


mgr Katarzyna Chojnacka ,  
mgr Justyna Laskowska

Zakład Biochemii, Katedra Chemii i Biochemii  
Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

[https://doi.org/10.18388/pb.2020\\_334](https://doi.org/10.18388/pb.2020_334)

✉ autor korespondujący: katarzyna.chojnacka1@stud.umed.lodz.pl

**Słowa kluczowe:** nieswoiste choroby zapalne jelit; choroba Leśniowskiego-Crohna; wrzodziejące zapalenie jelita grubego; polifenole; badania kliniczne

**Wykaz skrótów:** 5-ASA – kwas 5-aminosalicylowy; ChL-C – choroba Leśniowskiego-Crohna; CRP – białko C-reaktywne; EGCG – galusan epigallokatechiny; NChZJ – nieswoiste choroby zapalne jelit; NF-κB – czynnik transkrypcyjny κB; ROS – reaktywne formy tlenu; TNF-α – czynnik martwicy nowotworu α; WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

### STRESZCZENIE

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), obejmujące chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), są przewlekłymi schorzeniami o nieznanym etiologii, którym przypisuje się wieloczynnikowe podłoże. Choroby te niosą ze sobą ryzyko poważnych powikłań oraz zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworu jelita grubego, a w ostatnich latach odnotowuje się podwyższony wskaźnik zapadalności na NChZJ. Jak dotąd nie ma skutecznej i dobrze zdefiniowanej terapii leczenia NChZJ, a obecnie dostępne leki umożliwiają głównie leczenie objawowe. Dodatkowo leczenie konwencjonalne nie zawsze przynosi oczekiwane korzyści, co więcej często wiąże się z nieprzyjemnymi skutkami ubocznymi. Obecnie prowadzone są badania, w których naukowcy koncentrują się na niekonwencjonalnych formach leczenia NChZJ, gdzie terapie oparte są o naturalne produkty. Interesujące są preparaty bogate w związki polifenolowe, gdyż wykazują one szereg właściwości biologicznych, nazywane są „zmiataczami wolnych rodników”, ze względu na silne działanie antyoksydacyjne, ale również przeciwzapalne i bakterioobójcze. Prowadzone badania kliniczne sugerują, iż polifenole mogą łagodzić objawy, czy zapobiegać nawrotom NChZJ.

### WPROWADZENIE

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ), obejmujące chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChL-C) oraz wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), są przewlekłymi schorzeniami o nieokreślonej etiologii, którym przypisuje się wieloczynnikowe podłoże. Do przyczyn powstawania stanu zapalnego w jelitach i zaburzeń ze strony układu odpornościowego zalicza się przede wszystkim uwarunkowania genetyczne oraz środowiskowe, a także przewlekłe zakażenie układu pokarmowego, alergię pokarmową, czy zaburzenia mikrobiomu jelitowego [1]. W ostatnich latach odnotowuje się podwyższony wskaźnik zapadalności na NChZJ, głównie w Europie, Stanach Zjednoczonych, Australii oraz Nowej Zelandii. Najwyższą zapadalność na te choroby zaobserwowano u ludzi młodych, w drugiej oraz trzeciej dekadzie życia [2]. Dominującymi objawami NChZJ są bóle brzucha, biegunka oraz częste krwawienie z кишки stolcowej. Ponadto choroby te niosą ze sobą ryzyko poważnych powikłań oraz zwiększają ryzyko wystąpienia nowotworu jelita grubego [3]. Jak dotąd nie ma skutecznej i dobrze zdefiniowanej terapii leczenia NChZJ, a obecnie dostępne leki umożliwiają głównie leczenie objawowe. Terapie te koncentrują się przede wszystkim na łagodzeniu stanu zapalnego, osłabianiu bólów brzucha i ograniczaniu występowania biegunek. Do najczęściej stosowanych leków zalicza się 5-aminosalicylany (5-ASA), glikokortykosteroidy, immunosupresanty oraz specyficzne przeciwciała przeciwko prozapalnym cytokinom [4–6]. Również, w pewnych okolicznościach, gdy terapia farmakologiczna kończy się niepowodzeniem, można rozważyć operację. Kolektomia obejmuje usunięcie jelita grubego, jednakże może ona być przeprowadzona wyłącznie u pacjentów z WZJG, gdyż w przypadku ChL-C nadal obserwuje się pooperacyjne nawroty tej choroby [3].

Leczenie nie zawsze przynosi poprawę stanu zdrowia pacjenta, co więcej często wiąże się z wieloma nieprzyjemnymi skutkami ubocznymi, takimi jak nudności, bóle głowy, przyrost masy ciała, nadciśnienie, zaparcia, wymioty czy biegunki. Komfort życia pacjentów cierpiących na NChZJ często zostaje znacznie obniżony, nie tylko przez działania nieporządane stosowanych terapii, ale również niewygodne schematy dawkowania leków oraz niejednokrotnie wysokie koszty ekonomiczne długoterminowego przyjmowania farmaceutyków [7]. Ponadto wśród pacjentów w podeszłym wieku, biorąc pod uwagę współwystępowanie różnych chorób, dużym wyzwaniem jest dobranie odpowiedniego leczenia NChZJ, ze względu na możliwość pojawienia

się niekorzystnych interakcji między lekami [8]. Celem niniejszego artykułu jest ukazanie korzyści płynących z przyjmowania przez pacjentów cierpiących na NChZJ polifenoli oraz bogatych w polifenole preparatów.

#### LEKI POCHODZENIA NATURALNEGO W TERAPII NChZJ

Jednym z podejść, które można zastosować w celu ograniczenia szkodliwych skutków obecnie stosowanych leków przeciw NChZJ jest terapia niekonwencjonalna, która opiera się na przyjmowaniu leków pochodzenia roślinnego, a także stosowaniem odpowiedniej diety. Prowadzone badania potwierdzają korzyści ze stosowania naturalnych leków opartych na polifenolach ze względu na ich liczne właściwości prozdrowotne, począwszy od antyoksydacyjnych, przez przeciwzapalne, aż do antynowotworowych [9–12]. Ponadto, badania przeprowadzone w ostatnich latach sugerują, iż polifenole mogą przynieść korzyści w strategiach profilaktycznych oraz terapeutycznych w leczeniu zaburzeń żołądkowo-jelitowych poprzez ich działanie podobne do probiotyków [13,14]. Do tej pory dobrze poznano właściwości prozdrowotne galusanu epigallokatechiny (EGCG), kurkuminy, czy resweratrolu (Ryc. 1) [15,16].

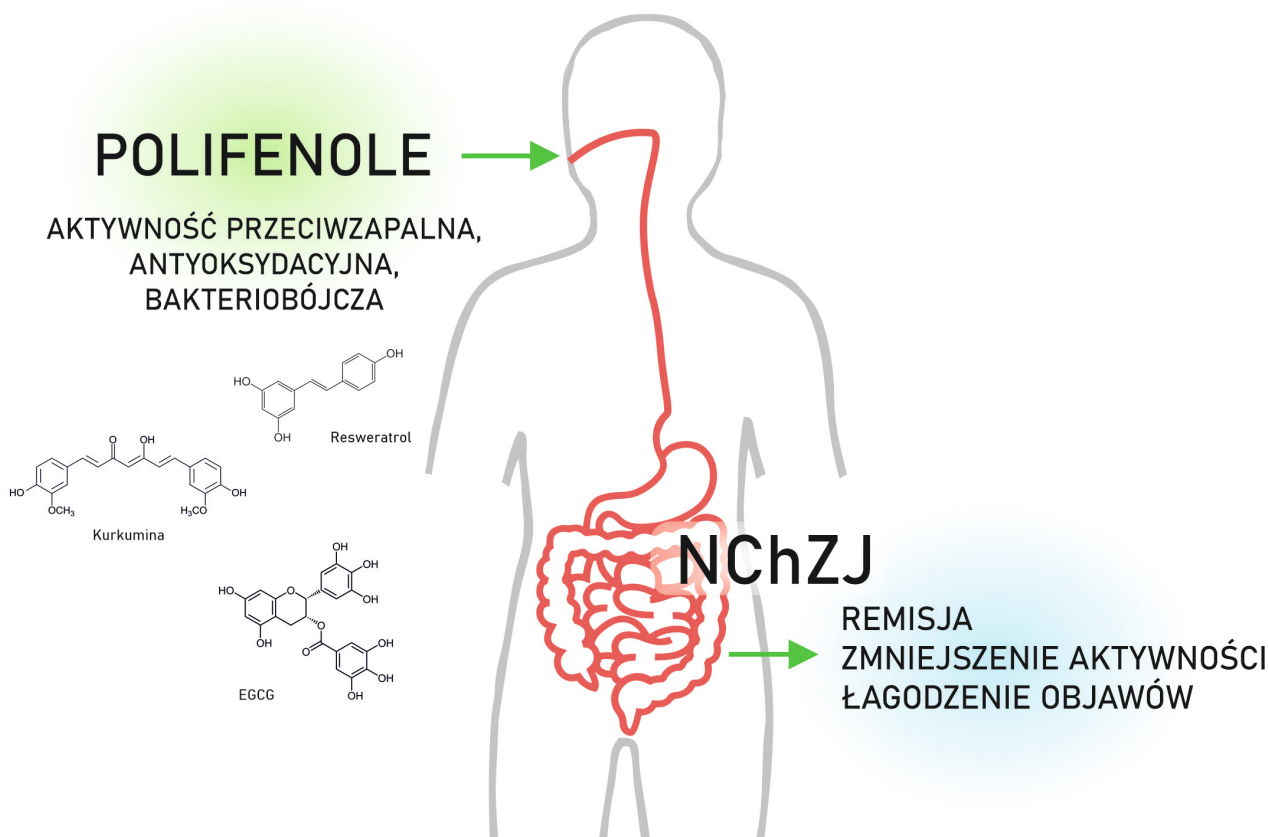
#### PRZECIWPALNA AKTYWNOŚĆ POLIFENOLI

Prowadzone do tej pory prace badawcze, zarówno *in vitro*, czy z wykorzystaniem modeli zwierzęcych oraz te

z udziałem pacjentów, pokazują szereg prozdrowotnych właściwości, w tym silną aktywność przeciwzapalną, płynącą ze spożywania produktów bogatych w polifenole [17,18]. Związki te potrafią działać podobnie jak leki konwencjonalne, modulując komórkowe szlaki sygnałowe poprzez hamowanie ekspresji prozapalnych cytokin, mediatorów stanu zapalnego czy czynników transkrypcyjnych [12,16]. Liczne badania wykazały, iż konsumowanie pokarmów bogatych w polifenole obniża poziom interleukiny 6 (IL-6), IL-1 $\beta$ , IL-2,  $\gamma$ -interferonu (IFN- $\gamma$ ), czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz tlenku azotu (NO). Dodatkowo polifenole wykazują przeciwzapalne właściwości na drodze hamowania czynnika jądrowego  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), regulacji kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK), modulacji indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS), a także inhibicji enzymów zaangażowanych w metabolizm kwasu arachidonowego, tj. cyklooksygenazy-2 (COX-2) i lipooksygenazy (LOX). Istotna jest również antyoksydacyjna aktywność polifenoli, związana z obniżaniem syntezy reaktywnych form tlenu (ROS) w stosunku do reaktywnych form azotu (RNS) [19,20].

#### WYKORZYSTANIE ZWIĄZKÓW POLIFENOLOWYCH W BADANIACH KLINICZNYCH U PACJENTÓW Z NChZJ

Jedno z pierwszych badań, które miało na celu ocenę wpływu polifenoli, a dokładnie Polyphenonu E na stan zapalny jelita przeprowadzono w 2013 roku z udziałem pacjentów cierpiących na łagodną lub umiarkowaną for-



Rycina 1. Korzystny wpływ przyjmowania polifenoli na zdrowie pacjentów z NChZJ.

mę WZJG [21]. Polyphenon E, inaczej EGCG to substancja pochodząca z zielonej herbaty, był przez 8 tygodni przyjmowany doustnie przez 20 uczestników badania. Pacjenci dziennie przyjmowali w formie kapsułki 400 lub 800 mg Polyphenonu E. Stopień remisji WZJG, został oceniony za pomocą Standardowego Wskaźnika Aktywności Choroby (UCDAI) oraz sigmoidoskopii. Ocenie podlegał również wpływ Polyphenonu E na jakość życia pacjentów, określony poprzez Kwestionariusz Choroby Zapalnej Jelit (IBDQ). Wyniki przeprowadzonych badań dowiodły, iż Polyphenon E u 53% pacjentów spowodował remisję WZJG. Dodatkowo sigmoidoskopia wykazała zmniejszony obrzęk i rumień śluzówki, świadczące o ustępującym stanie zapalnym w obrębie jelita grubego. Ponadto nie stwierdzono istotnych różnic między badaniami laboratoryjnymi przed i po leczeniu Polyphenonem E, a poziomy albuminy, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) świadczące o funkcjonowaniu wątroby pozostawały w prawidłowych zakresach w trakcie trwania badania. Wyniki badania sugerują, iż Polyphenon E jest skutecznym, bezpiecznym i obiecującym środkiem terapeutycznym, zwłaszcza u pacjentów z umiarkowaną formą WZJG lub opornych na leczenie konwencjonalne, m.in. 5-ASA [21].

Kolejnym polifenolem, który ze względu na korzystne właściwości prozdrowotne budzi zainteresowanie naukowców jest resweratrol. Związek ten naturalnie występuje w rdestowcu ostrokończyniastym (*Reynoutria japonica*), skórce czerwonych winogron oraz czerwonym winie [22]. Szereg badań *in vitro* oraz *in vivo* wykazał, iż resweratrol może zmniejszać nasilenie stanu zapalnego jelit w modelach NChZJ [23]. Jego korzystne działanie następuje poprzez wpływ na różnorodny mechanizm komórkowy, w tym również na kluczowe elementy kaskady zapalnej. Najczęściej opisywanymi skutkami jest hamowanie aktywacji NF- $\kappa$ B, zmniejszona ekspresja COX-2, spadek ekspresji prozapalnych cytokin, obniżenie poziomu ekspresji prostaglandyny E2 (PGE2) i prostaglandyny D2 (PGD2) oraz ograniczenie produkcji ROS [22,23]. Samsami-kor i wsp. przeprowadzili dwa badania z udziałem pacjentów chorych na WZJG. Do pierwszego zostało zakwalifikowanych 50 uczestników, natomiast do drugiego 56 [24,25]. W obydwu grupach badana otrzymywała 500 mg resweratrolu w formie kapsułek, raz dziennie przez 6 tygodni, z kolei grupa kontrolna otrzymywała placebo. W grupie badanej zaobserwowano m.in. istotny statystycznie spadek stężenia TNF- $\alpha$  i CRP w osoczu oraz hamowanie aktywności NF- $\kappa$ B w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej pacjentów. W grupie placebo nie odnotowano żadnych znacznych zmian wśród powyższych markerów stanu zapalnego. Dodatkowo nastąpiła ogólna poprawa komfortu i samopoczucia u pacjentów zażywających resweratrol, oceniana na podstawie Kwestionariusza Jakości Życia wśród Pacjentów z NChZJ (IBDQ-9) oraz Klinicznego Wskaźnika Aktywności Zapalnej Choroby Jelita Grube-

go (SCCAI) [24]. W drugim badaniu skupiono się przede wszystkim na antyoksydacyjnych właściwościach resweratrolu. Zaobserwowano istotny statystycznie spadek toksycznego aldehydu malonowego w surowicy pacjentów przyjmujących ten polifenol, a także wzrost poziomu dysmutazy nadtlenkowej oraz wzrost całkowitej zdolności antyoksydacyjnej, które chronią organizm przed ROS. W grupie placebo obserwowano odwrotną tendencję niniejszych markerów stresu oksydacyjnego. Dodatkowo u pacjentów z grupy badanej doszło do zmniejszenia aktywności WZJG, a także poprawy komfortu życia (na podstawie IBDQ-9 oraz SCCAI) [25].

Obecnie we Włoszech prowadzone jest badanie kliniczne pod kątem wpływu związków zawartych w soku z granatu na modulację stanu zapalnego w NChZJ [26]. W badaniu bierze udział 18 ochotników w przedziale wiekowym od 18 do 80 lat będących w fazie stabilnej remisji klinicznej WZJG lub ChL-C. Przez okres 12 tygodni grupa badana dwa razy dziennie spożywa 125 ml 100% soku z granatu, natomiast grupa placebo przyjmuje napój na bazie wody z dodatkiem cukru oraz kwasu cytrynowego. Badanie polega na pomiarze poziomu kalprotektyny w kale, która jest markerem stosowanym zarówno w diagnostyce różnicowej NChZJ i zespołu jelita drażliwego (ZJD), a także w monitorowaniu postępu zdiagnozowanej już choroby. Ocenie zostaną również poddane markery odpowiedzi zapalnej, takie jak: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 oraz TNF- $\alpha$ . Ponadto, przed badaniem oraz po 12 tygodniach, w osoczu oraz moczu pacjentów zostanie oznaczony poziom tlenu aminy, który to jest wytwarzany przez mikroorganizmy jelitowe na drodze przekształcenia fosfatydylocholino, zawartej w produktach spożywczych, a w tym przypadku w soku z granatu. Dodatkowo, po wykonaniu biopsji, porównany będzie poziom ekspresji kluczowych genów regulatorowych, charakterystycznych dla stanu zapalnego błony śluzowej jelita, zarówno przed interwencją dietetyczną, jak i po. W celu oceny biodostępności polifenoli zawartych w soku z granatu, w osoczu oraz w moczu, za pomocą metody UPLC-MS zostanie oceniona zawartość metabolitu ellagitaniny [26]. Wyniki badań nie są dostępne, gdyż autorzy przewidują jego zakończenie dopiero w styczniu 2021 roku.

Innym, wartym zainteresowania źródłem polifenoli jest oliwa z oliwek, a jej prozdrowotne korzyści zostały potwierdzone licznymi badaniami, które wykazały, że jej regularne spożywanie może zmniejszać ryzyko przewlekłych chorób sercowo-naczyniowych, metabolicznych, neurodegradacyjnych, a także chorób zapalnych jelit [27]. Dodatkowo, badanie przeprowadzone na szczurach z WZJG, które przyjmowały oliwę z oliwek spowodowało istotne zmniejszenie zmian histologicznych o charakterze zapalnym [28]. Doniesienia te w 2017 skłoniły naukowców do podjęcia próby oceny wpływu oliwy z oliwek na stan zapalny u pacjentów cierpiących na łagodną lub umiarkowaną formę WZJG (NCT03408847). W badaniu klinicznym uczestnicy przyjmowali oliwę z



oliwek z pierwszego tłoczenia pochodząca z odmiany coratina (EVOO), która charakteryzuje się wyjątkowo wysoką zawartością związków polifenolowych, od 800 do 1000 mg/kg EVOO. Pacjenci przez okres pierwszych czterech tygodni będą doustnie przyjmować beklometazon – glikokortykosteroidowy lek przeciwzapalny (10 mg/dzień). Przez kolejne cztery tygodnie 5 mg/dzień beklometazonu oraz przez okres 12 tygodni EVOO w postaci dwóch łyżek dziennie zawierających w sumie 5 mg biofenoli. Po tym czasie planowana jest ocena remisji WZJG, ocena endoskopowa, a także analiza markerów stanu zapalnego. Szczegóły oraz wyniki powyższego badania klinicznego nie są znane, mimo iż przewidywanym terminem jego zakończenia był grudzień 2019 roku.

Owoce cytrusowe są kolejnym ważnym źródłem związków o prozdrowotnych właściwościach. Oprócz wysokiej zawartości kwasu askorbinowego i karotenoidów, obecne w cytrusach polifenole są uważane za jedne z najbardziej bioaktywnych związków; niemniej jednak ich stężenie w dużym stopniu jest zależne od odmiany cytrusów, warunków uprawy oraz zmian środowiskowych [29]. W związku z korzyściami płynącymi ze spożywania owoców cytrusowych w 2017 roku rozpoczęto badanie z udziałem 32 uczestników z ZJD (NCT03225261). Przez okres 8 tygodni, każdego dnia, będą oni spożywać 500 mg ekstraktu cytrusowego. Grupa placebo otrzyma maltodekstrynę – polisacharyd, będący dodatkiem do żywności. Głównym celem tego badania jest ocena wpływu ekstraktu z cytrusów na stan zapalny jelita poprzez pomiar kalprotektyny w stolcu. Ponadto, ocenie podlegać będzie skład mikroflory kałowej oraz metaboliczna aktywność mikrobiomu. Dodatkowo, badanie krwi uwzględni ocenę ekspresji cytokin i markerów stresu oksydacyjnego. Monitorowana będzie również częstość wypróżnień i konsystencja stolca. Szczegóły badania nie są znane, natomiast zakończenie prac z udziałem pacjentów planowane jest na grudzień 2020 roku.

Aktualnie prowadzone jest również badanie kliniczne z udziałem pacjentów cierpiących na umiarkowaną formę WZJG, którzy przez 8 tygodni będą przyjmować ekstrakt z borówki czarnej bogaty w antocyjany (ACRE) (NCT04000139). Jest to liczna grupa związków polifenolowych – flawonoidów, o szeroko rozpowszechnionych właściwościach prozdrowotnych. Antocyjany charakteryzują się przede wszystkim właściwościami przeciwutleniającymi, przeciwzapalnymi, przeciwmiażdżycowymi oraz antynowotworowymi [30]. W niniejszym badaniu planowany jest udział 120 uczestników; część z nich trzy razy dziennie będzie przyjmować 1000 mg ACRE w formie kapsułki. W trakcie trwania badania oraz po jego zakończeniu (8 tygodni) endoskopowo oraz histologicznie zostanie oceniona remisja WZJG, a także częstość wypróżnień, obecność krwi w stolcu oraz poziom kalprotektyny. Dodatkowo uczestnicy badania będą samodzielnie za pomocą kwestionariusza oceniać ogólnoustrojowe objawy oraz stan emocjonalny. Aktualnie trwa

rekrutacja, zaś z końcem 2020 roku planowana jest finalizacja badań (NCT04000139).

Związkiem polifenolowym, który może polepszyć skuteczność terapii jest kurkumina. Pozyskuje się ją z kłącza ostryżu długiego (*Curcuma longa* L.) i stosuje przede wszystkim jako przyprawę, barwnik spożywczy oraz tradycyjny ziołowy lek. Kurkumina ma szerokie spektrum właściwości farmakologicznych, w tym aktywność przeciwzapalną, przeciwutleniającą oraz przeciwnowotworową. Przeprowadzono wiele badań *in vitro* oraz *in vivo* w celu oceny wpływu kurkuminy na stan zapalny. Plejotropowe działanie tego związku można częściowo przypisać hamowaniu NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-12 i IL-2 [31]. Dodatkowo niniejsze badania kliniczne wykazały korzystne działanie kurkuminy w leczeniu stanów zapalnych jelit. Suskind i wsp. w 2013 roku przeprowadzili pilotażowe badanie kliniczne w celu ustalenia tolerancyjnej dawki kurkuminy u pacjentów w przedziale wiekowym od 11 do 18 lat z NChZJ. Do badania trwającego 9 tygodni zakwalifikowano jedenastu uczestników, z czego dziewięciu je ukończyło. Początkowa dawka kurkuminy wynosiła 500 mg i była podawana w postaci tabletki dwa razy dziennie przez 3 tygodnie. Następnie dawkę zwiększono do 1 g na kolejne 3 tygodnie, po czym do 2 g. W każdym przypadku kurkumina stanowiła dodatek do terapii biologicznej skierowanej na blokowanie aktywności TNF- $\alpha$ , bądź standardowego leczenia 5-ASA. Badanie nie uwzględniało grupy placebo. W trakcie badania pozyskiwane były dane dotyczące morfologii krwi, szybkości sedymentacji, stężenia CRP, kreatyniny, amylazy i transaminazy alaninowej. Pacjenci dobrze tolerowali przyjmowaną dawkę kurkuminy, jedynie dwóch zgłosiło nasilenie gazów jelitowych. Ponadto wyniki badań laboratoryjnych uczestników mieściły się w prawidłowych zakresach. Do oceny aktywności oraz remisji NChZJ wykorzystano dwa wskaźniki: Pediatryczny Wskaźnik Aktywności ChL-C (PCDAI) lub Pediatryczny Wskaźnik Aktywności WZJG (PUCAI). Bazując na powyższych wskaźnikach odnotowano poprawę lub remisję choroby, a żaden z uczestników nie doświadczył nawrotu ani pogorszenia objawów [32]. Badanie to dowiodło, iż kurkumina może stanowić kombinację medycyny konwencjonalnej i alternatywnej w grupie dzieci i młodzieży.

W 2015 roku zespół Lang przeprowadził podobne badanie w celu oceny skuteczności kurkuminy jako dodatkowej terapii dla zoptymalizowanego leczenia 5-ASA, tym razem wśród dorosłych uczestników (18-70 lat). Grupa 50 pacjentów, zmagająca się z łagodną bądź umiarkowaną formą WZJG przez 4 tygodnie otrzymywała maksymalną (tj. skuteczną i indywidualnie dobraną dla pacjenta) dawkę 5-ASA, który był podstawą ich standardowej terapii oraz 3 tabletki, po 500 mg kurkuminy każda, 2 razy dziennie po posiłku. W przypadku tego badania, oprócz standardowych oznaczeń laboratoryjnych, które uwzględniały pomiar stężeń prób wątrobowych oraz CRP, na początku oraz po zakończeniu badania przeprowadzono sigmoidoskopię. Kurkumina

**Tabela 1.** Wykorzystanie polifenoli, ekstraktów oraz żywności bogatej w polifenole w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów cierpiących na NChZJ.

Polifenol/ preparat polifenolowy	Dawka i czas trwania badania	Jednostka chorobowa	Wnioski	Referencje/ identyfikator ClinicalTrials.gov
Polyphenon E	400 lub 800 mg/ dzień przez 8 tygodni	WZJG	Polyphenon E przynosi korzyści terapeutyczne u pacjentów opornych na 5-ASA. Jest skuteczny, bezpieczny oraz obiecujący jako alternatywna terapia dla pacjentów z łagodną lub umiarkowaną formą WZJG.	Dryden i wsp., 2013
Resweratrol	500 mg/ dzień, przez 6 tygodni	WZJG	Suplementacja resweratrolem poprawia jakość życia pacjentów z WZJG i zmniejsza aktywność choroby poprzez hamowanie markerów stanu zapalnego.	Samsami-kor i wsp., 2015
Resweratrol	500 mg/ dzień, przez 6 tygodni	WZJG	Suplementacja resweratrolem zmniejsza aktywność choroby i poprawia jakość życia pacjentów z WZJG poprzez redukcję stresu oksydacyjnego.	Samsami-kor i wsp., 2016
Sok z granatu	125 ml dwa razy dziennie przez 12 tygodni	WZJG, ChL-C	Wyniki badania są na chwilę obecną niedostępne. Planowana data zakończenia badania: styczeń 2021.	Scaiola i wsp., 2019
Oliwa z oliwek (EVOO)	2 łyżki/ dzień przez 12 tygodni	WZJG	Wyniki badania są na chwilę obecną niedostępne. Planowana data zakończenia badania: grudzień 2019.	NCT03408847
Ekstrakt z cytrusów	500 mg/ dzień przez 8 tygodni	ZJD	Wyniki badania są na chwilę obecną niedostępne. Planowana data zakończenia badania: grudzień 2020.	NCT03225261
Ekstrakt z czarnej borówki bogaty w antocyjany (ACRE)	1000 mg trzy razy dziennie przez 8 tygodni	WZJG	Wyniki badania są na chwilę obecną niedostępne. Planowana data zakończenia badania: grudzień 2020.	NCT04000139
Kurkumina	500 – 2000 mg/ dzień przez 9 tygodni	WZJG, ChL-C	Dobra tolerancja stosowanych dawek. Nie zaobserwowano niepokojących skutków ubocznych. U części pacjentów doszło do remisji NChZJ. Kurkumina może stanowić wsparcie dla standardowego leczenia.	Suskind i wsp., 2013
Kurkumina	3 tabletki po 500 mg dwa razy dziennie przez 4 tygodnie	WZJG	Dobra tolerancja i brak objawów niepożądanych u pacjentów. U części doszło do remisji WZJG. Kurkumina jest bezpiecznym i obiecującym środkiem do leczenia WZJG w połączeniu ze standardowymi formami terapii NChZJ.	Lang i wsp., 2015
Kurkumina	4 g/ dzień przez 12 miesięcy	WZJG	Wyniki badania są na chwilę obecną niedostępne. Planowana data zakończenia badania: grudzień 2020.	NCT03500653

była dobrze tolerowana przez pacjentów. Ponadto grupa badana wykazała większą poprawę kliniczną w porównaniu do grupy placebo, gdyż u 14 pacjentów (53.8%) doszło do remisji klinicznej, zaś w grupie placebo nie odnotowano poprawy. Odpowiedź kliniczna, do której oceny posłużono się SCCAI została zaobserwowana u 17 pacjentów (65.3%) przyjmujących kurkuminę, podczas gdy w grupie placebo wyłącznie u trójki uczestników. Wyniki badania endoskopowego wykazały, iż do remisji doszło u 8 z 22 pacjentów (38%) z grupy badanej, zaś w grupie placebo, u żadnego z 16 pacjentów nie odnotowano poprawy. Objawy niepożądane były rzadkie i porównywalne w obu grupach [33].

Obecnie planowane jest także badanie kliniczne (NCT03500653) oceniające wpływ suplementacji kurkuminy u pacjentów chorych na NChZJ będących w trakcie leczenia wedolizumabem, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym o działaniu immunosupresyjnym, działającym na zasadzie blokowania  $\alpha$ -4- $\beta$ -7 integryny, łagodząc dzięki temu stan zapalny jelita grubego. Do badania planowane jest zakwalifikowanie 100 dorosłych uczestników. Pacjenci oprócz standardowego leczenia wedolizumabem (300 mg) otrzymają 4 g kurkuminy dziennie przez 12 miesięcy. Poziom remisji choroby zostanie określony na podstawie oznaczeń CRP oraz kalprotektyny w kale.

Planowana data zakończenia badania to grudzień 2020 (NCT03500653).

## PODSUMOWANIE

W ostatnich latach wzrasta liczba pacjentów cierpiących na NChZJ, a tym samym zastosowanie długoterminowych, drogich i skomplikowanych terapii. Ponadto leczenie konwencjonalne niesie ze sobą wiele skutków ubocznych. Zauważono także, iż duży odsetek pacjentów wykazuje brak odpowiedzi na standardowe leki stosowane w leczeniu NChZJ. W tej sytuacji badania kliniczne nad naturalnymi związkami wydają się być uzasadnione [34]. Duży potencjał w tym przypadku mają związki polifenolowe. W literaturze w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* szeroko wykazano, iż wpływają one na liczne komórkowe kaskady molekularne, przez co hamują nie tylko stan zapalny, ale również mutagenezę, proliferację, czy też wzrost ludzkich nowotworów [12,15,16,35]. Nie zawsze jednak badania te znajdują odzwierciedlenie w badaniach z udziałem pacjentów. Powszechnym problemem jest osiągnięcie odpowiednio wysokiego poziomu polifenoli w diecie człowieka poprzez przeniesienie farmakologicznej dawki związku zastosowanego w modelu zwierzęcym. Ponadto większość z opisanych powyżej badań zawiera pewne ograniczenia. Pierwszym z nich jest mała liczba uczestników (od 11 do 32; w dwóch przy-

padkach badanie planowane jest z udziałem powyżej 100 pacjentów). Ponadto badania są krótkookresowe (trwają zwykle od 8 do 12 tygodni), jedynie badanie nad kurkumą planowane jest na okres 12 miesięcy. Niemniej jednak warto zwrócić uwagę, iż kilku autorów wykazało, że polifenole stosowane w terapii skojarzonej lub alternatywnej mogą poprawić komfort życia pacjentów z NChZJ (Tab. 1). Przyjmowanie resweratrolu, kurkuminy oraz polifenoli pochodzących z zielonej herbaty w wielu przypadkach skutkowało poprawą stanu zdrowia pacjenta, obniżeniem markerów stanu zapalnego, a nawet remisją choroby [21,32–34].

Niniejszy przegląd wskazuje na potencjalne korzyści płynące z zastosowania związków polifenolowych, ekstraktów czy żywności bogatej w polifenole w leczeniu NChZJ. Przyszłe, wysokojakościowe badania kliniczne powinny być skierowane na ustalenie odpowiednich dawek naturalnych farmaceutyków, ale również zwiększenia ich biodostępności oraz określenia wpływu polifenoli na mikrobiom jelitowy [36]. Wyzwaniem jest także pełne scharakteryzowanie składów chemicznych testowanych preparatów pochodzenia roślinnego.

## PIŚMIENNICTWO

- Zhang YZ, Li YY (2014) Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol* 20(1): 91–99
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG (2017) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 390(10114): 2769–2778
- Fakhoury M, Negrulj R, Moonarian A, Al-Salami H (2014) Inflammatory bowel disease: clinical aspects. *J Inflamm Res* 7: 113–120
- Pithadia AB, Jain S (2011) Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 63(3): 629–642
- Click B, Regueiro MA (2019) Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis* 25(5): 831–842
- Lee HS, Park SK, Park D II (2018) Novel treatments for inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med* 33(1): 20–27
- Siegel CA (2011) Review article: Explaining risks of inflammatory bowel disease therapy to patients. *Aliment Pharmacol Ther* 33: 23–32
- Irving PM, Shanahan F, Rampton DS (2008) Drug interactions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 103(1): 207–219
- Zhou Q, Bennett LL, Zhou S (2016) Multifaceted ability of naturally occurring polyphenols against metastatic cancer. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 43(4): 394–409
- Paszkwicz M, Budzyska A, Rozalska B, Sadowska B (2012) The immunomodulatory role of plant polyphenols. *Postepy Hig Med Dosw* 66: 637–646
- Diniz C, Suliburska J, Ferreira IMPLVO (2017) New insights into the antiangiogenic and proangiogenic properties of dietary polyphenols. *Mol Nutr Food Res* 61(6): 1–17
- Chojnacka K, Lewandowska U (2020) The Antiangiogenic Activity of Polyphenol-Rich Extracts and Its Implication on Cancer Chemoprevention. *Food Rev Int* 36(1): 77–103
- Kawabata K, Sugiyama Y, Sakano T, Ohigashi H (2013) Flavonols enhanced production of anti-inflammatory substance(s) by bifidobacterium adolescentis: Prebiotic actions of galangin, quercetin, and fisetin. *BioFactors* 39(4): 422–429
- Ozidal T, Sela DA, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E (2016) The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. *Nutrients* 8(2): 78
- Caban M, Owczarek K, Chojnacka K, Lewandowska U (2019) Overview of polyphenols and polyphenol-rich extracts as modulators of IGF-1, IGF-1R, and IGFBP expression in cancer diseases. *J Funct Foods* 52: 389–407
- Chojnacka K, Lewandowska U (2018) Chemopreventive effects of polyphenol-rich extracts against cancer invasiveness and metastasis by inhibition of type IV collagenases expression and activity. *J Funct Foods* 46: 295–311
- Joseph S V., Edirisinghe I, Burton-Freeman BM (2016) Fruit Polyphenols: A Review of Anti-inflammatory Effects in Humans. *Crit Rev Food Sci Nutr* 56(3): 419–444
- González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, Tuñó MJ (2010) Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *Br J Nutr* 104 Suppl 3: 15–27
- Owczarek K, Fichna J, Lewandowska U (2017) Aktywność przeciwzapalna związków polifenolowych Anti-inflammatory activity of polyphenolic compounds. *Post Fitoter* 18(1): 17–23
- Owczarek K, Lewandowska U (2017) The Impact of Dietary Polyphenols on COX-2 Expression in Colorectal Cancer. *Nutr Cancer* 69(8): 1105–1118
- Dryden GW, Lam A, Beatty K, Qazzaz HH, McClain CJ (2013) A pilot study to evaluate the safety and efficacy of an oral dose of (-)-Epigallocatechin-3-gallate-rich polyphenon E in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 19(9): 1904–1912
- Cui X, Jin Y, Hofseth AB, Pena E, Habiger J, Chumanevich A, Poudyal D, Nagarkatti M, Nagarkatti PS, Singh UP, Hofseth LJ (2010) Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. *Cancer Prev Res* 3(4): 549–559
- Nunes S, Danesi F, Del Rio D, Silva P (2018) Resveratrol and inflammatory bowel disease: The evidence so far. *Nutr Res Rev* 31(1): 85–97
- Samsami-kor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A (2015) Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Arch Med Res* 46(4): 280–285
- Samsamikor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A (2016) Resveratrol Supplementation and Oxidative/Anti-Oxidative Status in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Arch Med Res* 47(4): 304–309
- Scaioli E, Belluzzi A, Ricciardiello L, Del Rio D, Rotondo E, Mena P, Derlindati E, Danesi F (2019) Pomegranate juice to reduce fecal calprotectin levels in inflammatory bowel disease patients with a high risk of clinical relapse: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 20(1): 1–9
- Rigacci S, Stefani M (2016) Nutraceutical properties of olive oil polyphenols. An itinerary from cultured cells through animal models to humans. *J Mol Sci* 17(6): 84–97
- Takashima T, Sakata Y, Iwakiri R, Shiraishi R, Oda Y, Inoue N, Nakayama A, Toda S, Fujimoto K (2014) Feeding with olive oil attenuates inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in rat. *J Nutr Biochem* 25(2): 186–192
- Muscattello MRA, Zoccali RA, Bruno A (2018) Citrus Fruit Polyphenols and Flavonoids: Applications to Psychiatric Disorders [Internet]. 2nd ed. Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease. Elsevier Inc., str. 119–131
- Lin BW, Gong CC, Song HF, Cui YY (2017) Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer. *Br J Pharmacol* 174(11): 1226–1243
- Ramsewak RS, DeWitt DL, Nair MG (2000) Cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumins I-III from *Curcuma longa*. *Phytomedicine* 7(4): 303–308
- Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, Cohen M, Christie D, Weber W (2013) Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: A forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56(3): 277–279
- Lang A, Salomon N, Wu JC, Kopylov U, Lahat A, Har-Noy O, Ching JY, Cheong PK, Avidan B, Gamus D, Kaimakliotis I, Eliakim R, Ng SC, Ben-Horin S (2015) Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis



- in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol. Clin Gastroenterol Hepatol* 13(8): 1444–1449
34. Samsami-kor M, Daryani NE, Asl PR, Hekmatdoost A (2015) Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol in Patients with Ulcerative Colitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study. *Arch Med Res* 46(4): 280–285
35. Majewska M, Lewandowska U (2018) The chemopreventive and anti-cancer potential against colorectal cancer of polyphenol-rich fruit extracts. *Food Rev Int* 34(4): 390–409
36. Lewandowska U, Szewczyk K, Hrabec E, Janecka A, Gorlach S (2013) Overview of metabolism and bioavailability enhancement of polyphenols. *J Agric Food Chem* 61(50): 12183–12199

## Polyphenols in the treatment of inflammatory bowel diseases

mgr Katarzyna Chojnacka , mgr Justyna Laskowska

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Medical University of Lodz, Łódź, Poland

✉ corresponding author: katarzyna.chojnacka1@stud.umed.lodz.pl

**Keywords:** Inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, polyphenols, clinical trials

### SUMMARY

Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are chronic diseases. The exact etiology of IBD is not well elucidated, however it is defined as a multifactorial disease. In addition, IBD carries the risk of serious complications and increases the risk of colorectal cancer. Also, in recent years, an increased rate of IBD cases has been noted. So far, there is no effective and well-defined therapy for IBD, and currently available drugs mainly provide symptomatic treatment. Unfortunately, conventional treatment does not always bring the expected benefits, moreover, it is often associated with unpleasant side effects. Currently, some research have been focused on unconventional forms of IBD treatment, testing therapies based on natural products. Individual polyphenols, as well as polyphenol-rich preparations and extracts are also valuable in IBD treatment through antioxidant, anti-inflammatory and bactericidal activity. Moreover, described here results of clinical trials suggest that polyphenols can alleviate symptoms and prevent recurrence of IBD.