po intervencii. Túto štúdiu vykonali Bruno, Pandolfo, Crucitti, Cacciola a kol. (2017), ktorí prijali 28 jedincov liečených SGA, ktorí dostávali 500 mg/deň polyfenolovej frakcie odvodenej od Bergamotu (BPF) počas 30 dní. Na rozdiel od toho Mollace a kol. (2011) randomizovali 237 účastníkov s kombinovanou hyperlipidémiou na 500, 1 000 mg/deň bergamotu alebo placebo počas 30 dní, 69 jedincov užívajúcich 500 mg/deň BPF dosiahlo významné zníženie celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov v porovnaní so skupinou s placebom ($-21,8 \pm 1,40 \%$, $-24,1 \pm 1,5 \%$, $-30,5 \pm 3,2 \%$, v tomto poradí). Na druhej strane Dahlberg a spol. 2017 randomizovali 32 jedincov s nadváhou alebo obezitou a najmenej dvoma kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi do dvoch skupín: stredomorská strava s nízkou glykemickou záťažou a rovnaký zásah plus nutraceutikum vrátane 500 mg/deň extraktu z plodov bergamotu, sóje, berberínu a fytosterolov, okrem iných komponentov. Autori zistili významné rozdiely medzi východiskovými a konečnými hodnotami v lipidovom profile v oboch študijných skupinách, hoci zmena bola väčšia u účastníkov užívajúcich nutraceutikum, ktorí vykazovali zníženie celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov o 17,3 %, 18,8 % a 50,8 % v uvedenom poradí (Dahlberg a kol. 2017). Cai a kol. randomizovali 98 subjektov so zmiešanou hyperlipidémiou, aby dostávali buď nutraceutický doplnok vrátane 500 mg/deň extraktu z bergamotu, okrem iného, alebo placebo počas 84 dní. Zistili len významné zníženie LDL cholesterolu (7,63 %), čo bolo štatisticky významné v porovnaní so skupinou s placebom ($p = 0,032$). Nakoniec, Babish a spol. 2006 prijali 11 jedincov so stredne závažnou hypercholesterolémiou, ktorým sa každý deň podávalo 500 mg BPF a 200 mg zmesi fytokomplexu. Účastníci preukázali významné zníženie celkového cholesterolu (12,3 %) a LDL cholesterolu (15,4 %), ale nie koncentrácie triglyceridov. Subjekty s východiskovou koncentráciou glykovaného hemoglobínu (HbA1c) $> 5,4 \%$, skóre HOMA-IR > 2 alebo zvýšenými triglyceridmi vykazovali väčšie zníženie ich lipidového profilu, najmä hladín triglyceridov.

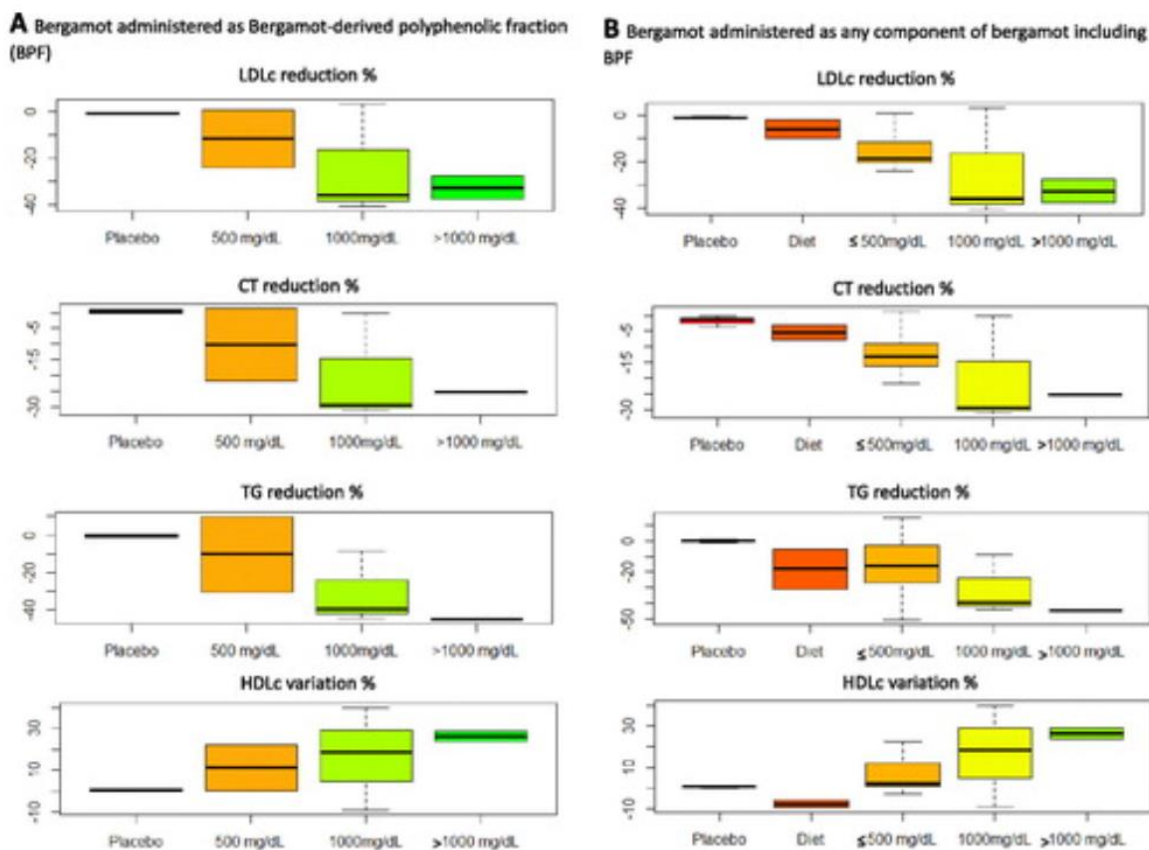
V troch štúdiách sa použili dávky nižšie ako 500 mg bergamotového extraktu, z ktorých dve použili bergamot ako súčasť komplexného nutraceutika a jedna z nich použila bergamot ako izolovanú účinnú látku. Všetci zistili štatisticky významné zníženie celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov. Di Folco a kol. (2018) prijali 80 jedincov s nadváhou a metabolickým syndrómom, ktorí boli randomizovaní na nízkokalorickú stredomorskú diétu (kontrolná skupina) alebo na rovnakú intervenciu plus 200 mg/deň suchého extraktu z bergamotovej šťavy so 120 mg fytosterolov. Iba intervenčná skupina (doplnená 200 mg/deň bergamotu) vykazovala významné zníženie koncentrácie celkového cholesterolu (15,2 %), LDL cholesterolu (22,1 %) a triglyceridov (11,5 %) v porovnaní s východiskovou hodnotou. Campolongo a kol. (2016) randomizovali 64 jedincov s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca do dvoch skupín: jedna z nich bola liečená 40 mg simvastatínu a ďalšia skupina bola liečená 20 mg simvastatínu plus nutraceutikum vrátane 400 mg/deň bergamotu, fytosterolov, artičokov a vitamínu C. Obe skupiny vykazovali významné zníženie lipidového profilu, čo naznačuje aditívny účinok pri pridávaní nutraceutika k nižším dávkam simvastatínu. Nakoniec v štúdiu uskutočnenej Tothom a kol. (2015), 80 pacientov s hypercholesterolémiou dostávalo 150 mg/deň flavonoidov pochádzajúcich z bergamotu počas 180 dní. Autori opísali podobné zníženie celkového cholesterolu (13,2 %), LDL cholesterolu (18,2 %) a triglyceridov (16,5 %), ako uvádza Di Folco et al. (2018) a Campolongo a kol. (2016).

Tri štúdie podávali 1000 mg bergamotu ako izolovanú aktívnu zložku. Dvaja z nich zistili štatisticky významné zlepšenie lipidového profilu, zatiaľ čo jeden z nich nie. Túto štúdiu vykonali Bruno, Pandolfo, Crucitti, Maisano a kol. (2017), ktorí predpísali 1000 mg/deň BPF počas 30 dní 15 subjektom liečeným SGA. Naproti tomu Gliozzi a kol. (2013) ukázali, že subjekty so zmiešanou hyperlipidémiou, ktoré dostávali 1 000 mg/deň BPF, mali podobné zníženie celkového cholesterolu (31,3 %), LDL cholesterolu (40,8 %) a triglyceridov (30,7 %) ako subjekty liečené rosuvastatínom v dávke 10 mg/deň. Dokázali tiež, že účastníci liečení 1 000 mg/deň BPF plus 10 mg rosuvastatínu vykazovali rovnaké zlepšenie lipidového profilu ako subjekty, ktoré dostávali 20 mg/deň rosuvastatínu. Tento synergický alebo aditívny účinok opísal aj Campolongo et al. ktorí opísali podobný pokles celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov u tých účastníkov, ktorí dostávali simvastatín 20 mg plus 400 mg/deň (ako súčasť komplexného nutraceutika), ako u tých, ktorí užívali simvastatín 40 mg. Nakoniec, v skôr opísanej štúdii uskutočnenej Mollace et al. (2011), dyslipidemickí účastníci užívajúci 1 000 mg/deň BPF mali výraznejšie významné zníženie LDL cholesterolu ako tí, ktorí dostávali 500 mg/deň ($-36,0 \pm 1,4 \%$ vs. $-24,1 \pm 1,5 \%$) alebo skupina s placebom.

Iba dve štúdie použili dávku bergamotu vyššiu ako 1000 mg/deň a obe zistili významný účinok bergamotu na lipidový profil. Gliozzi a kol. (2014) predpísali 1300 mg/deň BPF 107 pacientom s nealkoholickým tukovým ochorením pečene a metabolickým syndrómom počas 120 dní. Intervencia viedla k významnému zníženiu celkového cholesterolu (25,7 %), LDL cholesterolu (37,7 %) a triglyceridov (31,0 %). Je však dôležité zdôrazniť, že výsledky skupiny s placebom nie sú zahrnuté v rukopise, čo môže byť nevyhnutné na dosiahnutie definitívnych záverov podľa návrhu štúdie. Nakoniec 32 jedincov so zmiešanou hyperlipidémiou dostalo 1500 mg bergamotu v kombinácii s hypokalorickou diétou (1600 kcal/deň). Táto štúdia uvádza, že zníženie celkového cholesterolu a LDL cholesterolu bolo nižšie u pacientov liečených 1000 mg bergamotu, hoci išlo len o štatisticky významné zníženie v porovnaní s kontrolnou skupinou s placebom (Mollace et al. 2011).

Treba poznamenať, že jeden z nájdených článkov výslovne neuvádzal dávku bergamotu použitú pri zásahu. Túto štúdiu vykonali Izzo a kol., ktorí prijali 41 žien s rakovinou prsníka, ktorým bolo predpísané nutraceutikum zložené z bergamotu, fytosterolu a vitamínov. Autori zistili významné zníženie celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Účinok bergamotu na lipidový profil na základe typu zložky, ktorá bola podaná (A) BPF alebo (B) akejkoľvek zložky bergamotu vrátane BPF, v porovnaní s placebom alebo diétnou intervenciou. Priemerné zmeny v každom lipidovom parametri pre každú štúdiu sa použili na zistenie grafiky. Obrázok ukazuje na dávke závislý účinok bergamotu s vyšším znížením koncentrácie celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov, keď dostali vyššie dávky BPF alebo s akoukoľvek inou formou bergamotu.



Obrázok: účinok bergamotu na lipidový profil podľa typu bergamotovej zložky, ktorá bola podaná.

Spomedzi 12 štúdií zahrnutých do systematického prehľadu osem štúdií zaznamenalo významný zvýšený účinok na koncentráciu HDL cholesterolu po užití bergamotu v akejkoľvek forme. Štúdiá vykonaná Cai et al. 2017 nezistili štatisticky významné rozdiely. Aj keď je dôležité poznamenať, že Babish a spol. 2016, Bruno, Pandolfo, Crucitti, Cacciola a kol. 2017 a Dahlberg a kol. vykazovala svetlo, aj keď významné zníženie koncentrácie HDL cholesterolu, ktoré sa pohybovalo od 1 % do 6,5 %.

Diskusia

Pokiaľ je nám známe, toto je prvý systematický prehľad zameraný na skúmanie účinku bergamotu na lipidový profil u ľudí. Našli sme 12 štúdií, z ktorých: 9 preukázalo významný pokles celkového cholesterolu, triglyceridov a LDL cholesterolu; 1 vykazovala iba významný pokles LDL cholesterolu; a 2 nenašli významnú zmenu v žiadnej premennej lipidov. Osem štúdií hlásilo zvýšenie HDL cholesterolu po intervencii s bergamotom v akejkoľvek forme, zatiaľ čo tri štúdie popisovali mierne, ale významné zníženie koncentrácie HDL cholesterolu. Zo štúdií možno odvodiť účinok závislý od dávky, ale mal by sa potvrdiť väčšími štúdiami. Je však nevyhnutné zdôrazniť, že štúdie mali dosť heterogénny dizajn a vedecká kvalita štúdií bola dosť obmedzená.

Prvá otázka je rozhodujúca na dosiahnutie záverov, pretože bergamot bol poskytovaný v rôznych formách: a) izolované fytosteroly bergamotu; b) suchý extrakt šťavy z celého bergamotu; a (c) ako súčasť komplexného nutraceutika vrátane iných látok, ako sú fytosteroly, artičoky alebo vitamín C. Teda solídne objasnenie toho, či má bergamot

významný vplyv na lipidový profil u ľudí, čo by bola optimálna dávka, a mechanizmus zodpovedný pre túto výhodu by sa malo ešte objasniť.

Statíny sú hlavným terapeutickým prístupom v manažmente dyslipidémie vďaka ich solidne preukázanému účinku na znižovanie cholesterolu a kardiovaskulárnemu ochrannému účinku (Stone et al. 2014; Baigent a kol. 2005). Niektorí jedinci však vykazujú intoleranciu statínov, najmä pri vysokých dávkach (Rosenson et al. 2017; Serban a spol.2017). Nedostatočná liečba na zníženie lipidov a neadherencia statínovej liečby sú hlavnými príčinami nedosiahnutia cieľových hodnôt LDL cholesterolu (Guglielmi et al.) Nutraceutiká môžu pomôcť dosiahnuť lipidové terapeutické ciele a znížiť kardiovaskulárne reziduálne riziko. Údaje o nich sú však zatiaľ obmedzené. Nedávny pozičný dokument Medzinárodného panelu expertov na lipidy zistil, že nutraceutiká by mohli dosiahnuť zníženie LDL cholesterolu z <10 % na 20 %, hoci niektoré z nich alebo kombinácie rôznych nutraceutík by mohli dosiahnuť väčšie zníženie LDL cholesterolu (Banach et al.2018). Náš systematický prehľad založil 12 štúdií skúmajúcich účinnosť účinku bergamotu na lipidový profil u ľudí; medzi nimi 9 štúdií ukázalo významné zlepšenie lipidových parametrov. Pokles celkového cholesterolu sa pohyboval od 12,3 % do 31,3 %, od 7,63 % do 40,8 % u LDL cholesterolu a od 11,5 % do 39,5 % u triglyceridov. Tieto zlepšenia sú podobné tým, ktoré boli zaznamenané pri užívaní červenej kvasnicovej ryže (15–25 % zníženie LDL cholesterolu), fytosterolov (8–12 %) alebo berberínu (15–20 %), medzi inými (Banach et al.2018).

Zo štúdií, ktoré sme analyzovali, bolo možné odvodiť účinok dávka - odpoveď. Celkovo bolo pozorované vyššie zníženie celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov pri vyšších dávkach bergamotu, keď sa vypočítali priemerné zmeny vrátane výsledkov všetkých štúdií. Aj keď sme našli lineárnu súvislosť medzi dávkou bergamotu a zlepšením lipidového profilu, v týchto štúdiách existuje veľká variácia v redukcii lipidového profilu. Týmto spôsobom Cai a kol. (2017) zaznamenali pokles LDL cholesterolu o 7,63 % pri užívaní dávky 500 mg/deň bergamotu, zatiaľ čo rovnaká dávka viedla k zníženiu o 24,1 % v štúdiu, ktorú vykonali Mollace et al. (2011) Na druhej strane štúdia, ktorú realizovali Toth et al. (2015) zaradili nízku dávku 150 mg/deň flavonoidov pochádzajúcich z bergamotu a zistili 18,2 % zníženie LDL cholesterolu. Na základe iných skúšok by sa očakával nižší účinok, ak by existovala lineárna odpoveď na dávku. Je dôležité poznamenať, že charakteristiky účastníkov sa medzi jednotlivými štúdiami značne líšia a čo je najdôležitejšie, výsledkom je dosť heterogénny spôsob, akým bol bergamot podávaný. To by mohlo hrať zásadnú úlohu v pozorovaných zisteniach. Zatiaľ čo Cai a spol. (2017) študovali účinok extraktu z celého bergamotu (v rámci komplexného nutraceutika), Mollace et al. (2011) použili BPF a Toth et al. (2015) poskytli izolované flavonoidy bergamotu.na zvieratách a štúdie *in vitro* naznačujú, že polyfenoly, najmä flavonoidy, ako je melitidín a brutieridinín v kombinácii s inými flavonoidovými glykozidmi prítomnými v bergamote, sú pravdepodobne zodpovedné za účinky tohto ovocia na zníženie lipidov (Di Donna et al.2014; Choe a spol. Miceli a kol.2007). Preto by bolo životne dôležité pevne stanoviť, ktorý je najefektívnejší spôsob (z hľadiska účinku na znižovanie lipidov) suplementácie bergamotu u ľudí, vrátane izolácie určitých flavonoidov, extrakcie celých polyfenolov alebo extraktu z celej bergamotovej šťavy.

Jedným z hlavných pozorovaní získaných v tomto systematickom prehľade je, že pridanie bergamotu k nízkym dávkam statínov viedlo k podobnému zlepšeniu lipidového profilu, ako by sa dalo dosiahnuť vyššími dávkami, čo naznačuje synergický účinok medzi statínmi a bergamotom. Napriek tomu, že zistenia sú sľubné, tento problém skúmali iba dve štúdie s malým počtom vzoriek. Gliozzi a kol. (2013) preukázali, že pridanie BPF k rosuvastatínu 10 mg ukázalo rovnaké zníženie lipidových parametrov ako zlepšenie dosiahnuté pri liečbe rosuvastatínom 20 mg. Podobné výsledky uvádza Campolongo et al. (2016), ktorí pozorovali

ekvivalentné zníženie LDL cholesterolu po pridaní bergamotu k simvastatínu 20 mg v porovnaní s tými, ktorí dostávali simvastatín 40 mg. Pre vysokorizikových alebo veľmi vysokorizikových pacientov s čiastočnou intoleranciou statínov (ktorí môžu tolerovať dávku statínu, ktorá je nižšia, ako je potrebná na základe ich kardiovaskulárneho rizika) by táto terapeutická možnosť mohla byť prínosom (Banach et al.2018). Bergamot obsahuje flavanóny (vrátane brutieridínu, melitidínu a HMG-neoeriocitrínu), o ktorých sa preukázalo, že inhibujú 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzým A (HMG-CoA) reductázu podobné statínom (Di Donna et al.2014). Niektorí autori tiež navrhli rôzne mechanizmy, ktoré sa môžu zhodovať s reguláciou homeostázy lipidov flavonoidmi. Tie zahŕňali aktiváciu situínu-1, ktorý následne aktivuje adenosínmonofosfátom aktivovanú proteínkinázu (AMPK)- α zvýšením oxidácie mastných kyselín a znížením syntézy VLDL prostredníctvom inhibície hepatocytového jadrového faktora 4 (HNF4), proteínu viažuceho sterolový regulačný prvok 1 (SREBP-1) regulácia (Tsutsumi et al.2014; Bruckbauer a Zemel; Chang a kol.2013; Quesada a kol.2009) a inhibíciu pankreatickej cholesterol esterhydrolázy a Acyl-CoA cholesterol acyltransferázy, ktoré zvyšujú vylučovanie cholesterolu stolicou (Musolino et al.2017). Napriek tomu, že ide o najpravdepodobnejší mechanizmus ako bergamot, existujú aj iné mechanizmy, o ktorých sa predpokladá, že sú zodpovedné za účinky bergamotu na znižovanie lipidov. Ďalšie potenciálne mechanizmy zahŕňajú zvýšenú génovú transkripciu a zvýšenú membránovú translokáciu LDL receptora, ktorá by mohla byť sprostredkovaná aktiváciou proliferátorom aktivovaných receptorov gama (PPAR- γ) (Farràs et al.2013; Kumar a kol.1997). Hoci akákoľvek štúdia špecificky skúmala účinok samotného bergamotu v porovnaní s jeho kombináciou s inými nutraceutickými zložkami, synergický účinok nutraceutík znižujúcich lipidy je odvodený od publikovaného výskumu. Štúdie používajúce nízke dávky bergamotu spolu s inými bioaktívnymi zložkami dosiahli podobné zníženie ako tie, ktoré používali vyššie dávky samotného bergamotu. Tieto zistenia poukazujú na podobný synergický efekt ako ten, ktorý je opísaný u statínov, a to ovplyvňovaním rôznych lipidových metabolických dráh.

Je nevyhnutné zdôrazniť, že hodnotenie kvality pokusov odhalilo dôležité problémy, ktoré obmedzujú interpretáciu a závery, ku ktorým možno na základe týchto pokusov dospieť. Spomedzi 12 štúdií identifikovaných prostredníctvom procesu systematického preskúmania iba polovica z nich použila randomizačný dizajn a iba dve štúdie opísali, ako bol proces randomizácie vykonaný. Najdôležitejšie je, že iba jedna štúdia zohľadnila pri analýze údajov štúdie mätúce faktory. Pre správnu interpretáciu výsledkov a stanovenie pevných záverov je kľúčová úprava zmeny lipidových parametrov po intervencii bergamotom podľa telesnej hmotnosti alebo diétnych zmien. Podľa návrhu štúdie sa v mnohých štúdiách uskutočnili niektoré štatistické prístupy, ktoré by mohli byť nevhodné podľa návrhu štúdie. Obmedzená kvalita metodológie skúšok je základným kameňom na stanovenie definitívnych záverov, ktoré by sa mali zväziť pri interpretácii výsledkov.

Na záver, toto je prvý systematický prehľad zameraný na zostavenie všetkých štúdií, ktoré skúmali účinok bergamotu na lipidový profil u ľudí. Deväť z 12 podložených štúdií preukázalo významný pokles celkového cholesterolu, triglyceridov a LDL cholesterolu, zatiaľ čo jedna štúdia preukázala významný pokles práve LDL cholesterolu. Dve štúdie nezistili významnú zmenu v žiadnej premennej. Osem štúdií hlásilo zvýšenie HDL po intervencii s bergamotom v akejkolvek forme. Celkovo možno z týchto štúdií odvodiť účinok závislý od dávky a potenciálny synergický účinok pri podávaní so statínmi. Možný synergický efekt možno vysvetliť tým, že mechanizmus bergamotu pôsobí na rôznych úrovniach: inhibuje HMG-CoA reductázu, pankreatickú cholesterol ester hydrolázu a Acyl-CoA cholesterol acyltransferázu, čo vedie k nižšej syntéze cholesterolu a vyššej exkrécii cholesterolu stolicou. Sľubné nálezy odrážajú alternatívnu terapeutickú možnosť v manažmente dyslipidémie suplementáciou bergamotom, najmä u pacientov so stredne ťažkou hypercholesterolemiou,

nízkym kardiovaskulárnym rizikom alebo intolerantnými na tradičnú farmakologickú liečbu. Stále je však potrebné objasniť zásadné otázky, kým sa prijme solídne odporúčanie o tomto nutraceutiku. Tieto otázky zahŕňajú formu, v ktorej by sa mal bergamot podávať najúčinnšie (BPF, určité flavonoidy alebo extrakcia šťavy z celého bergamotu) a optimálnu dávku a jej bezpečnosť.

Zdroj: Lamiquiz-Moneo, I., Giné-González, J., Alisente, S., Bea, A. M., Pérez-Calahorra, S., Marco-Benedí, V., ... Mateo-Gallego, R. (2019). Effect of bergamot on lipid profile in humans: A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(18), 3133–3143.

Effect of bergamot on lipid profile in humans: A systematic review

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2019.1677554>