

Zastosowanie laktoferryiny w profilaktyce i leczeniu zaburzeń metabolicznych

The use of lactoferrin in the prevention and treatment of metabolic disorders

Anna Rakuś-Kwiatosz, Elżbieta Pac-Kożuchowska

Klinika Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Anna Rakuś-Kwiatosz, Klinika Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 2 20-093 Lublin, e-mail: akwiatosz@interia.pl

Słowa kluczowe: laktoferryina, zespół metaboliczny, otyłość, dzieci
Key words: lactoferrin, metabolic syndrome, obesity, children

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Zespół metaboliczny jest coraz częściej rozpoznawany w populacji dzieci i młodzieży, co wiąże się ze wzrastającą epidemią otyłości. Dlatego też trwają badania nad działaniem naturalnie występujących substancji, które mogłyby mieć wspomagający efekt w walce z nadmiarem tkanki tłuszczowej. Jedną z nich jest laktoferryina (LF) – glikoproteina wiążąca żelazo, produkowana przez komórki gruczołowe nabłonka oraz przez granulocyty obojętnochłonne. Obecna jest we wszystkich wydzielinach, a w największym stężeniu występuje w mleku ssaków. Jej receptory zlokalizowane są na różnorodnych komórkach, w tym monocytach, limfocytach, adipocytach, hepatocytach i komórkach śródbłonka. Dotychczas poznano jej wielokierunkowe działanie: przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, immunomodulujące, przeciwutleniające i przeciwnowotworowe, natomiast mniej znany jest wpływ tego białka na gospodarkę lipidową i węglowodanową. Niniejsza praca prezentuje przegląd badań i obserwacji klinicznych z udziałem ludzi nad możliwymi efektami działania tego białka w perspektywie korzystnego wpływu na zaburzenia będące elementami zespołu metabolicznego, z odwołaniem do wybranych mechanizmów działania LF, opisanych dzięki doświadczeniom *in vitro* bądź na zwierzętach. Ze względu na złożony i korzystny wpływ omawianego białka na parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej stale trwają prace nad jego praktycznym zastosowaniem. Endokrynol. Ped. 13/2014;2(47):77-84.

Nowadays, the metabolic syndrome is more frequently diagnosed among children and adolescents due to the growing epidemic of obesity. Therefore, studies are being conducted on the effects of substances of natural origin that could have a supporting effect as for the reduction of the adipose tissue. One of them is lactoferrin (LF) – an iron binding glycoprotein, produced by glandular epithelial cells and neutrophils. It is present in all secretions, but the highest concentration of LF can be found in mammals' milk. LF receptors are localized on variety of cells such as monocytes, lymphocytes, adipocytes, hepatocytes and endothelial cells. So far its multidirectional actions such as: anti-inflammatory, antibacterial, antiviral, immunomodulatory, antioxidant and anticancer have been widely known, but not much has been noted concerning the influence of the protein on lipid and carbohydrate homeostasis. The paper presents an overview of the research and clinical observations, with people's participation, on the possible effects of LF in the

view of beneficial influence on the disorders which are the elements of metabolic syndrome, with reference to selected actions of LF described in animal investigations or *in vitro* tests. Due to the complex and beneficial effects on lipid and carbohydrate homeostasis parameters, studies on its practical use are still in progress. *Pediatr. Endocrinol.* 13/2014;2(47):77-84.

Wstęp

Zespół metaboliczny to wspólna nazwa zaburzeń, które zwiększają ryzyko rozwoju przede wszystkim chorób układu sercowo-naczyniowego oraz innych chorób przewlekłych. International Diabetes Federation (IDF) określa go jako współwystępowanie otyłości brzusznej (definiowanej poprzez pomiar obwodu talii w odniesieniu do wartości właściwych dla poszczególnych grup etnicznych) oraz przynajmniej dwóch z następujących czynników: zwiększonego stężenia triglicerydów, zmniejszonego stężenia cholesterolu HDL w surowicy, podwyższonego skurczowego ciśnienia tętniczego, zwiększonego stężenia glukozy w osoczu na czczo albo cukrzycy lub leczenie powyższych zaburzeń [1]. W ostatnich dekadach wzrasta liczba osób dotkniętych tym problemem, a podstawową przyczyną jest coraz częstsze występowanie otyłości. Szacuje się, że u jednej czwartej dorosłych na całym świecie rozpoznaje się obecnie zespół metaboliczny. U osób tych trzykrotnie wzrasta ryzyko wystąpienia udaru czy zawału serca, a dwukrotnie ryzyko śmierci z tych powodów w porównaniu do osób bez zespołu. Ponadto obecność zespołu metabolicznego aż pięciokrotnie zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [1]. IDF zwraca uwagę na alarmujący fakt coraz częstszego występowania tych zagrożeń w populacji dzieci i młodzieży, co wiąże się z wzrastającą epidemią otyłości. Z tego też powodu w 2007 r. sformułowano uniwersalne kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego dla poszczególnych grup wiekowych, które umożliwiają wczesne rozpoznanie i podjęcie odpowiednich działań, zanim u dziecka rozwinie się powikłanie w postaci cukrzycy lub choroby układu sercowo-naczyniowego. Wartość definicji zespołu metabolicznego polega również na zwróceniu uwagi na konieczność poszukiwania poszczególnych jego komponentów u każdego otyłego dziecka. Ustalono, że u dzieci poniżej 10 roku życia nie należy rozpoznawać zespołu metabolicznego, jednak dzieciom z otyłością trzeba zalecić zmniejszenia masy ciała i diagnozować, opierając się na wywiadzie rodzinnym. U dzieci między 10 a 16 rokiem życia jako punkt odcięcia przyjęto 90 centyl obwodu pasa oraz określone wartości innych

parametrów, natomiast dla młodzieży po 16 roku życia stosuje się kryteria przyjęte dla dorosłych [2]. Epidemia otyłości w coraz większym stopniu dotyka również Polskę. Według danych z wielośrodkowego projektu OLAF obejmującego 17573 dzieci w wieku od 6 do 19 lat nadwagę lub otyłość stwierdzono u odpowiednio 18,7 % chłopców i 14,1 % dziewcząt [3].

Nadmierna akumulacja tłuszczu trzewnego zakłóca produkcję adiponektyny, zwiększając wydzielanie m.in. inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 czy czynnika martwicy guza nasilających insulinooporność, a co za tym idzie – podwyższenie stężenia glukozy, ciśnienia krwi i dyslipidemię. W zapobieganiu rozwojowi zespołu metabolicznego ważne jest zachowanie równowagi pomiędzy podażą a wydatkowaniem energii. Jednak spełnienie tego zalecenia zwykle wymaga od pacjentów zmiany stylu życia, co napotyka na szereg trudności. Dlatego też trwają badania nad działaniem naturalnie występujących substancji, które mogłyby mieć w tym zakresie wspomagający efekt.

Jednym z takich związków jest laktoferyna (LF) – glikoproteina wiążąca żelazo, będąca częścią układu immunologicznego, biorąca udział w odpowiedzi niespecyficznego ustroju. Produkowana jest przez różnego rodzaju komórki gruczołowe nabłonka oraz przez granulocyty obojętnochłonne i uwalniana podczas ich degranulacji [4]. Obecna jest we wszystkich wydzielinach, ale w największym stężeniu występuje w mleku ssaków. Jej receptory zlokalizowane są na różnorodnych komórkach, w tym monocytach, limfocytach, adipocytach, hepatocytach i komórkach śródbłonka [5]. Na podstawie licznych badań poznano jej wielokierunkowe działanie: przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, immunomodulujące, przeciwutleniające i przeciwnowotworowe. Na uwagę zasługuje jednak również mniej znany wpływ tego białka na gospodarkę lipidową i węglowodanową. Wiele eksperymentów, w większości przeprowadzonych na zwierzętach, wskazuje na udział laktoferyny w przemianach metabolicznych. Niniejsza praca prezentuje przegląd badań i obserwacji klinicznych z udziałem ludzi nad możliwymi efektami działania tego białka w perspektywie korzystnego wpływu na

zaburzenia będące elementami zespołu metabolicznego, z odwołaniem do wybranych mechanizmów działania LF opisanych dzięki doświadczeniom *in vitro* bądź na zwierzętach.

Laktoferryina w gospodarce węglowodanowej i lipidowej

Badania nad białkiem będącym przedmiotem publikacji rozpowszechniły się w ciągu ostatniej dekady. W 2003 r. w Japonii przeprowadzono wstępne, ale bardzo interesujące obserwacje. Czterem osobom po spożyciu nadmiernej ilości alkoholu, w wyniku czego nastąpił wzrost stężenia triglicerydów przekraczający 500 mg/dl, podano bydłącą laktoferryinę w postaci kapsułki pokrytej substancją chroniącą przed wpływem kwaśnej treści żołądkowej [6]. W grupie kontrolnej stężenie triglicerydów obniżało się stopniowo i utrzymywało się powyżej normy nawet po 7 dniach, natomiast u osób przyjmujących 450 mg LF/dzień ich stężenie obniżyło się gwałtownie, osiągając pożądany poziom poniżej 150 mg/dl w ciągu 1–2 dni [6].

W kolejnym badaniu laktoferryina przyjmowana w takiej samej dawce 450mg/db przez 4 tygodnie spowodowała spadek całkowitego poziomu cholesterolu u 7 z 8 ochotników [7]. W innej obserwacji tego samego badacza, obejmującej 13 osób, w ciągu dość krótkiego okresu 1–2 miesięcy u części uczestników przyjmujących 150–450 mg LF stwierdzono redukcję masy ciała o 4–6 kg, a u 5 osób obwód pasa zmniejszył się o 2–3 cm [7]. Rezultaty te uzyskano bez stosowania diety i ćwiczeń fizycznych. Według sugestii autorów te efekty działania białka mogły być spowodowane przyspieszeniem podstawowych przemian metabolicznych i stymulacją utleniania kwasów tłuszczowych, za czym przemawiałoby podniesienie podstawowej temperatury ciała, szczególnie po posiłku, a co za tym idzie redukcja zapasów tkanki tłuszczowej. Natomiast za obniżenie stężenia cholesterolu mogłaby odpowiadać zdolność LF do przerwania krążenia żołądkowo-jelitowego kwasów żółciowych w mechanizmie podobnym do działania leków stosowanych w farmakoterapii miażdżycy (m.in. cholestyraminy). Zmniejszenie puli kwasów żółciowych prowadzi do nasilenia ich syntezy z cholesterolu, co z kolei nasila wychwytywanie cholesterolu LDL z krążenia przez hepatocyty, wpływając na obniżenie stężenia cholesterolu we krwi.

Kolejne badanie przeprowadzono na 26 otyłych (BMI > 25 kg/m²) uczestnikach w wieku od 22 do

60 lat metodą podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. Wykazano, że 8-tygodniowe przyjmowanie 300 mg/dobę bydłącej LF spowodowało istotne w stosunku do grupy kontrolnej obniżenie masy ciała (średnio o 1,5 kg), zmniejszenie obwodu bioder (o 2,6 cm), obwodu pasa (o 4,4 cm) i obszaru tłuszczu trzewnego (o 14,6 cm²) [8]. Jako możliwy mechanizm działania LF autorzy sugerują zdolność tego białka do ograniczania akumulacji lipidów w komórkach oraz hamowania różnicowania adipocytów przez zmniejszenie ekspresji białek zaangażowanych w ten proces, co potwierdzono w innych badaniach [9]. LF podawano w postaci tabletek w osłonce chroniącej przed działaniem kwaśnej treści żołądkowej. Jak potwierdzili później autorzy w kolejnych próbach *in vitro*, LF trawiona trypsyną hamowała tworzenie adipocytów z preadipocytów izolowanych z tkanki tłuszczowej krezki i tkanki podskórnej szczurów, natomiast białko poddane działaniu żołądkowej pepsyny traciło swoją aktywność, co jest istotne w aspekcie doustnego stosowania preparatów LF [10].

Związek pomiędzy osoczowym stężeniem laktoferryiny a przewlekłym stanem zapalnym związanym z zaburzeniem metabolizmu pod postacią insulinooporności i nieprawidłowej tolerancji glukozy był przedmiotem kolejnego badania [11]. Obserwacji poddano 229 osób (94 osoby zdrowe i 135 osób z nieprawidłową tolerancją glukozy). Stwierdzono, że stężenie krążącej LF było znamienne niższe u pacjentów z nieprawidłową tolerancją glukozy. Ponadto ujemnie korelowało z BMI, współczynnikiem talia-biodro, stężeniem glukozy na czczo, natomiast dodatnio z insulinoopornością [11]. Badacze zauważyli również, że wyższe stężenie LF było powiązane z niższymi stężeniami wskaźników stanu zapalnego, m.in. białkiem wiążącym lipopolisacharyd (LPS) – markerem metabolicznej endotoksemii. Ta obserwacja potwierdza zdolność LF do neutralizacji LPS, a tym samym ograniczania stanu zapalnego. W drugiej części badania w hodowli krwi zaobserwowano znamienne zmniejszone wydzielanie LF indukowane lipopolisacharydem przez granulocyty obojętne u pacjentów z cukrzycą. Wydzielanie LF obniżało się również pod wpływem inkubacji z IL-6 (czynnik prozapalny), natomiast wzrastało po zastosowaniu roziglitazonu (leku przeciwcukrzycowego zwiększającego insulinooporność). W badaniu *in vitro* LF hamowała na monocytach poddanych działaniu endotoksyny aktywność czynnika transkrypcyjnego NF-κB i ekspresję IL-6, IL-8 oraz białka chemotaktycznego

dla monocytów. Spostrzeżenia te mogłyby wiązać znaczenie niższego stężenia LF jako potencjalnego markera dysfunkcji granulocytów obojętnochłonnych u pacjentów z obniżoną tolerancją glukozy, a obecnością przewlekłego stanu zapalnego, ale również wskazywać, że insulinoporność i stan zapalny obniża stężenie LF.

Podobnych wniosków dostarczyła kolejna obserwacja hiszpańskich autorów, obejmująca 390 mężczyzn (188 zdrowych i 202 z nietolerancją glukozy) [12]. Wykazano ujemną korelację między stężeniem krążącej LF a wskaźnikami BMI, współczynnikiem WHR i stężeniem glukozy na czczo, natomiast dodatnią korelację ze stężeniem cholesterolu HDL. W grupie zdrowych ochotników nie zanotowano zależności pomiędzy stężeniem LF a reaktywnością naczyń krwionośnych, zaś wśród otyłych z nieprawidłową tolerancją glukozy reaktywność śródbłonna korelowała dodatnio ze stężeniem LF. Oceniając polimorfizm genu kodującego LF, stwierdzono ponadto, że modyfikacje w jej częściach mogą mieć związek ze zmienioną interakcją z receptorem LRP1 lub cząsteczkami utlenionych LDL (oxLDL). LF wiąże się z receptorami LRP1 dla cząsteczek lipidów zawierających apo-E (chylomikronów, VLDL, IDL i HDL), obecnych m.in. na hepatocytach, adipocytach czy fibroblastach, przez co blokuje pobieranie tych lipoprotein przez komórki [13]. Ponadto cząsteczki LF mają zdolność do hamowania pobierania utlenionych cząsteczek LDL przez receptor zmiataczowy i przekształcania makrocząstek w komórki piankowe [14].

Badacze hiszpańscy oceniali również relacje pomiędzy stężeniem krążącej LF a stężeniem lipidów oraz parametrami stresu oksydacyjnego i zapalenia u 45 pacjentów z otyłością olbrzymią (BMI $53,4 \pm 7,2$ kg/m²) po posiłku bogatotłuszczowym [15]. Wykazano, że zmiana stężenia krążącej LF korelowała odwrotnie ze zmianą stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, co sugeruje, że LF mogłaby mieć wpływ ochronny, przeciwdziałając hiperlipidemii poposiłkowej. U uczestników tego badania, u których zanotowano większy wzrost stężenia LF, zaobserwowano również mniejszy spadek stężenia cholesterolu HDL. W powiązaniu ze zmianami w gospodarce lipidowej stężenie krążącej LF ujemnie korelowało ze zmianą całkowitej pojemności antyoksydacyjnej, zmianą aktywności katalazy, reduktazy glutationu i białka C-reaktywnego po obciążeniu posiłkiem bogatotłuszczowym. Wymienione obserwacje wskazywałyby na zdolność do redukcji przez badane białko stresu oksydacyjnego

oraz łagodzenie stanu zapalnego. Autorzy badali również efekty działania LF *in vitro* na izolowanej od otyłych pacjentów tkance tłuszczowej. Wykazali niższe stężenie triglicerydów i dłuższe przeżycie komórek w hodowli z dodatkiem LF w porównaniu do grupy kontrolnej. Jako prawdopodobny mechanizm działania LF rozważano fakt, że wykazuje ona aktywność insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu, powodując zwiększony wychwyt wolnych kwasów tłuszczowych przez wątrobę [16]. Inną właściwością było hamowanie selektywnego wychwytu estrów cholesterolu HDL w ludzkich pierwotnych adipocytach i komórkach tłuszczakomięsa [17]. LF wiązała się z wspomnianymi już receptorami LRP1, które odpowiadają za wnikanie do komórek frakcji lipidów zawierających apolipoproteinę E, co w efekcie ograniczało gromadzenie lipidów w komórkach. Ponadto hamując selektywny wychwyt estrów cholesterolu HDL, LF chroniła przed spadkiem tej pożądanej frakcji lipidowej w surowicy po posiłku bogatotłuszczowym, co opisano w tym badaniu.

Istnieją także doniesienia o wpływie LF na gospodarkę lipidową skóry [18]. Randomizowane badanie objęło grupę 36 młodych (18-30 lat) osób z trądzikiem zwykłym. Uczestnicy przyjmowali codziennie przez 12 tygodni odpowiednio mleko fermentowane z dodatkiem lub nie 200 bydlęcej LF. W comiesięcznych odstępach oceniano liczbę i nasilenie zmian trądzikowych, a po 12 tygodniach badano m.in. nawodnienie skóry, wydzielanie łoju oraz zawartość lipidów na powierzchni skóry, których nadmiar może zaostrzać objawy choroby. U wszystkich pacjentów zauważono poprawę stanu skóry, co więcej, w grupie przyjmującej mleko wzbogacone w laktoferynę zaobserwowano istotnie większy wpływ na redukcję objawów trądziku oraz zmniejszenie wydzielania sebum. W obu grupach zanotowano też obniżenie ilości wolnych kwasów tłuszczowych, natomiast spadek całkowitej ilości lipidów i triglicerydów na powierzchni skóry wykazano tylko u osób przyjmujących LF. Nie stwierdzono niepokojącego wpływu na stopień nawilżenia skóry ani poziom pH w żadnej z grup.

W kolejnym badaniu oceniano inny korzystny efekt działania LF w zaburzeniu gospodarki węglowodanowej, jakim jest cukrzyca. Rekombinowaną ludzką LF stosowano w leczeniu cukrzycowego owrzodzenia stóp dwa razy dziennie przez 12 tygodni miejscowo w postaci żelu w stężeniu 2,5% i 8,5% w grupach liczących po 15 uczestników, 16 badanych otrzymywało placebo. Punktem końcowym

badania było zmniejszenie owrzodzenia o co najmniej 75 % w stosunku do rozmiaru wyjściowego. Wykazano, że zastosowanie LF spowodowało bliskie statystycznej istotności przyspieszenie gojenia ran, bez wystąpienia działań niepożądanych (nieznacznie częstszą redukcję obserwowano w grupie używającej żelu o wyższym stężeniu badanego białka) [19].

Laktoferryina jako składnik serwatki mleka

Powszechnie wiadomo, że w mleku krowim znajduje się wiele składników, które nie tylko dostarczają substancji odżywczych, ale również mają działanie biologicznie czynne. Sugeruje się, że związki te mogą nie tylko mieć znaczenie w profilaktyce, ale również mogą wspomagać konwencjonalne leczenie wielu zaburzeń [20,21]. Efekt taki wymaga jednak dostarczania ich w ilości przewyższającej przeciętną podaż w diecie. Autorzy przeglądów piśmiennictwa dotyczących pozytywnego wpływu białek pochodzących z serwatki na czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego powołują się m.in. na aktywność LF [20,21]. Opisywane białko stanowi ok. 1% białek serwatki mleka krowiego (tab. I), lecz w produkcji poddanej standardowej dla przemysłu mleczarskiego obróbce dodatkowo traci część właściwości, przy czym korzystniejsza jest pasteryzacja niż procedura UHT [19]. W praktyce w codziennej diecie dostarczamy organizmowi niewielkie ilości LF. Na uwagę zasługuje fakt, przytaczany również jako jeden z licznych argumentów przemawiających za korzyściami płynącymi z karmienia naturalnego, że w mleku ludzkim odsetek LF w stosunku do wszystkich białek

serwatki wynosi 20% [23]. Wyższa zawartość w mleku matki LF oraz m.in. wydzielniczych IgA, lizozymu czy laktoperoksydazy w porównaniu do mleka krowiego – to właściwości ochronne pokarmu kobiecego.

Z uwagi na to, że LF jest naturalnym składnikiem mleka ludzkiego, jej zastosowanie w profilaktyce lub potencjalnie terapii zespołu metabolicznego wydaje się bezpieczne. W jednym z badań 100 mg LF podawano przez 6 tygodni 472 noworodkom z bardzo małą masą ciała [24]. Wykazano zmniejszenie częstości inwazyjnego zakażenia grzybiczego w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, przy czym nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych. Według FDA (Food and Drug Administration) bydlęca LF zaliczana jest do grupy produktów uznawanych za bezpieczną – GRAS (Generalny Recognised as Safe) [25]. Podobnie EFSA (European Food Safety Authority) stwierdziło bezpieczeństwo stosowania LF [26]. Ze względu na złożony i korzystny wpływ omawianego białka na parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej (tab. II) stale trwają prace nad jego praktycznym zastosowaniem. Obecnie w Polsce dostępne są preparaty BLF zaliczane do suplementów diety, niektóre w połączeniu z prebiotykami i bakteriami probiotycznymi, co może dodatkowo korzystnie wpływać na skład mikrobioty jelitowej. Wykazano, że LF może zapobiegać bakteryjnej translokacji w przewodzie pokarmowym noworodków z bardzo małą masą ciała, a co za tym idzie – zmniejszać częstość występowania NEC [27]. Działanie to wynika m.in. z jej zdolności do wiązania endotoksyn, blokowania adhezyn na komórkach dla bakterii i biofilmu, promowania wzrostu bakterii probiotycznych oraz wielokierunkowego wpływu immunomodulującego [27].

Tabela I. Składniki białek mleka krowiego [18]

Table I. Proteins of cow's milk [18]

Białka serwatki 20%	Kazeina 80%
β-laktoglobulina 35% α-laktoglobulina 12% Glikomakropeptyd 12% Peptony 12% Immunoglobuliny 8% Albumina surowicza bydlęca/wołowa 5% Laktoferryina 1% Laktoperoksydaza 0,5 % Aminokwasy rozgałęzione Inne (laktoza) Witaminy i minerały (Ca Fe K P Mg Zn)	α(s1)-kazeina α(s2)-kazeina β-kazeina κ-kazeina

Tabela II. Wyniki badań nad wpływem laktoferryiny na metabolizm węglowodanów i lipidów z udziałem ludzi bądź jej związkiem z wybranymi parametrami

Table II. The results of the studies with human participation on the influence of lactoferrin on the carbohydrates and lipid's metabolism, or its correlation with selected parameters

Efekty działania laktoferryiny:
– obniżenie stężenia triglicerydów w surowicy po incydencie spożycia dużej dawki etanolu [11]
– obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego w surowicy [9]
– zmniejszenie masy ciała [3]
– zmniejszenie obwodu pasa [9], [3]
– wzrost temperatury ciała ? [9]
– zmniejszenie obwodu bioder [3]
– zmniejszenie obszaru tłuszczu trzewnego [3]
– ujemna korelacja stężenia LF z BMI [5], [4]
– ujemna korelacja stężenia LF z WHR [5], [4]
– ujemna korelacja stężenia LF ze stężeniem glukozy na czczo [5], [4]
– dodatnia korelacja z insulinowrażliwością [5]
– dodatnia korelacja ze stężeniem cholesterolu HDL [4]
– przyspieszenie gojenia tzw. stopy cukrzycowej [6]
– ujemna korelacja z markerami stanu zapalnego [5]
– zmniejszenie nasilenia zmian trądzikowych [17]
– zmniejszenie całkowitej ilości lipidów na powierzchni skóry u pacjentów z trądzikiem [17]

Podsumowanie

Liczba badań dotyczących laktoferryiny, przeprowadzonych z udziałem ludzi, jest nadal ograniczona. Dotychczas nie określono również optymalnych stężeń tej substancji w osoczu. Produkty zawierające LF mogą być nie tylko obiecującym suplementem diety, ale potencjał i wielokierunkowość działania tego białka może sugerować wykorzystanie go w leczeniu zaburzeń metabolicznych związanych z nadmiarem tkanki tłuszczowej, dyslipidemią, zaburzeniem tolerancji glukozy. Warto zaznaczyć, że

nadal najważniejszym działaniem pozostaje modyfikacja stylu życia pacjenta w kierunku intensyfikacji wysiłku fizycznego oraz zmiany zwyczajów żywieniowych. Wspomagające działanie farmakoterapii może, w przypadku widocznych efektów, dodatkowo zwiększyć motywację pacjenta. Wobec potwierdzonego bezpieczeństwa LF potrzeba dalszych badań nad zastosowaniem opisywanego białka u osób z czynnikami ryzyka lub obecnym zespołem metabolicznym, również w populacji dzieci i młodzieży.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] International Diabetes Federation: Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (10.03.2014)
- [2] International Diabetes Federation: IDF consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents. http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_definition_children.pdf (10.03.2014)
- [3] Kułaga Z., Litwin M., Tkaczyk M. et al.: Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.*, 2011;170(5), 599-609.
- [4] Baker E.N., Baker H.M.: Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2005;62, 2531-2539.
- [5] Ward P.P., Paz E., Conneely O.M.: Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell. Mol. Life. Sci.*, 2005;62, 2540-2548.
- [6] Kimoto H.: Case report of 4 patients on the improvement of serum lipids by enteric-coated LF tablets. *Progr. Medicine*, 2003;23, 1519-1523.
- [7] Shimizu H.: Development of an enteric-coated lactoferrin tablet and its application. *Biometals*, 2004;17(3), 343-347.
- [8] Ono T., Murakoshi M., Suzuki N. et al.: Potent anti-obesity effect of enteric-coated lactoferrin: decrease in visceral fat accumulation in Japanese men and women with abdominal obesity after 8-week administration of enteric-coated lactoferrin tablets. *Br. J. Nutr.*, 2010;104(11), 1688-1695.

- [9] Yagi M., Suzuki N., Takayama T. et al.: Lactoferrin suppress the adipogenic differentiation of MC3T3-G2/PA6 cells. *J. Oral Sci.*, 2008:50(4), 419-425.
- [10] Ono T., Morishita S., Fujisaki C. et al.: Effects of pepsin and trypsin on the anti-adipogenic action of lactoferrin against pre-adipocytes derived from rat mesenteric fat. *Br. J. Nutr.*, 2011:105(2), 200-211.
- [11] Moreno-Navarrete J.M., Ortega F.J., Bassols J. et al.: Decreased circulating lactoferrin in insulin resistance and altered glucose tolerance as a possible marker of neutrophil dysfunction in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009:94(10), 4036-4044.
- [12] Moreno-Navarrete J.M., Ortega F.J., Bassols J. et al.: Association of circulating lactoferrin concentration and 2 nonsynonymous LTF gene polymorphisms with dyslipidemia in men depends on glucose-tolerance status. *Clin. Chem.*, 2008:54(2), 301-309.
- [13] Willnow T.E., Goldstein J.L., Orth K.J. et al.: Low density lipoprotein receptor-related protein and gp330 bind similar ligands, including plasminogen activator-inhibitor complexes and lactoferrin, an inhibitor of chylomicron remnant clearance. *Biol. Chem.*, 1992:267(36), 26172-26180.
- [14] Kajikawa M., Ohta T., Takase M. et al.: Lactoferrin inhibits cholesterol accumulation in macrophages mediated by acetylated or oxidized low-density lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994:1213(1), 82-90.
- [15] Fernández-Real J.M., García-Fuentes E., Moreno-Navarrete J.M.: Fat overload induces changes in circulating lactoferrin that are associated with postprandial lipemia and oxidative stress in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*, 2010:18(3), 482-488.
- [16] Baumrucker C.R., Erondy N.E.: Insulin-like growth factor (IGF) system in the bovine mammary gland and milk. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2000:5(1), 53-64. Review.
- [17] Vassiliou G., Benoist F., Lau P. et al.: The low density lipoprotein receptor-related protein contributes to selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters by SW872 liposarcoma cells and primary human adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 2001:276(52), 48823-48830.
- [18] Kim J., Ko Y., Park Y.K. et al.: Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition*, 2010:26(9), 902-909.
- [19] Lyons T.E., Miller M.S., Serena T. et al.: Talactoferrin alfa, a recombinant human lactoferrin promotes healing of diabetic neuropathic ulcers: a phase 1/2 clinical study. *Am. J. Surg.*, 2007:193(1), 49-54.
- [20] Ricci-Cabello I., Herrera M.O., Artacho R.: Possible role of milk-derived bioactive peptides in the treatment and prevention of metabolic syndrome. *Nutr. Rev.*, 2012:70(4), 241-255.
- [21] Pal S., Radavelli-Bagatini S.: The effects of whey protein on cardiometabolic risk factors. *Obes. Rev.*, 2013:14(4), 324-343.
- [22] Krissansen G.W.: Emerging health properties of whey proteins and their clinical implications. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2007:26(6), 713S-723S.
- [23] Artym J.: Laktoferyna w szklance mleka. W: *Laktoferyna – niezwykle białko.*, Borgis, Warszawa 2013, 197-200.
- [24] Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections—the Italian Society of Neonatology. Manzoni P., Stolfi I., Messner H. et al.: Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics*, 2012:129(1), 116-123.
- [25] CFSAN/Office of Food Additive Safety: Agency response letter: GRAS notice No. GRN 000077. U. S. Food and Drug Administration Web site. <http://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/gras/noticeinventory/ucm154188.htm> (20.02.2014)
- [26] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific opinion on bovine lactoferrin. *EFSA J.*, 2012:10, 2701.
- [27] Sherman M.P.: New concepts of microbial translocation in the neonatal intestine: mechanisms and prevention. *Clin. Perinatol.*, 2010:37(3), 565-579.

