

Efectul unor plante medicinale asupra profilului lipidic și al activității enzimelor hepatice în comparație cu statinele

The effect of some medicinal herbs on lipidic profile and of liver enzyme activities in comparison with statins

Erieg Abdul Wahab Mohamed* and Romeo T. Cristina

Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară din Banat "Regele Mihai I al României" din Timișoara
Facultatea de Medicină Veterinară

*erieg_1980@yahoo.com

Cuvinte cheie: hiperlipidemie, plante medicinale, statine.

Keywords: hyperlipidemia, herbs, statins

Abstract

In the recent decades, hyperlipidemia has considerably increased with the development of machine life. It has been accompanied by diseases such as hypothyroidism, liver and kidney diseases, diabetes, chronic kidney disease, as well as obesity and can cause complications such as atherosclerosis, hypertension, increased risk of stroke, and fatty liver disease. Currently, the prevalence of hyperlipidemia and its related diseases has increased in developing as well as developed countries. In the most cases, drug therapy is needed to control and treat hyperlipidemia. However, problems related to conventional drugs including adverse events (digestive complications such as indigestion, bloating, constipation along with neurologic complications such as myopathy and neuralgia. In addition to the hepatotoxicity and nephrotoxicity). Growing rate of hyperlipidemia and its related complications despite the availability of these drugs dissatisfaction of patients with these drugs, emergence of complications induced by their prolonged use, as well as high drug costs have increased tendency to complementary and alternative treatments for the control and treatment of this disease. In this regard, traditional medical information of each region as well as identification and utilization of medicinal plants of that area may have an important role in identifying new medicines with plant origin for alternative treatments. In addition to endogenous antioxidants, there are exogenous antioxidants. The beneficial effects of foods have been linked to the presence of bioactive compounds and other nutrients. Examples of biomolecules that have antioxidant potential are phenolic compounds such as isoflavones, phenolic acids, catechins, chlorogenic acids, anthocyanins, and terpenes. Thus, plants have been described as an alternative to the development of new drugs applied to treatment of many diseases such as hypercholesterolemia, ulcers, depurative blood and cancer.

Rezumat

În ultimele decenii, hiperlipidemia a crescut considerabil odată cu dezvoltarea duratei de viață la om și la animalele de companie, dar aceasta fost în general urmată / însoțită de boli cum ar fi hipotiroidismul, diabetul, afecțiunile renale cronice, precum și de obezitate și pot provoca adesea complicații cum ar fi ateroscleroza, hipertensiunea arterială, riscul crescut de accident vascular cerebral și boala ficatului gras. În prezent, prevalența hiperlipidemiei și a bolilor asociate a crescut și în țările în curs de dezvoltare, în cele mai multe cazuri, terapia medicamentoasă fiind necesară pentru a controla și trata hiperlipidemia, acest fapt fiind adesea asociat cu probleme legate de medicamentele convenționale, inclusiv reacțiile adverse (ex. complicațiile digestive, cum ar fi: indigestia, balonarea, constipația, împreună cu complicațiile neurologice: miopatia și nevralgia, precum și hepatotoxicitatea și nefrotoxicitatea). Rata crescândă a hiperlipidemiei și a complicațiilor acesteia, precum și costurile ridicate ale acestor medicamente au crescut interesul pentru tratamentele complementare și alternative. În acest sens, informațiile din medicina tradițională, specifice din fiecare regiune, precum și identificarea și utilizarea unor plante medicinale pot avea un rol important în identificarea noilor medicamente cu origine vegetală utilizabile pentru tratamente

alternative. În plus, față de antioxidanții endogeni, există o numeroasă paletă de antioxidanți din surse exogene care sunt din ce în ce mai apreciați. De asemenea, efectele benefice ale alimentelor au fost legate și de prezența acestor compușilor bioactivi. Exemple de biomolecule cu potențial antioxidant cunoscut sunt: compușii fenolici, cum ar fi izoflavonele, acizii fenolici, catechinele, acizii clorogenici, antocianinele și terpenele. Astfel, în prezentul referat sunt prezentate câteva plante care au fost descrise ca o alternativă la dezvoltarea de noi medicamente aplicate la tratamentul hipercolesterolemiei, ulcerelor, cancerului, etc. la om și animale

Introducere

Statinele, inhibitorii HMG-CoA reductazei (3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A), sunt o clasă de substanțe active care scad lipidele. Statinele și-au dovedit deja eficiența în reducerea bolii cardiovasculare (BCV) și a mortalității la subiecții care prezintă risc ridicat.

Dovezi concludente demonstrează că, statinele sunt eficiente pentru tratamentul BCV, început în stadii incipiente ale bolii (prevenirea secundară) precum și la cei cu risc crescut, dar fără BVD clinic (prevenirea primară) (1).

Statinele inhibă HMG-CoA reductaza, enzima care limitează viteza în biosinteza colesterolului și astfel, statinele reușesc să limiteze colesterolul cu lipoproteinele plasmatică cu densitate scăzută (LDL = Low Density Lipoproteins), prin scăderea nivelului de colesterol intracelular și prin reglarea expresiei receptorilor LDL.

Statinele sunt considerate antagoniști competitivi ai HMG CoA deoarece acestea concurează direct cu substratul endogen pentru site-ului activ al HMGR.

Statinele sunt, de asemenea, non-competitive cu co-substratul NADPH (Nicotinamid Adenin Dinucleotide Fosfat) (2).

Mecanismul principal de acțiune al statinelor este prin inhibarea competitivă și reversibilă a HMG-CoA reductazei, etapă care limitează viteza în biosinteza colesterolului. HMG-CoA reductaza catalizează conversia HMG-CoA în L-mevalonat și coenzima A prin deacetilarea reductivă cu patru electroni, leagarea, în mod competitiv, la domeniul catalitic al reductazei HMG-CoA, determinând blocajul steric și astfel împiedicând accesul HMG-CoA la situsul activ, ceea ce în final va conduce la blocarea / reducerea producției endogene de colesterol.

În plus, reducerea concentrației de colesterol din hepatocite va declanșa o reglare

în sus a receptorilor de expresie pentru lipoproteinele cu densitate scăzută (LDL = Low Density Lipoproteins), cele care promovează absorbția precursorilor LDL și a celor prezenți în circulația sistemică.

În consecință, spre deosebire de biosinteza redusă a colesterolului, o proporție semnificativă a scăderii colesterolului este datorată statinelor, ca urmare a creșterii indirecte a clearance-ului LDL din plasmă.

Mecanismele secundare ale reducerii lipoproteinelor induse de statine include:

- inhibarea sintezei hepatice a apolipoproteinei B100
- sinteza redusă
- secreția lipoproteinelor bogate în trigliceride.

În general, efectul asupra profilului lipidic este consecvent la statine, cu reducerea colesterolului total, a LDL, a trigliceridelor și o creștere a lipoproteinelor cu densitate mare (HDL) (3).

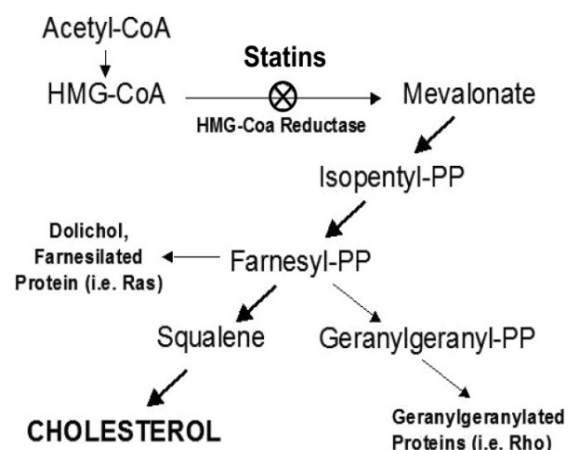


Figura 1. Mecanismul general de acțiune al statinelor (Argo și col., 2008)

2. Clasificarea Statinelor

Statinele au fost grupate în două grupe mari, în funcție de structura lor chimică (4).

2.1. Statinele de tip 1

Statinele considerate aparținătoare acestui grup au structura inelului decalin substituit. Prima statină descoperită a fost **mevastatina** aceasta deschizând gruparea statinelor de tip 1. Datorită relației lor structurale, statinele care aparțin acestui grup sunt:

- Lovastatina,
- Pravastatina și
- Simvastatina

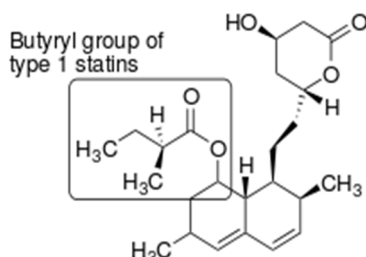


Figura 2. Structura generală a statinelor de tip 1
(Istvan E.S., Deisenhofer J., 2001)

2.2. Statinele de tip 2

Aceste statine sunt complet sintetice și au grupări mai mari legate de fragmentul asemănător cu HMG. Una dintre principalele diferențe între statinele de tip 1 și cele de tip 2 este înlocuirea grupării **butiril** de la statinele de tip 1, cu gruparea **fluorfenil** la statinele de tip 2.

Acest grup este responsabil pentru interacțiunile polare suplimentare care determină legarea mai strânsă a enzimei HMGR.

Statinele care aparțin acestui grup sunt

- Fluvastatinul,
- Cerivastatina,
- Atorvastatina și
- Rosuvastatina.

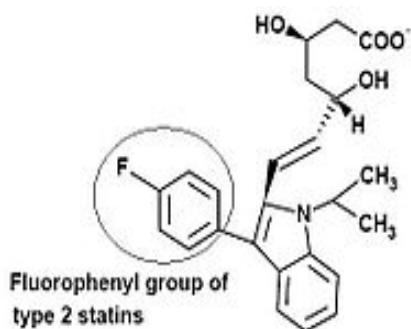


Figura 3. Structura generală a statinelor de tip 2
(McTaggart si col., 2003)

Lovastatina este derivată dintr-o sursă fungică, iar **simvastatina** și **pravastatina** sunt modificări ale structurii chimice a lovastatinei și, ca rezultat, structura lor nu diferă mult de lovastatină. Toate cele trei sunt structuri parțiale de inel ale naptilenei reduse.

Simvastatina și **lovastatina** sunt lactone inactive care, în scopul inhibării HMGR, trebuie metabolizate în formele lor active de **hidroxil**.

Statinele de tip 2 există în formele lor active de hidroxi-acid:

- fluvastatina are structură inelară indolică,
- atorvastatina și rosuvastatina au o structură inelară pe bază de pirol și pirimidină, iar
- cerivastatina este lipofilă și are o structură inelară pe bază de piridină.

2.3. Lipofilia statinelor

Lipofilitatea statinelor este considerată a fi importantă, deoarece hepato-selectivitatea acestui grup este strâns legată de lipofilitatea lor. Majoritatea **statinelor lipofile** tind să atingă niveluri ridicate de expunere în țesuturile ne-hepatice, în timp ce **statinele hidrofile** tind să fie mai hepato-selective.

Diferența de selectivitate se datorează faptului că statinele lipofile difuzează în mod pasiv și neselectiv atât în hepatocite, cât și în alte celule, în timp ce statinele hidrofile pentru a-și exercita efectele se bazează în mare măsură pe mecanismele de transport activ în hepatocite. Se crede că hepato-selectivitatea ridicată se traduce într-un risc redus de efecte adverse (5).

De asemenea, s-a raportat că, polipeptida transportoare a anionilor organici (OATP = Organic Anion Transport Polipeptide) este esențială pentru absorbția hepatică a statinelor hidrofilice cum ar sunt **rosuvastatina** și **pravastatina**. OATP-C este exprimat în țesutul hepatic pe membrana bazală terapeutică a hepatocitelor și este considerat a fi potențial adjuvant pentru IC₅₀ scăzut al **rosuvastatinei** în hepatocite. Datorită capacității sale de a inhiba proliferarea mușchiului neted vascular **cerivastatina** a fost considerată cea mai lipofilă dintre statine, aceasta înregistrând cel mai

mare procent al efectelor adverse grave din această categorie de substanțe. Ca urmare, aceasta a fost îndepărtată voluntar de pe piață de către producător.

2.4. Efecte adverse induse de statine

Mecanismele care stau la baza acestor efecte adverse sunt încă neclare, totuși, au fost sugerate câteva posibilități ca statinele să poată induce un răspuns advers tranzitoriu, în fază acută la inițiere, în special la administrarea de doze mari, ceea ce poate reprezenta o hepatită chimică tranzitorie datorată perturbării căilor transformării colesterolului de către acizii biliari (6).

În plus s-a speculat că activitatea serică crescută a transaminazelor este reflexia modificărilor membranei hepatocelulare (de exemplu, permeabilitatea sporită) care permite pasajul acestor proteine intracelulare. Totuși unii autori consideră aceste mecanisme mai degrabă efecte farmacodinamice decât o reprezentare a toxicității celulare și în special la nivelul ficatului (7).

Se știe deja că statinele inhibă sinteza mevalonatului prin inhibarea enzimei HMG-CoA reductază care catalizează conversia HMG CoA în mevalonat.

Mevalonatul nu numai că acționează ca precursor al colesterolului, ci servește și ca precursor al *isoprenoidelor* cum ar fi de exemplu CoQ10 (coenzima Q10), hem-A și pirofosfatul farnesilic (FPP = Farnesilic-Piro-Phosphate) precum și pirofosfatul de geranylgeranil (GGPP = Geranyl-Geranyl-Pyro-Phosphate).

Acești intermediari ai căii metabolice mevalonat influențează atât beneficiile cât și riscurile statinelor. Calea de mevalonat, care descrie inhibarea moleculelor intermediare din aval care rezultă din inhibarea statinelor de sinteză a mevalonatului.

Mevalonatul nu este numai un precursor al sintezei colesterolului, ci și o gazdă a altor molecule în aval de izopentenilpirofosfat (8).

2.5. Hepatotoxicitatea statinelor

Statinele ca toate medicamentele posedă potențiale efecte adverse. Cele mai grave sunt considerate efectele adverse asupra ficatului și

a mușchilor, pierderile cognitive, neuropatia, disfuncția sexuală și disfuncția pancreatică (9).

Disfuncția hepatică include fie creșterea valorilor enzimelor hepatice, ca urmare a leziunilor somato-hepatice fie a tulburărilor funcției hepatice. De exemplu, Chalasani și col., (2005) au observat că, valorile AST ale alanine-amino-transferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (ASAT) au crescut după 12 săptămâni de la începerea tratamentului cu înregistrarea semnelor de hepatotoxicitate potențială, cum ar fi: icter, stare generală de rău, oboseală și letargie, semne care ar trebui să avertizeze medicii să măsoare nivel transaminazelor și să efectueze testele ale funcției hepatice. Valorile fracționate ale bilirubinei sunt recomandate pentru a exclude afectul hepatic (10).

O apariție frecventă și deja recunoscută a terapiei cu statine este înregistrarea de niveluri anormale ale transaminazelor hepatice. Transaminazele par să crească în special în primele 3 până la 6 luni de la inițierea tratamentelor cu statine (11).

În majoritatea studiilor clinice efectuate, s-a observat că, nivelurile ALT sunt crescute de trei ori față de limita superioară a valorilor normale, la două sau mai multe măsurători aceste valori fiind considerate ca fiind un obiectiv final de siguranță.

Această creștere a ALT s-a constatat la 1% dintre pacienții tratați cu statine în doze mici până la medii (10-40 mg / zi), și la 2-3 % dintre pacienții aflați în terapie cu doze crescute (80 mg / zi) (12).

Un alt studiu complex, cu oarecum rezultate similare, a fost efectuat pentru a evalua efectele adverse hepatice ale statinelor prin măsurarea activităților serice ale ALT, AST și ale concentrației serice directe și totale de bilirubină la pacienții nou diagnosticați cu CHD (Coronary Heart Disease) (13).

Incidența leziunilor hepatice induse de statine poate fi amplificată datorită prezenței și altor factori de risc care ar putea amplifica susceptibilitatea pacientului la afectul hepatic.

Trei factori de risc (obezitate, doză, interacțiune medicamentoasă) au fost studiați, în mai multe studii, toate confirmând că persoanele obeze pot avea niveluri ridicate ale

transaminazelor serice în comparație cu omologii lor mai slabi. În orice caz, studiile au concluzionat că administrarea statinelor la pacienții obezi pare a fi la fel de în siguranță ca și utilizarea acestora la subiecții slabi (14).

2.6. Nefrotoxicitatea statinelor

Majoritatea studiilor clinice au raportat efectele renale ale statinelor doar câteva studii raportând proteinurie moderată și hematurie în urma administrării statinelor (15).

De exemplu, doza totală de 80 mg / zi de *rosuvastatină* a determinat o incidență a proteinuriei de 12% și ocazional hematurie, ceea ce a condus la recalcularea acestei doze.

Cu toate acestea, o doză de *rosuvastatină* de 10 mg / zi pentru o perioadă de 12 săptămâni nu a avut niciun efect decelabil asupra excreției totale de proteine urinare, a excreției urinare a albuminei sau a imunoglobulinelor G.

Doza de *rosuvastatină* de 20 mg / zi a fost urmată de o creștere a macroglobulinei a-1 dar fără efecte nocive, rata de filtrare glomerulară fiind îmbunătățită (16).

La pacienții vârstnici cu CHD, tratamentul prezintă un risc mai mare de reacții adverse și, prin urmare, pentru această categorie de vârstă, pentru tratamentul hiperlipidemie, a fost sugerată cea mai mică doză posibilă de statine.

Orientările actuale prevăd că statinele pot fi utilizate în siguranță la subiecții cu afecțiuni renale cronice și cu hemodializă și sugerează o reducere a dozelor în insuficiențele renale severe.

3. Efectul unor plante uzuale asupra profilului lipidic al serului

Plantele și produsele vegetale au fost folosite pe larg în întreaga istorie pentru a trata diverse probleme medicale. Numeroase studii arată că remediile pe bază de plante au mult mai puține efecte secundare.

Avantajele medicamentelor pe bază de plante sunt eficacitatea, siguranța, accesibilitatea și acceptabilitatea. Componentele chimice din plante lucrează asupra organismului în același mod ca și substanțele active farmaceutice. Un număr mare de cercetări a demonstrat că ierburile

aromatice și condimentele cum ar fi: usturoiul, chimionul negru, cuișoarele, scorțișoara, cimbrul, frunzele de dafin, muștarul și rozmarinul au proprietăți antimicrobiene dovedite și pot fi utilizate terapeutic în numeroase situații.

Plantele medicinale joacă un rol major în activitatea hipolipidemică, multe derivate de plante și remedii interne fiind examinate pentru acțiunea lor hipo-lipidemică. Peste 70 de plante medicinale au fost documentate în a avea o activitate hipolipidemică semnificativă.

În ultimul deceniu, s-a observat o creștere a utilizării plantelor medicinale în zonele metropolitane ale țărilor dezvoltate.

3.1. Morcovul (Semințele)

Morcovul este o plantă rădăcinoasă cu un conținut bogat în carotenoide, flavonoide, poliacetilene, vitamine și minerale, toate acestea posedând numeroase beneficii nutriționale și de sănătate, care acționează ca: antioxidanți, anticarcinogeni și imunosupresoare. Până la această oră s-au raportat efecte certe antidiabetice, colesteroleretice în diminierea bolii cardiovasculare, antihipertensive, hepatoprotectoare și renoprotective. Efectele cardio- și hepato-protectoare, anti-bacteriene, anti-fungice, anti-inflamatorii și analgezice ale extractelor de semințe de morcov sunt, de asemenea, demne de remarcat (17).

Semințele de morcov au demonstrat efecte certe de atenuare a absorbției colesterolului la șobolani. S-a raportat, de asemenea, reglementarea secreției de acid biliar și a stării antioxidante. O scădere semnificativă a nivelului colesterolului și a trigliceridelor hepatice a fost de asemenea observată de către Cardinault și col (2003) (18).

Deci, consumul de morcov modifică absorbția colesterolului și excreția acizilor biliari și crește starea antioxidantă și aceste efecte ar putea fi interesante pentru protecția cardiovasculară. În plus, extractul de morcov ajută la protejarea ficatului de leziuni acute datorită efectelor toxice ale produselor chimice de mediu. În acest sens, Singh și col., (2012) a raportat activitatea hipolipidemică a semințelor de morcov la șobolani.

Autorii au observat că șobolanii hrăniți cu semințe de morcov au prezentat o reducere a colesterolului total și a trigliceridelor HLD și VLDL, în comparație cu grupul martor de șobolani.

Singh și colab., (2012) studiind și activitatea *in vitro* antioxidantă și hepatoprotectoare a extractelor metanolice din semințele de morcov a concluzionat că activitatea hepatoprotectoare a extractului de semințe de morcov se datorează potențialului antioxidant al extractului de semințe care inhibă activitatea de peroxidare din țesutul hepatic (19).

3.2. Cucurbita moschata (Dovleacul plăcintar)

Dovlecii aparțin familiei de Cucurbitaceae. În funcție de textura și forma tulpinilor acestea sunt clasificate ca: *Cucurbita pepo*, *Cucurbita moschata*, *Cucurbita maxima* și *Cucurbita mixta*. Reprezentanții acestei familii conține substanțe chimice, inclusiv triterpene tetraciclice, saponine, proteine, fibre, polizaharide și minerale precum fier, zinc, mangan și cupru (20).

Cucurbita moschata (dovleacul plăcintar) este bogat în acizi grași nesaturați (aproximativ 80%) și este cunoscută că conține cantități mari de substanțe fitochimice (21).

Semințele acestei plante, sunt recunoscute a fi implicate în furnizarea multor beneficii pentru sănătate: sunt o bogată sursă naturală de acizi grași (incluzând acidul linoleic, acidul oleic, acidul palmitic și acidul stearic), compuși fenolici și vitamine antioxidante, cum ar fi carotenoidele și tocoferolul, aceste proprietăți farmacologice fiind raportate pentru aproape toate speciile de dovleac. La acestea se adaugă capacitatea de a scădea lipidele, proprietățile hepato-protectoare, anti-carcinogene, antimicrobiene și antidiabetice (22).

Morrison și col., (2015) a demonstrat potențialele efecte asupra sănătății pe termen lung ale uleiului de dovleac asupra profilului lipidic la șoareci (23).

Uleiul de dovleac a reglat semnificativ valorile lipidelor plasmatică (colesterol, trigliceride), datorită creșterii consumului

acidului linoleic, despre care se cunoaște că posedă efecte benefice asupra lipidelor plasmatică și sunt responsabile de reglarea metabolismului lipidic care activează beta-oxidarea din ficat, reduc nivelul trigliceridelor plasmatică precum și colesterolul LDL (24).

De asemenea, uleiul din semințe de dovleac conține un amestec complex de polifenoli și alte structuri fitochimice bioactive și este improbabil ca efectele benefice observate să fie limitate la un singur fitochimic sau un singur ulei de semințe de dovleac în reducerea bolii cardio-metabolice. Este mult mai probabil ca un efect bioactiv multiplu să se datoreze unor mecanisme multiple (singure sau în combinație) care culminează cu efectele net anti-inflamatorii așa cum s-a demonstrat cu alte amestecuri complexe bioactive (25).

Prezența acizilor grași nesaturați, cum ar fi acidul oleic și acidul linoleic prezent în semințele de dovleac, reduc nivelul colesterolului la șobolani. Proprietățile de reducere a lipidelor acestui plan sunt parțial atribuite *pectinei* prezente în semințe.

Datele anterioare sugerează că o dietă bogată în pectină facilitează excreția acizilor biliari care conduc la creșterea sintezei de colesterol în ficat și, în final, la scăderea nivelului de colesterol din sânge.

Pectina sporește activitatea lipoproteinelor lipazei în țesutul adipos și inimă, ducând la o mai mare absorbție a lipoproteinelor bogate în trigliceridă (lipoproteină cu densitate foarte scăzută (VLDL = Very Low Density Lipoprotein) în alte țesuturi decât ficatul pentru a-și promova defectele și, prin urmare, reducerea nivelurilor de trigliceride. Din moment ce colesterolul joacă un rol esențial în biosinteza lipoproteinelor și LDL-urile conțin cel mai ridicat nivel de colesterol.

LDL este probabil să se epuizeze după o reducere a nivelului de colesterol. Pe de altă parte, reducerea LDL se poate datora creșterii catabolismului LDL: prin reglarea genei receptorului LDL, flavonoidele cresc numărul receptorilor LDL de pe suprafața celulelor hepatice. După recunoașterea și atașarea apoproteinei LDL la receptorii LDL, LDL este condus în hepatocite și îndepărtat din fluxul sanguin (26).

3.3. Curcuma longa (Turmericul)

Curcumina este produsă din *Curcuma longa* (turmeric) și este utilizată în general ca și colorant și aromatizant alimentar. Planta este cunoscută ca având numeroase activități farmacologice preventive, inclusiv antidiabetice, antiinflamatoare, antioxidante și cancer.

Ca antilipidemic, determină clearance-ul LDL, prin creșterea expresiei receptorilor LDL și a activității în celulele hepatice (27).

Studiile au arătat că, suplimentarea cu 1 g / zi timp de 30 de zile de curcumină a condus la o reducere semnificativă a nivelurilor TG serice (28), în timp ce atunci când s-a administrat 1g / zi, timp de 8 săptămâni la subiecții cu sindrom metabolic, sa demonstrat că este mai eficace decât placebo la reducerea concentrației de TC, LDL-C, TG, lipoprotein și creșterea HDL-C (29).

În mod similar, șobolanii hiperlipidemici tratați timp de 30 de zile cu 200 mg / kgc., cu curcumină au prezentat o scădere semnificativă a nivelului seric pentru TC, TG, LDL-C și homocisteină, precum și o creștere a nivelului HDL-C și a demonstrat că scade semnificativ nivelul de acizii grași și a leptinei (30).

În același sens, Si Qin și col., (2017) au demonstrat protecția în riscul de boală cardiovasculară prin îmbunătățirea nivelurilor serice ale lipidelor, datorită mecanismelor moleculare, care explică aceste rezultate (31).

Prin ameliorarea deranjamentului metabolic și legării potențiale a curcuminei cu receptorul gamma activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR- γ) ca agonist, curcumina ar putea deasemenea juca un rol preventiv în rezistența la insulină indusă de dietă (32).

Mai mult, s-a demonstrat că curcumina crește activarea PPAR- γ , care a suprimat expresia genei receptorului LDL-C și astfel, a redus concentrațiile plasmatice ale LDL-C și trigliceridelor datorită interacțiunii cu ținte multiple, incluzând aici receptorul alfa activat de proliferatorul peroxizomului (PPAR- α), proteina de transfer a esterului colesterilic (CETP = Cholesterilic Ester transfer Protein) și lipoprotein lipaza.

În plus, se crede că curcumina are capacitatea să afecteze atât sinteza cât și catabolismul lipoproteinelor bogate în

trigliceride. Astfel, suplimentarea cu curcumină poate reduce concentrațiile plasmatice ale trigliceridelor și ale colesterolului prin atenuarea expresiei genelor lipogene (33).

Efectul de scădere a lipidelor generat de către curcumină este legat de statine.

În acest sens, Panahi și col., (2016) a observat că curcumina a influențat toate căile de metabolizare a colesterolului care sunt modificate și de către terapia cu statine. În plus, curcumina poate servi ca adjuvant valoros în terapia cu statine la pacienții cu un metabolism lipidic dezordonat (34).

3.4. *Trigonella foenum* (Schinduful)

Acesta este consumat în mod obișnuit ca un condiment preparat din semințele uscate. Planta este utilizată tradițional pentru a reduce nivelul de glucoză și colesterol. Studiile recente au relevat efecte hipo-colesterolemice semnificative și o activitate antioxidantă sporită la șobolanii cărora li s-a administrat colesterol (35).

De asemenea, o doză de 200 mg / kgc administrată la șobolanii hiperlipidemici, a determinat scăderea TC (26,2%), TG (36,6%), peroxidarea lipidelor plasmatice (33,9%) și a normalizat activitatea enzimelor antioxidante, datorită capacității schindufului de a inhiba acumularea grăsimilor.

Studiile efectuate pe animale au arătat că extractul de schinduf a exercitat un efect preventiv asupra acumulării de grăsimi și a protejat împotriva hiperlipidemiei induse, concluzia fiind că efectul tratamentului cu schinduf a fost comparabil cu cel al medicamentelor specifice.

Atunci durata tratamentelor cu extracte apoase cu schinduf (AqE-TFG) a fost extinsă timp de 28 de zile la șobolani, efectul hiperlipidemic al extractului, a indicat că tratamentul cu AqE-TFG a provocat o pierdere semnificativă de adipocite, cel mai probabil, datorită reducerii nivelurilor de leptină. Această observație a fost susținută de reduceri ale greutateilor medii și a indicelui de adipozitate mediate de AqE-TFG la șobolanii studiați (36).

La om, s-a observat că semințele de schinduf degresate au determinat reducerea

profilului lipidic, așa cum s-a demonstrat deja prin mai multe studii clinice. Într-un studiu, doze de 25 sau 50 de grame / zi timp de 20 de zile, au scăzut semnificativ valorile TG și TC și au crescut nivelele HDL-C (36).

3.5. Punica granatum (Rodia)

Fructul de rodie constă dintr-o coajă, semințe și ariluri. Coaja reprezintă aproximativ 50% din fruct, în timp ce arilurile și semințele reprezintă 40% și respectiv 10%.

Coaja este bogată în mulți compuși, cum ar fi fenoli, flavonoide, ellagitannine și compuși de proantocianidină, polizaharide complexe și multe minerale, inclusiv potasiu, azot, calciu, magneziu, fosfor și sodiu.

Diferitele părți ale rodiei sunt cunoscute ca un rezervor de compuși bioactivi cu potențiale activități biologice favorabile. De exemplu se știe că rodia reduce dislipidemia în obezitate și rata factorilor de risc cardiovascular. De asemenea au fost raportate activități antiparazitare, antimicrobiee și antioxidante ale extractelor de frunze de rodie. Mai multe lucrări au relevat capacitatea extractelor de frunze de rodie de a combate obezitatea, cancerul și a altor afecțiuni severe (37).

Efectul anti-lipidemic al extractului hidroetanolic din coaja de rodii (*Punica granatum*) a fost investigată de către Sadeghipour și col., (2014) în dietele bogate în lipide pe șobolani masculi (38).

Administrarea intraperitoneală a extractului de coajă de rodie în doze de: 50, 100, 200 și 300 mg / kg de greutate corporală a fost evaluată timp de 23 de zile, fiind măsurate nivelurile colesterolului seric, trigliceridelor, LDL, HDL, fosfatazei alcaline (AP), aspartatului de aminotransferază (AST) și alanin aminotransferaza (ALT).

Rezultatele au relevat că tratamentul cu extractului de rodie a redus semnificativ greutatea corporală la șobolani tratați.

Administrarea extractului de plante a scăzut de asemenea semnificativ colesterolul total, trigliceridele, LDL-C, fosfatazele alcaline, AST și ALT, în timp HDL-C seric la șobolani hrăniți cu dietă bogată în lipide a crescut, comparativ cu grupul martor.

De asemenea, studiul histopatologic a relevat că tratamentul cu extract de coajă de rodie atenuează afectarea ficatului la șobolani hrăniți cu lipide, în comparație cu grupul martor.

Cercetătorii au concluzionat că, această plantă ar trebui să fie considerată un excelent candidat în terapia dislipidemiilor. Cel mai probabil, rolul protector al coajei de fructe poate fi legat de conținutul său în flavonoide și polifenolice, cu activitate certă antioxidantă.

Mai mult, sucul de rodie are un mare potențial antiatherogenic fiind de asemenea cunoscut în prevenția aterosclerozei.

Cercetătorii au observat că, utilizarea unui amestec din suc de rodie și simvastatină într-un model de culturi de celule macrofage a îmbunătățit capacitatea statinei de a inhiba biosinteza colesterolului celular și a protejat celulele de stresul oxidativ.

Aceste efecte ar putea fi legate de punicalgină (o ellagitannină, un compus fenolic) un antioxidant puternic hidrolizabil și de β -sitosterolul de fitosterol, ambele prezente în fructul de rodie (39).

3.6. Cinnamomum zeylanicum (Scorțișoara)

Scorțișoara (*Cinnamomum zeylanicum*) aparține familiei Lauraceae și este una dintre cele mai cunoscute condimente utilizate, care posedă efecte hipoglicemice semnificative. Pe lângă aplicarea aromatizantă, scorțișoara prezintă proprietăți benefice pentru sănătate, cum ar fi activitatea antimicrobiană, inhibarea proliferării diferitelor linii de celule canceroase și tratarea răcelii. Coaja conține proantocianine oligomerice dimerice, trimerice și superioare, cu unități dublu legate de radicalul bis-flavan-3-ol prezent în moleculă.

Un studiu efectuat pe șobolani de sex masculin împărțiți în mai multe loturi: alimentați pe dietă de laborator; pe dietă de laborator și scorțișoară timp de 35 de zile și respectiv șobolani hrăniți cu un conținut bogat în grăsimi (conținând 1% colesterol și 0,25% acid cholic) a relevat că dieta grasă a crescut semnificativ TG, TC și LDL-C; la lotul hrănit cu scorțișoara valorile plasmatiche ale TC, TG și LDL-C au fost

scăzute. Terapia cu atorvastatină a redus semnificativ concentrațiile de TC, TG și LDL-C.

Astfel, rezultatele studiului experimental indică faptul că scorțișoara poate acționa ca agent hipocolesterolemic și, prin urmare, poate îmbunătăți funcțiile cardiovasculare, cu rol direct în metabolismul lipidic, prevenind astfel hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia și valorile acizilor grași liberi (40).

De asemenea s-a observat că acidul cinamic din scorțișoară poate inhiba activitatea HMG Co-A reductazei hepatice, rezultând un conținut redus de colesterol hepatic precum și suprimarea peroxidarea lipidice prin creșterea activității enzimatice a antioxidantelor hepatice.

Bibliografie

- Huffman T.F., Macedo M.D., Moore A.F., Burke T.H., Davey M. Smith G; Ward K., Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, 31; 1.
- White C.M. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2002, 42(9):963–970.
- McFarland A.J., Anoopkumar-Dukie S, Arora D.S., Grant G.D., McDermott C.M., Perkins A.V., Davey A.K. Molecular Mechanisms Underlying the Effects of Statins in the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 20607-20637.
- Istvan E.S.; Deisenhofer J. Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science Magazine.* 2001, 292(5519):1160–4.
- Pfefferkorn J.A.; Song, Y., Sun K.L., Miller S.R.; Trivedi B.K.; Choi C.; Sorensen R.J., Bratton L.D., Unangst P.C. Design and synthesis of hepatoselective, pyrrole-based HMG-CoA reductase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007, 17(16):4538–4544.
- Wierzbicki, A., Lumb P., Chik G. Comparison of Therapy with Simvastatin 80 mg and 120 mg in Patients with Familial Hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract.* 2001, 55; 673-675.
- Macdonald J., Halleck, M. The Toxicology of HMG-CoA Reductase Inhibitors: Prediction of Human Risk. *Tox Pathol.* 2004, 32; 26-41.
- Buhaescu I, Izzedine H. Mevalonate pathway: A review of clinical and therapeutical implications. *Clin Biochem.* 2007, 40; 575–84.
- Golomb B., Evans M. (2008) Statin Adverse Effects A Review of the Literature and Evidence for a Mitochondrial Mechanism. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2008, 8:373-418.
- Chalasanani N. Statins and Hepatotoxicity: Focus on Patients with Fatty Liver. *Hepatology.* 2005, 41:690-695.
- Armitage J. The Safety of Statins in Clinical Practice. *Lancet.* 2007, 370; 1781-1790.
- Cohen D., Anania F., Chalasanani N. An Assessment of Statin Safety by Hepatologists. *American Journal of Cardiology.* 2006, 97:S77-S81.
- Taleb M.H., Almasri I.M., Siam N.I., Najim A.A., Ahmed A.I. The Effect of Atorvastatin on Liver Function among Patients with Coronary Heart Disease in Gaza Strip. *Pharmacology & Pharmacy.* 2014, 5; 781-788.
- Kiortsis D., Nikas S., Hatzidimou K., Tsianos E., Elisaf M.S. Lipid-Lowering Drugs and Serum Liver Enzymes: The Effects of Body Weight and Baseline Enzyme Levels. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003, 17:491-494.
- Beltowski J., Wojcicka G., Jamroz-Wisniewska A. Adverse effects of statins-mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf.* 2009, 4; 209–28.
- Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol.* 2006, 97; 748–55.
- da Silva Dias J.C. Nutritional and Health Benefits of Carrots and Their Seed Extracts. *Food and Nutrition Sciences.* 2014, 5; 2147-2156.
- Cardinault N.C., Aprikian N., Busserolles O., Grolier J., Rock P., Demigné E., Mazur C., Scalbert A., Amouroux A., Rémésy C. Effect of Carrot Intake on Cholesterol Metabolism and on Antioxidant Status in Cholesterol-Fed Rat. *Eur J Nutr.* 2003, 42; 254-261.
- Singh K., Singh N., Chandy A., Maniganha, A. In Vivo Antioxidant and Hepatoprotective Activity of Methanolic Extracts of *Daucus carota* Seeds in Experimental Animals. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012, 2; 385-388.
- Sedigheh A., Jamal M.S., Mahbubeh S., Somayeh K., Mahmoud R.K., Azadeh A., Fatemeh S. Hypoglycaemic and hypolipidemic effects of pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) on alloxan-induced diabetic rats. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2011, 5(23):2620-2626.
- Khurana S, Venkataraman K, Hollingsworth A, Piche M, Tai TC. Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients.* 2013; 5(10):3779–827.

22. **Park S.C., Lee J.R., Kim J.Y.** A novel antifungal protein from pumpkin rinds. *Biotechnol. Lett.* 2010, 32: 125-130.
 23. **Morrison M.C., Mulder P., Stavro P.M., Suárez M., Arna A.A., van Duyvenvoorde W., Kooistra T., Wielinga P.Y., Kleemann R.** Replacement of Dietary Saturated Fat by PUFA-Rich Pumpkin Seed Oil Attenuates NonAlcoholic Fatty Liver Disease and Atherosclerosis Development, with Additional Health Effects of Virgin over Refined Oil. *Journal. Pone.* 2015.
 24. **Radocaj O, Dimic E, Vujasinovic V.** Development of a hull-less pumpkin (*Cucurbita pepo* L.) seed oil press-cake spread. *J Food Sci.* 2012, 77:1011–1017.
 25. **Tang CC, Lin WL, Lee YJ, Tang YC, Wang CJ.** Polyphenol-rich extract of *Nelumbo nucifera* leaves inhibits alcohol-induced steatohepatitis via reducing hepatic lipid accumulation and anti-inflammation in C57BL/6J mice. *Food Funct.* 2014; 5(4):678–687.
 26. **Makni M, Fetoui H, Gargouri NK, El Garoui M, Zeghal N.** Antidiabetic effect of flax and pumpkin seed mixture powder: effect on hyperlipidemia and antioxidant status in alloxan diabetic rats. *J Diabetes Complicat.* 2011, 25:339–345.
 27. **Jurenka J.S.** Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternat Med. Rev.* 2009, 14(2):141-153.
 28. **Mohammadi A., Sahebkar A., Iranshahi M.** Effects of supplementation with curcuminoids on dyslipidemia in obese patients: a randomized crossover trial. *Phytother. Res.* 2013, 27(3):374-379.
 29. **Panahi Y., Khalili N., Hosseini M.S., Abbasinazari M, Sahebkar A.** Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids-piperine combination in patients with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial. *Complement Therap Med.* 2014, 22 (5); 851-857.
 30. **Kapoor P., Ansari M.N., Bhandari U.,** Modulatory effect of curcumin on methionine-induced hyperlipidemia and hyperhomocysteinemia in albino rats, *Ind J Experim Biol.* 2008, 46 (7); 534-540.
 31. **Qin S., Huang L., Gong J., Shen S., Huang J., Ren H., Hu H.** Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition J.* 2017, 16:68.
 32. **Jayakumar V, Ahmed SS, Ebenezer KK.** Multivariate analysis and molecular interaction of curcumin with PPARgamma in high fructose diet induced insulin resistance in rats. *Spring.* 2016; 5: 1732.
 33. **Sahebkar A.** Curcuminoids for the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11: 123.
 34. **Panahi Y, Ahmadi Y, Teymouri M, Johnston TP, Sahebkar A.** Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: a review of cellular and metabolic mechanisms. *J Cell Physiol.* 2016; 10.1002/jcp.25756.
 35. **Belguith-Hadriche O., Bouaziz M., Jamoussi K., Simmonds M.S., El Feki A., Makni-Ayedi F.** Comparative study on hypocholesterolemic and antioxidant activities of various extracts of fenugreek seeds, 2013, 38 (2-3):1448-1453.
 36. **Kumar P., Bhandari U., Jamadagni S.** Fenugreek seed extract inhibit fat accumulation and ameliorates dyslipidemia in high fat diet-induced obese rats, *Bio Med Research International*, vol. 2014, Article ID 606021, 11 pages.
 37. **Viuda-Martos M., Fernandez-Lopez J., Perez-Alvarez J. A.,** Pomegranate and its many functional components as related to human health: a review. *Comprehensive Rev Food Sci Food Saf.* 2010, 9 (6): 635–654.
 38. **Sadeghipour A, Eidi M, Ilchizadeh KavGANI A, Ghahramani R., Shahabzadeh S., Anissian A.** Lipid Lowering Effect of *Punica granatum* L. Peel in High Lipid Diet Fed Male Rats. *Ev-Based Complement Alternat Med.* 2014, Article ID 432650, 5 pages.
 39. **Rosenblat M., Volkova N., Aviram M.** Pomegranate phytosterol (β -sitosterol) and polyphenolic antioxidant (punicalagin) addition to statin, significantly protected against macrophage foam cells formation, *Atherosclerosis.* 2013, 226 (1): 110–117.
 40. **Rahman S., Begum H., Rahman Z., Ara F., Jalaluddin Iqbal M., Yousuf A.K.M.** Effect of Cinnamon (*Cinnamomum cassia*) as a Lipid Lowering Agent on Hypercholesterolemic Rats. *J Enam Med Coll.* 2013, 3 (2).
- Source of images:**
1. **Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A.** Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither. *Hepatology.* 2008, 48(2): 662-669.
 2. **Istvan E.S., Deisenhofer J.** Structural Mechanism for Statin Inhibition of HMG-CoA Reductase *Science Magazine.* 2001, 292(5519): 1160–4.
 3. **McTaggart F.** (2003). Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis Supplements,* 2003, 4(1): 9–14.