

Нова терапевтична стратегия за лечение на затлъстяване и асоциирани нарушения с приложение на Libramed – уникална комбинация от растителни фибри

Доц. д-р Даниела Попова

Клиника по метаболитно-ендокринни заболявания и диететика,
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Медицински университет, София

Резюме

Добре известна е положителната роля на хранителните влакнини. Значението на гликемичния индекс за превенция и лечение на затлъстяване, метаболитни нарушения и инсулинова резистентност е сигурно доказано, но приложението на тези резултати в практиката е трудно достижимо. Италианската фирма Aboca разработва ново медицинско изделие Libramed под форма на таблетки, включващи специален патентован комплекс от натурални растителни фибри. Уникалният микс от несмилаеми полизахаридни макромолекули, наречен Policaptil gel retard, е изследван задълбочено в редица студии in vitro и in vivo. Доказани са значими физико-химически характеристики – висок свързващ водата капацитет, изразен вискозитет, увеличаващ фекалната маса ефект и повишена адсорбция на жлъчни киселини, които са по-изразени в комбинацията в сравнение с отделните ѝ компоненти. Policaptil показва благоприятни метаболитни ефекти – сигнификантно намаляване на постпрандиалната гликемия, серумните липиди, абдоминалните мазнини, инсулиновата резистентност и наднорменото тегло както в експериментални проучвания при плъхове, така и в клинично проучване при обезни пациенти. Той оказва добре балансиран ефект върху абсорбцията на въглехидрати, липиди, холестерол и жлъчни киселини, без да въздейства на ензими или рецептори. Представлява безопасен и добре поносим продукт, без нежелани странични действия, който може да оказва значителна благоприятна роля при телесна редукция, поддържане на добър метаболитен баланс, коректна инсулинова чувствителност и нормални нива на кръвната захар и серумните липиди. Подобрява контрола на постпрандиалната гликемия чрез намаляване на количеството на усвоените въглехидрати и чрез забавяне на актуалната им утилизация. Тези въздействия водят до редуциране на вътреклетъчното навлизане на глюкозата в адипоцитите и намаляване на интраклетъчното акумулиране на липиди. Libramed предоставя нов терапевтичен подход при затлъстяване и метаболитни нарушения при деца и възрастни.

Ключови гуми: несмилаеми полизахариди, затлъстяване, инсулинова резистентност, постпрандиална гликемия, Libramed, Policaptil gel retard

New Therapeutical Strategy In The Treatment Of Obesity And Related Diseases With Libramed – Unical Plant Fiber Combination

Assoc. Prof. Daniela Popova, MD, PhD
Clinic of Metabolic-Endocrine Diseases and Dietetics,
University Hospital "Queen Giovanna-ISUL", Medical University of Sofia

Abstract

The positive role of fiber in human nutrition is very well known. The importance of glycemic index in prevention and treatment of obesity and insulin resistance is proved but is not entire applicable. The Italian company Aboca invents new medical device Libramed in tablets including special natural plant fiber combination. The effects of this undigested polysaccharides macromolecules mix, called Policaptil gel retard have been investigated in vitro and in vivo. There were proved high water binding capacity, bulk and gel forming effects, high bile acids absorption and fecal lipid excretion and important metabolic improvements – significant decreasing of postprandial glycemia, serum lipids, abdominal fat, insulin resistance, overweight in rats and also in obese patients. Policaptil without of action on specific enzymes or receptors shows a good balanced effect on carbohydrates, lipid, cholesterol and bile acids absorption. It is a safe and suitable product with adjuvant but important role in body weight reduction, maintenance of good metabolic balance, correct insulin sensitivity and normal blood sugar and serum lipids. Policaptil improves the control of postprandial glycemia lowering the amount of absorbed carbohydrates and slowing its actual utilization. Bots actions lead to glucose intake reduction in adipocytes and decreasing of intracellular lipid accumulation. Libramed is new therapeutic approach in the treatment of obesity and related disorders in obese children and adults.

Key words: undigested carbohydrates, plant fiber, obesity, insulin resistance, postprandial glycemia, Libramed, Policaptil gel retard

Ежедневният режим на хранене и качеството на приеманите храни водят до конкретно разпределение на хранителните вещества и молекули и промени в метаболитния и хормоналния профил на организма, телесното тегло и натрупването на мастна тъкан. Храненето не е само прием на калории. Голяма част от генонощето ни преминава в постпрандиално състояние след закуска, обяд, вечеря и междинни хранителни приеми. Постпрандиалните метаболитни послания, изразени с кръвните нива на глюкозата, инсулина и липидите след нахранване, оформят постпрандиалния гликемичен и инсулинов пик два часа след нахранване и липемичен пик, който настъпва след четири до шест часа от началото на хранителния прием. Те предизвикват специфични ефекти върху всички клетки и особено върху тези на черния дроб, мастната тъкан, мускулите, мозъка и кожата.

Именно постпрандиалната фаза е най-деликатният и най-важният момент при натрупване на наднормено тегло и развитие на метаболитни нарушения. Повишените постпрандиални нива на глюкоза стимулират прекомерното отделяне на инсулин, хиперинсулинемията води до down регулация на инсулиновите рецептори, намалена инсулинова чувствителност и повишаване на гликемията дори и на гладно. Когато инсулиновата резистентност е вече факт, се развива още по-голяма сензитивност към

рисквите въздействия на съвременното нездравословно хранене, състоящо се от силно преработени концентрирани и много апетитни храни, които обаче силно натоварват гликемичния и липемичния пик, поставяйки началото на един порочен кръг – повишена гликемия, повишен инсулин, намалена чувствителност към инсулина, активиране на метаболитните пътища за преработка и съхранение на енергия, увеличение на мастната тъкан. В последните години се натрупаха редица научни доказателства за установяване на ефективни и надеждни, а същевременно и на приложими мерки за прекъсване на този порочен патогенетичен кръг⁵.

В съвременната наука е доказано, че приложението на храни с нисък гликемичен индекс при пациенти със затлъстяване и инсулинова резистентност води до по-нисък гликемичен и инсулинов отговор и по-ниско постпрандиално натрупване на липопротеини. На практика обаче тези резултати са труднодостижими поради множеството фактори, влияещи на гликемичния индекс и гликемичното натоварване – вариращи физико-химически характеристики на хранителната скорбяла, съдържание на липиди и протеини в храната, начини на обработка на храната чрез промишлена преработка и методи на готвене^{1, 2}.

Напоследък фокусът се насочи към изключително ефективната роля на несмилаемите полизахаридни възлехидрати – хранителни влакнини, които могат



да образуват вискозни разтвори, да намаляват в голяма степен темпа на усвояване на глюкозата и да забавят постпрандиалната гликемия (табл. 1). Веднъж погълнати, неразградимите въглехидрати попиват вода и образуват подобна на гел вискозна матрица, при което съдържанието на тънките черва се съгъстява, ограничава се по-нататъшна дифузия на хранителните вещества и се намалява контактът на храната с храносмилателните ензими. Увеличеният вискозитет на чревното съдържимо променя и съпротивлението спрямо контрактилните движения на стомашно-чревния тракт и намалява преноса на глюкоза към абсорбционната чревна повърхност. Полизахаридите увеличават т.нар. неразмесен течен слой (unstirred layer), намиращ се около луменния край на чревните въси в непосредствена близост до чревния епител, и увеличават бариерата за усвояване на хранителните вещества в тънките черва. Те се превръщат в зона за бавно и постепенно освобождаване на глюкоза в порталното кръвообращение. Освен това те свързват жлъчните киселини, с което възпрепятстват техния емулгиращ липидите ефект и намаляват усвояването на липиди. Увеличената фекална екскреция на липиди и жлъчни киселини стимулира нов синтез на жлъчни киселини от холестерол в черния гроб и чувствително намалява серумните нива на холестерола и LDL-липопротеините⁶.

В групата на несмилаемите полизахариди се включват вещества с различна химична структура и реологични свойства – целулоза, хемицелулоза, пектини, клейове. Целулозата е изградена от вериги глюкозни остатъци, свързани с гликозидна връзка с нисък вискозитет, може да се разгражда само от преживните животни и в човешкото хранене играе основна роля на структурна хранителна влакнина. Хемицелулозите са хетерогенна група от полизахариди с различни захари и глюкуронова киселина и също изграждат клетъчните стени на растенията, от тях функционално по-активни са галактомананите и глюкомананите поради по-добри адсорбционни

и набъбващи свойства. Пектините представляват вериги от полигалактууронова киселина, заедно с целулозата изграждат клетъчната стена на сухоземните растения. Те образуват желатинообразни колоиди, намиращи се в изобилие в клетъчната стена на плодовете, и се отличават с висока адсорбционна способност. Клейовете са водоразтворими колоидни разтвори, които са нормални продукти на обмяната на веществата в растителната клетка за натрупване на вода или за защита на жизнените функции. По химическата си същност те са пектини или хемицелулоза⁷.

Задълбочени научни проучвания на химическите, структурните и функционалните характеристики на полизахаридните комплекси с цел постигане на най-ефективна и благоприятна модулация на постпрандиалните метаболитни промени са довели до селекция на смес от специфични класове полизахариди с различен химичен състав и структура и с различни възможности за свързване и задържане на вода, създаване на вискозитет, образуване на гел и триизмерни мрежи. Този 100% натурален фитоконкомплекс от полизахаридни макромолекули в патентована комбинация, наречен **Policartil Gel Retard**, съставлява функционалното ядро на новото медицинско изделие под формата на таблетки **Libramed** на италианската фармацевтична компания Авоса. Експерименталните данни потвърждават като главен механизъм на действие контрола върху постпрандиалната гликемия. Тестването на индекса за набъбване доказва превъзходство на комбинацията и синергично действие на включените компоненти в Policartil в сравнение с набъбващите свойства на отделните компоненти. Аналогичен резултат е получен и при измерване на способността за задържане на вода. Policartil проявява способност *in vitro* да поема много повече вода, отколкото е капацитетът на отделните му компоненти. Мрежата, която се образува между структурите на целулозата, пектините на опунцията, хемицелулозата на глюкоманана и клейовете, увеличава повърхността и местата на

Характерни физико-химични свойства	Ефект
Вискозитет – способност за съгъстяване при смесване с течности	Възпрепятства разграждането и усвояването на мазнините и въглехидратите Забавя изпразването на стомаха
Адсорбция и задържане на вода във вътрешността на матрицата (Water binding capacity, WBC)	Увеличава водната маса на чревното съдържимо
Образуване на инертна баластна маса	Увеличава твърдата маса на чревното съдържимо
Адсорбция на жлъчни киселини	Увеличава фекалната екскреция на жлъчните киселини и с това стимулира преобразуването на холестерола в черния гроб, като значимо намалява нивата на холестерола и LDL в кръвта

Табл. 1. Характеристика на несмилаемите полизахариди, модулиращи постпрандиалния гликемичен и липиден отговор



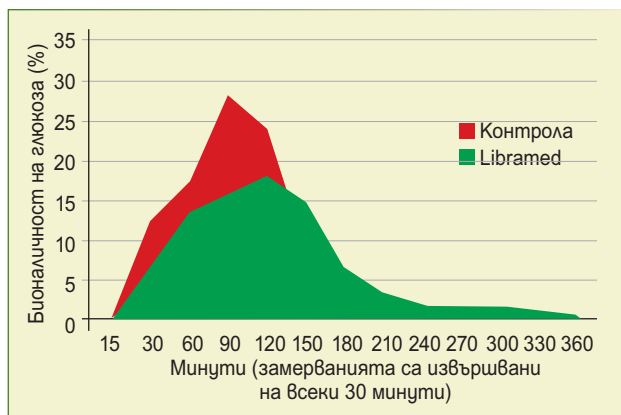
свързване на водата във всеки компонент, с което се демонстрира синергичен ефект и при тази физикохимична характеристика на продукта¹¹.

Резултатите от експериментално изследване при плъхове показват статистически значимо увеличение на вискозитета на чревното съдържимо след орален прием на Polisartil, както и на глюкоманан, в сравнение с контролната група. Интересни са данните от изследването на ефекта върху чревния транзит. Третирането с Polisartil показва значително и статистически значимо увеличение на чревния транзит спрямо контролните групи, приемащи бял живовляк и устойчив малтодекстрин. Тези резултати потвърждават, че свойството на несмилаемите полизахариди да увеличават вискозитета и да образуват хидрофилен гел е в основата на ускоряването на чревния транзит и че водоразтворимите полизахариди, които са неувеличаващи вискозитета и негеолообразуващи, не оказват влияние върху времетраенето на чревния транзит³.

В друг експеримент Polisartil, включен както към стандартна, така и към хиперлипидна диета при плъхове, води до статистически значимо нарастване както на броя, така и на теглото на изпражненията, докато контролните животни, третирани с орлистат и хитозан, увеличават теглото на изпражненията си само при хиперлипидната диета. Това доказва, че Polisartil значимо увеличава масата на фекалиите, задържа вода и хранителни вещества (липиди и въглехидрати) във вътрешността на чревния лумен и допринася за отделянето им чрез механизмите на увеличен вискозитет и водосвързващ капацитет. Обхватът на действие на орлистат и хитозан се свежда само до инхибиране на усвояването на липидите (ензимно или адсорбционно), които се екскретират с изпражненията, увеличавайки тяхното тегло и брой.

Всички тези данни доказват съществено взаимодействие между различните компоненти, позволяващо да се постигне ефект с количеството комбинирани несмилаеми полизахариди в таблетна форма.

Важни и особено съществени са резултатите на проучванията относно ефектите на Polisartil върху усвояването на въглехидратите. Ефектът на Polisartil и неговите компоненти върху бионаличността на въглехидрати е измерен чрез система *in vitro* с апарат T₁у-TIM (лаборатории на компания TNO-Pharmaservice, Нидерландия), който възпроизвежда стомашно-чревната система (стомах, тънки черва) и имитира, доколкото е възможно, човешките механизми за физиологично усвояване и съответната кинетична без биологична обратна връзка. Изследваният продукт се прибавя към стандартна хранителна матрица, ястие тип McDonald's, както е



Фиг. 1. Крива на усвояване на съдържащите се в комплексната храна въглехидрати при отсъствие и при наличие на Polisartil

препоръчано от FDA: препечени филии хляб с масло, варени яйца, прясно мляко със средно съдържание на мазнини, варени картофи и един резен бекон. Тази храна се хомогенизира и се смесва с вода, сол и изкуствена слонка, преди да бъде въведена в T₁у-TIM. Извършени са количествени измервания на усвояваната глюкоза на всеки 30 минути, за да се имитира кривата на глюкозата *in vivo*⁸. Резултатите показват, че Polisartil (фиг. 1):

- намалява интензитета на гликемичния пик, намалявайки височината на пика на усвояването на глюкозата
- измества с 30 минути пика при усвояването на глюкоза (забавящ ефект)
- намалява общата бионаличност на глюкоза, т.е. общото количество на усвоената глюкоза (зона под кривата) до 30%.

При сравнение с отделните макромолекулни полизахаридни комплекси (клејове, глюкоманани, опунция), влизащи в състава на Polisartil, намаляването на бионаличността на глюкоза при приложение на Polisartil е най-висок – 28%, спрямо 10 до 17% при отделните компоненти.

Влиянието на Polisartil върху въглехидратния метаболизъм е проучено експериментално в условията на животински модел, при който са изследвани нивата на кръвната захар при високовъглехидратна диета и прием на три различни дози Polisartil за период от четири седмици в сравнение с прием на глибенкламид. Най-високата доза, съответна на препоръчаната лечебна доза за пациенти, намалява гликемията в сравнение с контролите още през първата седмица, докато при по-ниски дози се регистрира понижаване на гликемията от третата седмица. Освен това в този експеримент се доказва, че при приложение на Polisartil се намалява значимо увеличената абдоминална мастна тъкан и нивото на серумните триглицериди в сравнение с контролите. Обратно, третираните с глибенкламид, въпреки хи-

погликемизиращия му ефект, не показват промяна в тези параметри. Явно, че забавеното усвояване на глюкозата води до съществени метаболитни ефекти, свързани с намаляване на абдоминалните мазнини, серумните липиди, инсулиновата резистентност и заедно с това – на риска от диабет и сърдечно-съдови заболявания⁹.

Polisartil повлиява и липидния метаболизъм като намалява усвояването на липофилни хранителни съставки в червата. Този ефект е доказан също в експерименталните проучвания при животни и е оценен чрез измерване на фекалната екскреция на липиди, жлъчни киселини и холестерол и серумните нива на холестерол, LDL, HDL и триглицериди в животинските модели. Polisartil демонстрира особен афинитет към жлъчните киселини, базиран на сходния амфотерен характер на макромолекулните комплекси, участващи в състава на Polisartil и на жлъчните киселини. След 4-седмичен прием на хиперлипидна диета приложението на Polisartil при опитните животни води до нормализиране на експериментално индуцираната дислипидемия. Подобряват се нивата на общия и LDL-холестерола, триглицеридите, атерогенния индекс, показателите на чернодробна функция (серумни трансаминази) и се инхибират хистологичните изменения в черния дроб, сочещи чернодробна стеатоза. В края на 4-тата седмица значително са намалени нивата на общия и LDL-холестерола и триглицеридите, като LDL-холестеролът и триглицеридите достигат стойностите на контролната група¹⁰.

Заклученията на предклиничните проучвания доказват, че миксът от полизахаридни макромолекули на Polisartil Gel Retard:

- намалява скоростта и степента на усвояване на въглехидратите
- увеличава вискозитетата на чревното съдържимо
- увеличава скоростта на чревния транзит
- намалява усвояването на липидите
- намалява усвояването на холестерола
- спомага за намаляване на телесната маса
- спомага за намаляване на абдоминалната мастна тъкан.

Polisartil въздейства на реологичните свойства на чревното съдържимо и на самите хранителни вещества, а не на специфични ензими или рецептори, с което оказва балансиран ефект върху усвояването на въглехидрати, липиди, жлъчни киселини и холестерол. Това прави този продукт неагресивен и безопасен при приложение, подходящ като допълнително средство както за намаляване на теглото, така и за поддържане на добър метаболитен баланс, който се изразява в коректна инсулинова чувствителност и нормални кръвни нива на глюкоза и липиди.

„Улавянето“ на въглехидратите се оказва особено активно и подобрява контрола на постпрандиалните нива на кръвната захар, понижавайки, от една страна, количеството на усвоените въглехидрати, а от друга – забавяйки скоростта на самото усвояване. Съчетанието на тези два ефекта води до понижено навлизане на глюкозата в адипоцитите и намалено натрупване на липиди във вътрешността им. Свързването на несмилаемите полизахариди с водата води до увеличение на обема на приетите хранителни влакнини и до изпълване на стомаха, предизвикващо усещане за ситост.

В отворено клинично проучване „Поносимост, действие и безопасност на медицинско изделие за перорален прием (ABO/DIMA), използвано за контрол на телесното тегло при лица с наднормено тегло“ е приложен Libramed в доза 6 таблетки дневно в продължение на 60 дни в съчетание с подходящи препоръки за диетично хранене и поведение. Обезните пациенти са проследявани преди, след 30-тия и след 60-ия ден и мониторираны по отношение на телесно тегло, ИТМ и обиколка на талията, клинични и лабораторни параметри, стомашно-чревна и психологическа поносимост. Оценката на извадка от 30 пациенти (средна възраст 43 години, средна телесна маса 83.76 kg) показва, че след 30-тия ден теглото намалява средно с 1.3 kg и максимално с 5 kg, а след 2 месеца – средно с 1.8 kg и максимално с 10 kg, обиколката на талията спада средно с 2.9 cm в края на първия месец и с 4.5 cm в края на втория месец от приема на Libramed. Статистически значимо се подобрява общото физическо състояние, социалната дейност и емоционалното състояние. Няма съществена промяна в стомашната симптоматика с единствено изключение, засягащо съществено подобряването на постпрандиалната сънливост и намаляването на подуването на корема. Липсват клинично значими нежелани странични ефекти. При 90.5% от пациентите е изказана положителна обща оценка за приемливост на продукта. За оценка на безопасността на Libramed е проведено допълнително клинично проучване при група от 21 здрави доброволци за период от 30 дни с проследяване на стомашна и чревна симптоматика, показатели на кръв и урина. Резултатите са доказали добра поносимост и отлична приемливост от страна на участниците при липса на нежелани реакции¹¹.

Лечението на затлъстяването се изгражда с индивидуална оценка на степента на затлъстяването, обиколката на талията, общия здравен статус и метаболитните нарушения. Добре известно е, че затлъстяването повишава значимо общия и сърдечно-съдовия риск, риска от диабет и много често се асоциира с метаболитен синдром, както и с множество други заболявания⁴. Терапевтичната стратегия включва не само намаляване



на теглото и последващо поддържане на постигнатата телесна редуция, но и редица мерки за контрол на рисковите фактори – понижаване на кръвната захар, инсулиновата резистентност, подобряване на дислипидемията, нормализиране на артериалното налягане. Понижаването на теглото при затлъстяване с 10 kg може да доведе до намаляване на гликемията с 50%, намаляване на нивото на LDL-холестерола с 15% и повишаване с 8% на HDL-холестерола. Несъмнени са доказаните ползи от приложението на несмилаемите полизахариди, които образуват гел с мрежовидна структура и предоставят възможност за контролиране на обменните процеси в постпрандиалната фаза и намаляване на образуването и натрупването на нова мастна тъкан. Въздействието на Libramed, насочено към червата, началната точка на нашия метаболизъм, може да предотврати натрупването на мазнини, да подобри възлехидратния и липидния дисметаболизъм и да възпрепятства последващото състояние на инсулинова резистентност. Това предоставя нов терапевтичен подход в лечението и превенцията на затлъстяването и асоциираните нарушения.

Книзопис

1. Brand-Miller J, McMillan-Price J, Steinbeck K, Caterson I. Dietary glyceic index: health implications. – *J Am Coll Nutr.* 2009 aug, 28;suppl:446-449.
2. Brand-Miller J, Holt S, Pawlak D, McMillan J. Glyceic index and obesity. – *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):281-5.
3. Gallaher C, Munion J, Hesslink Jr. et al. Cholesterol reduction by glucosamin and chitosan is mediated by changes in cholesterol absorption and bile acid and fat excretion in rats. – *J Nutr.* 2000;130(11):2753-9.
4. Haffner S. Abdominal adiposity and cardiometabolic risk: do we have all the answers? – *Am J Med.* 2007;120(9 suppl):10-6.
5. Harbis A, Perdreau S, Vincent-Baudry S et al. Glyceic and insulinemic meal responses modulate postprandial hepatic and intestinal lipoprotein accumulation in obese, insulin-resistant subjects. – *Am J Clin Nutr.* 2004;80(4):596-902.
6. Jenkins D. et al. Dietary fibre, lent carbohydrates and the insulin-resistant diseases. – *British J Nutr.* 2000;83(1):157-163.
7. McCleary BL, Prosky. *Advanced Dietary Fibre Technology.* Ed. Blackwell Science, 2001, 32-170.
8. Report interno "Efficacy of Plant Fiber products on the bioaccessibility of fat, cholesterol and glucose during transit through a dynamic gastrointestinal model of the stomach and small intestine (TIM-1 Lipid, Tiny-TIM)", June 2008 TNO.
9. Report interno 16-01-2008 "Studio in vivo inteso a valutare l'effetto antiperlipidico di preparazioni contenenti estratti vegetali" Prof. M. Perfumi, Università degli Studi di Camerino-Dip. Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica, Sez. Farmacognosia.
10. Report interno 10-07-2008 "Progetto di uno studio in vivo inteso a valutare gli effetti antiperlipidico ed epatoprotettivo di preparazioni contenenti estratti vegetali".
11. Rossi PL, Maidecchi A, Pescari M, Murgia V. New therapeutic approaches in the treatment of overweight and obesity—from the glyceic index to the inflammation of the adipose tissue. Petrucci-Citta di Castello, Aboca Edizioni, Aboca S.p.A. Società Agricola, 2012, 112 p.

