



**ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ**

***Η ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΧΥΜΟΥ ΡΟΔΙΟΥ (ΡJ)
ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΕΝΟΥ ΜΕ ΑΝΘΟΚΥΑΝΙΝΕΣ ΣΤΟ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ
ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΑΙΜΙΑ ΠΟΥ
ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΚΑΙ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ
ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ***

**ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ-ΙΩΑΝΝΑ
ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ**

ΑΘΗΝΑ 2012

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Μαχαίρας Παναγιώτης, Καθηγητής
- Μαρκαντώνη-Κυρούδη Σοφία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
- Δρακούλης Νικόλαος, Επίκουρος Καθηγητής

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας αυτή την εργασία αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την ευκαιρία που μου δόθηκε να συμμετάσχω στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Κλινική Φαρμακευτική», καθώς και να ευχαριστήσω μια σειρά ανθρώπων, χωρίς τη βοήθεια των οποίων δε θα μπορούσε να ολοκληρωθεί αυτή η προσπάθεια.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω την την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κ. Μαρκαντώνη-Κυρούδη Σοφία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, για τη γενική εποπτεία, την καθοδήγηση της στατιστικής ανάλυσης και την πολύτιμη βοήθειά της σε θέματα δόμησης και διεξαγωγής της παρούσας εργασίας. Θα αποτελούσε παράληψή μου να μην εκφράσω την ειλικρινή ευγνωμοσύνη μου για την αμέριστη ηθική συμπαράσταση, την εμπιστοσύνη και κατανόηση που έδειξε στο προσωπικό μου αυτά τα χρόνια.

Ακόμα θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κ. Ξένο Κυριάκο, PhD στο Βιοχημικό Εργαστήριο του νοσοκομείου Ανδρέας Συγγρός, για την αρωγή του στην περάτωση της παρούσας μελέτης και ιδιαίτερα στη συλλογή και αξιολόγηση των δεδομένων. Η συνεχής επίβλεψη και καθοδήγησή του ήταν πολύτιμη σε κάθε φάση αυτής της εργασίας.

Επίσης ευχαριστώ τον κ. Καρακωνσταντή Κώνσταντίνο, Επιμελητή Παθολόγο Ιατρό του Γενικού Νοσοκομείου Κορίνθου, για τη συμμετοχή του στη διεκπεραίωση αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας, καθώς η συνδρομή του υπήρξε καθοριστική στην επιλογή των ασθενών και τη συλλογή των δεδομένων.

Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω την εταιρία VitaMelia A.E. Ελληνική Εταιρία Πρόληψης Υγείας και Περιβάλλοντος για την ευγενική παραχώρηση των σκευασμάτων ροδιού που χορηγήθηκαν στην παρούσα εργασία.

Θα ήθελα να υποβάλω τις θερμότερες ευχαριστίες και το σεβασμό μου στον Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής κ. Μαχαίρα Παναγιώτη, τόσο για τα γνωστικά εφόδια όσο και

για την ευκαιρία που μου δόθηκε να μαθητεύσω δίπλα του ως μεταπτυχιακή φοιτήτρια.

Ευχαριστώ επίσης τον κ. Δρακούλη Νικόλαο, Επίκουρο Καθηγητή του Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας του Τμήματος Φαρμακευτικής, για όλη την εκπαίδευση που μου παρείχε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τρέφω βαθύτατα συναισθήματα για τα πρόσωπα των συμφοιτητριών μου Δάσου Πηνελόπη, Δημαράκη Μαρία-Ελένη, Καράνη Όλγα, Σουκαρά Ιωάννα-Μαρία. Τις ευχαριστώ για τις στιγμές που περάσαμε μαζί και τη φιλία που μοιραστήκαμε. Συνέβαλαν στη μετατροπή αυτού του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών σε ένα πλήρες συγκινήσεων ταξίδι ενότητας, ομοψυχίας και αλληλοστήριξης.

Τέλος ευχαριστώ τους γονείς μου Βασίλειο και Μελαχροινή και τις αδελφές μου Τάνια και Ιωάννα για την ανυπολόγιστη καθημερινή συμπαράσταση και κατανόηση όλων αυτών τον καιρό της ενασχόλησής μου με τις μεταπτυχιακές μου σπουδές. Η πίστη στο πρόσωπό μου και η ειλικρινής τους αγάπη μου δίνουν κουράγιο να προχωράω. Σ' αυτούς εκφράζω την αγάπη μου και αφιερώνω αυτή την εργασία.

Λαμπροπούλου Δήμητρα - Ιωάννα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

1.1 Γενικά.....	8
1.2 Επιδημιολογία-Αιτιολογία.....	9
1.3 Λιποπρωτεΐνες.....	10
1.4 Διάκριση και παθογένεια.....	15
1.5 Υπερλιπιδαιμία και αθηρωματογένεση.....	17
1.6 Διάγνωση-Εργαστηριακά ευρήματα.....	22
1.7 Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες.....	27
1.8 Θεραπεία υπερλιπιδαιμίας.....	30

2. ΣΤΑΤΙΝΕΣ

2.1 Εισαγωγή- Ιστορικά στοιχεία.....	34
2.2 Δομή.....	34
2.3 Φαρμακολογία.....	35
2.4 Στοιχεία φαρμακοκινητικής ατορβαστατίνης και σιμβαστατίνης.....	39
2.5 Θεραπευτικές χρήσεις.....	41
2.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	41
2.7 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.....	42

3. ΡΟΔΙ

3.1 Εισαγωγή και ιστορικές αναφορές.....	42
3.2 Περιγραφή φυτού.....	44
3.3 Δραστικά συστατικά ροδιού.....	45
3.4 Φαρμακοκινητική ελλαγικού οξέος.....	49
3.5 Θεραπευτικές ιδιότητες ροδιού.....	49

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	53
2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	54
2.1 Ασθενείς.....	54
2.2 Χυμός ροδιού-φάρμακα.....	54
2.3 Πρωτόκολλο της μελέτης.....	55
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ.....	55
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	56
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	75
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	80
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	81
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	92
ABSTRACT.....	94

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΠΕΡΛΙΠΑΙΔΑΙΜΙΑ-ΥΠΕΡΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ

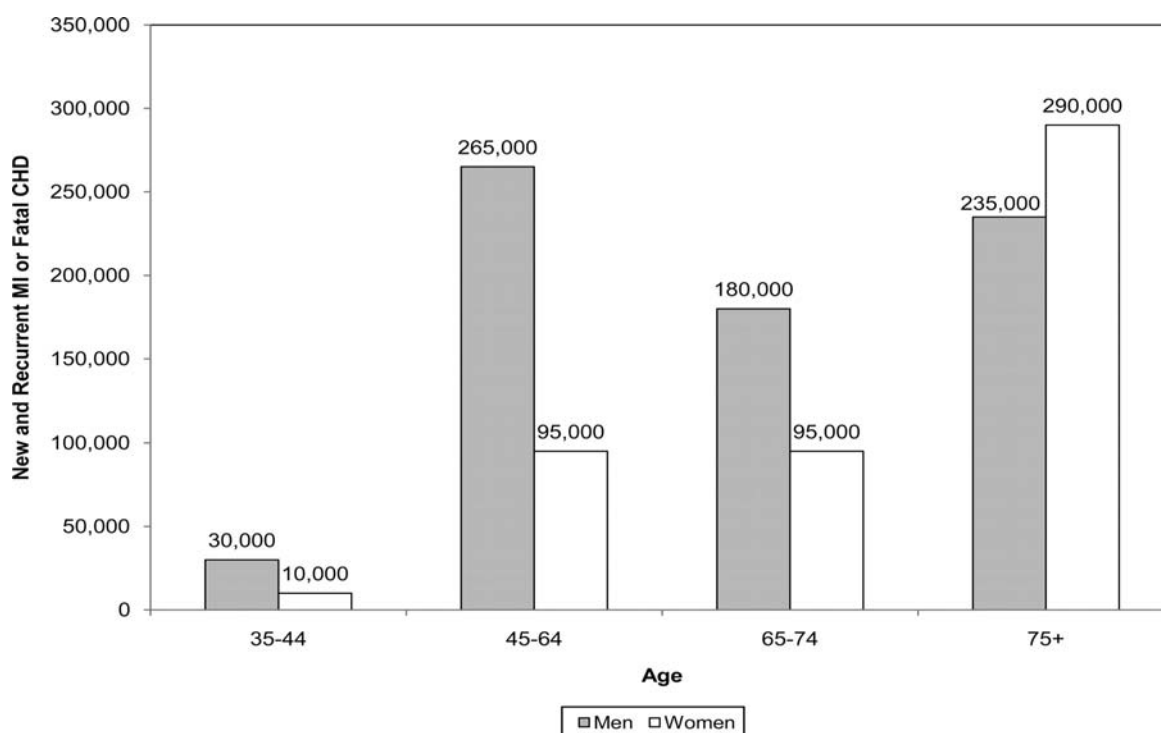
1.1 Γενικά

Η υπερλιποπρωτεΐναιμία χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα και αποτελεί σοβαρή διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Ανήκει στις κυριότερες αιτίες εμφάνισης αρτηριοσκλήρυνσης και των συναφών προς αυτήν διαταραχών του καρδιαγγειακού συστήματος (Στεφανιαία Αρτηριακή Νόσος - CAD, στηθάγχη, ισχαιμία εγκεφαλικών αγγείων, Περιφερική Αγγειακή Νόσος - PAD κ.α.) που προκαλούν θάνατο σε ασθενείς κυρίως μέσης ηλικίας¹.

Οι υπερλιποπρωτεΐναιμίες χαρακτηρίζονται από σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα συγκεκριμένων λιποπρωτεϊνών και έτσι άλλοτε χαρακτηρίζονται ως υπερχοληστερολαιμίες, υπερτριγλυκεριδαιμίες ή μικτού τύπου υπερλιπιδαιμίες¹. Η ταξινόμηση των υπερλιποπρωτεΐναιμιών έχει καθορισθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) που ορίζει 6 τύπους υπερλιποπρωτεΐναιμιών (αναφορά στο 1.3)

Υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ υπερλιπιδαιμίας και αθηρωμάτωσης. Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν τη σχέση ανάμεσα στα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα και στη θνησιμότητα που οφείλεται σε καρδιαγγειακά συμβάματα¹⁴.

Η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) που οφείλεται σε αθηροσκλήρυνση των αρτηριακών αγγείων και στη θρόμβωση είναι από τις κυριότερες αιτίες πρώιμης θνησιμότητας και μη ποιοτικών χρόνων ζωής [disability-adjusted life years (DALYs)] στην Ευρώπη, ενώ παρουσιάζει αύξηση και στις αναπτυσσόμενες χώρες^{11,15} (Πίνακας 1.1). Παγκοσμίως η θνησιμότητα ανέρχεται σε 30% της ετήσιας συνολικής ενώ η ΣΝ επηρεάζει περίπου 18 εκατομμύρια Αμερικανούς⁸. Στην Ε.Ε. το οικονομικό κόστος που σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο ανέρχεται σε περίπου ~ € 192 δισεκατομμύρια ετησίως¹¹.



Πίνακας 1.1 American Heart Assosiation Statistical Update 2011-Heart Disease and Stroke¹²⁰

1. 2 Επιδημιολογία-Αιτιολογία

Τα αίτια των καρδιαγγειακών νόσων είναι πολυπαραγοντικά και διακρίνονται σε τροποποιήσιμα όπως το κάπνισμα, η έλλειψη άσκησης και οι διατροφικές συνήθειες καθώς και παθοφυσιολογικές οντότητες όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, δυσλιπιδαιμίες και μη τροποποιήσιμα όπως η ηλικία και το ανδρικό φύλο^{7,10,11}. Η απολιποπρωτεΐνη E (apo-E) παίζει σημαντικό ρόλο στον καταβολισμό των λιποπρωτεϊνών από τα μακροφάγα και το ήπαρ γι'αυτό ο ρόλος της στην ανάπτυξη της υπερλιποπρωτεϊναιμίας είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Η ύπαρξη τριών αλληλόμορφων γονιδίων που παρουσιάζουν γενετικό πολυμορφισμό εξηγεί τη σημασία της apo-E στην γενετική προδιάθεση των ατόμων¹. Πρόσφατα εντοπίστηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΣΝ και ισχαιμικών επεισοδίων σε φορείς του e4 αλληλίου για την apo-E¹⁴.

Επίσης η εμφάνιση χαμηλών επιπέδων HDL σε άτομα νοτιοανατολικής Ασίας και Ινδίας λόγω ελαττώματος στα επίπεδα των γονιδίων προκαλεί

υποαλφαλιποπρωτεΐναιμιές που χαρακτηρίζονται από έλλειψη apo A-I/apo C-III/apo A-4. Αν και άγνωστης αιτιολογίας αυτές οι δυσλειτουργίες σχετίζονται με τη μεταβολή στη σύσταση της HDL όπως και με τη μεταβολή στην ισορροπία της χοληστερόλης ανάμεσα στις διάφορες τάξεις των λιποπρωτεΐνων.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και διαχείριση των καρδιαγγειακών νόσων εστιάζουν στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας¹¹. Αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ και στα πλαίσια της πρόληψης εμφάνισής της, απαιτείται μείωση των επιπέδων της LDL-C και μάλιστα η μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων είναι ανάλογη της ελάττωσης των επιπέδων της LDL-C⁵.

1.3 Λιποπρωτεΐνες (δομή-τύποι-λειτουργία)

Στα λιπίδια του ανθρώπινου πλάσματος ανήκουν α) τα τριγλυκερίδια (TAG), β) η ελεύθερη χοληστερόλη, γ) οι εστέρες της χοληστερόλης και δ) τα φωσφολιπίδια. Με εξαίρεση τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) που συνδέονται με την αλβουμίνη του ορού, σχεδόν όλα τα υπόλοιπα λιπίδια είναι σφαιρικά μακρομοριακά σύμπλοκα με διάφορες πρωτεΐνες που χαρακτηρίζονται ως λιποπρωτεΐνες και εμφανίζουν διαφορετική πυκνότητα¹. Στη συντριπτική πλειοψηφία των λιποπρωτεϊνών τα λιπίδια και οι πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με δευτερεύοντες, μη ομοιοπολικούς δεσμούς. Αυτές είναι είτε λιποπρωτεΐνες μεταφοράς είτε λιποπρωτεΐνες μεμβρανών. Οι πρώτες βρίσκονται στο πλάσμα του αίματος και μεταφέρουν λιπίδια (δυσδιάλυτα στο νερό) από όργανο σε όργανο μέσω του υδατικού περιβάλλοντος του αίματος, ενώ οι δεύτερες συμμετέχουν στη διαμόρφωση του υγρού μωσαϊκού και το λιπιδικό μέρος αποτελείται κυρίως από φωσφογλυκερίδια^{2,3}.

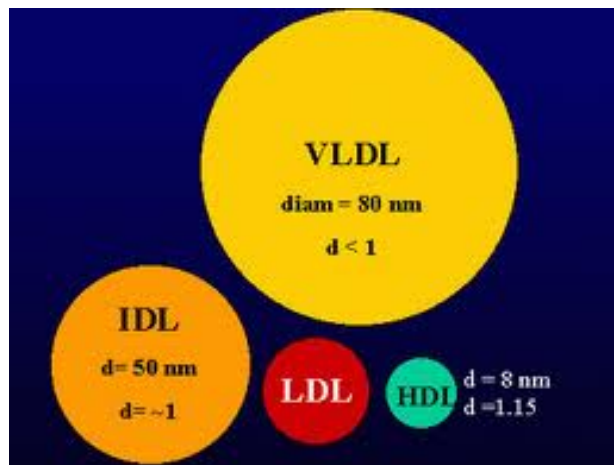
Οι λιποπρωτεΐνες διακρίνονται σε (Εικόνα 1.1):

- i) χυλομικρά και κατάλοιπα αυτών
- ii) Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (very low density lipoproteins-VLDL)
- iii) Ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (intermediate density lipoproteins-IDL)
- iv) Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (low density lipoproteins-LDL) και

v) Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (high density lipoproteins- HDL)

vi) Lp(a) λιποπρωτεΐνες

Δομικά οι λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από ένα υδρόφοβο σφαιρικό πυρήνα, που περιέχει εστεροποιημένη χοληστερόλη και τριγλυκερίδια. Ο σφαιρικός υδρόφοβος πυρήνας περιβάλλεται από ένα λεπτού πάχους υδρόφιλο στρώμα το οποίο αποτελείται από διάφορες πρωτεΐνες (αποπρωτεΐνες ή απολιποπρωτεΐνες) σε συνδυασμό πάντοτε με υδρόφιλα λιπίδια (ελεύθερη χοληστερόλη)¹.



Εικόνα 1.1: Λιποπρωτεΐνες

Αναλυτικότερα, τα χυλομικρά και κατάλοιπα αποτελούνται από τριγλυκερίδια και χοληστερόλη σε αναλογία 10:1 και στο σχηματισμό τους συμμετέχουν οι απολιποπρωτεΐνες A-I, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-3 και E. Οι VLDL αποτελούνται από τριγλυκερίδια και χοληστερόλη σε αναλογία 5:1 με συμμετέχουσες απολιποπρωτεΐνες τις B-100, E, C-I, C-II, C-III. Οι IDL αποτελούνται από τριγλυκερίδια και εστεροποιημένη χοληστερόλη σε αναλογία 1:1 και τις απολιποπρωτεΐνες Apo-B100, E, C-II, C-III. Οι LDL αποτελούνται από τριγλυκερίδια και εστεροποιημένη χοληστερόλη σε αναλογία <1:20 και με μόνη συμμετέχουσα απολιποπρωτεΐνη την Apo-B100 και τέλος οι HDL περιέχουν τριγλυκερίδια και εστεροποιημένη χοληστερόλη σε αναλογία <1:20 καθώς και τις απολιποπρωτεΐνες A-I, A-II, A-IV, E, C-I, C-II, C-III^{1,13,15}. Οι Lp(a) λιποπρωτεΐνες αποτελούνται από λιποπρωτεΐνες LDL και την απολιποπρωτεΐνη apo(a). Η τελευταία είναι δομικά ανάλογη του

πλασμινογόνου χωρίς την ικανότητα ενεργοποίησης της από τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA)¹.

Οι λιποπρωτεΐνες σχηματίζονται σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ³. Πιο συγκεκριμένα όμως, οι VLDL, οι IDL και οι LDL και η Lp(a) συντίθενται μόνο στο ήπαρ ενώ οι HDL συντίθενται εκτός από το ήπαρ, στο λεπτό έντερο και στο πλάσμα και τα χυλομικρά στο ήπαρ και στο λεπτό έντερο¹. Τα επίπεδα λιποπρωτεΐνης α στο πλάσμα καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό γενετικά. Η μέτρηση της παραμέτρου αυτής δεν ενδείκνυται στο γενικό πληθυσμό αλλά προτείνεται η εκτίμησή της σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ή σε άτομα με βεβαρυμένο οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης αθηροθρομβωτικής νόσου^{11,68}.

Χυλομικρά: Αποτελούν τις μεγαλύτερες σε μέγεθος λιποπρωτεΐνες. Μετά το σχηματισμό τους εισέρχονται στη λέμφο και μέσω των λεμφικών αγγείων του εντέρου και του θωρακικού πόρου εισβάλλουν στη γενική κυκλοφορία. Στη συνέχεια μεταβολίζονται στα τριχοειδή όπου παράγεται η λιπάση των λιποπρωτεϊνών (LPL). Τα FFA που προέρχονται από το μεταβολισμό τους απορροφούνται από το λιπώδη και περιφερικούς ιστούς. Η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα εξαρτάται από το είδος της τροφής (πλούσια ή πτωχή σε λιπαρά). Μετά την απομάκρυνση του μεγάλου μέρους των τριγλυκεριδίων από τα χυλομικρά, προκύπτουν τα κατάλοιπα των χυλομικρών που περιέχουν εστεροποιημένη χοληστερόλη. Αυτά σταδιακά διαλύονται και απομακρύνονται από το πλάσμα με τη βοήθεια της Apo-E που τα μεταφέρει στο ήπαρ¹.

VLDL: Αποτελούν ετερογενή μόρια που μεταφέρουν κυρίως ενδογενή τριγλυκερίδια που σχηματίζονται στο ήπαρ, εκκρίνονται στην κυκλοφορία και υδρολύονται όπως τα χυλομικρά από την LPL⁶⁸. Οι λιποπρωτεΐνες αυτές καταβολίζονται από τη λιπάση LPL. Τα κατάλοιπα VLDL χαρακτηρίζονται ως IDL και αποδεσμεύονται από το ενδοθήλιο των τριχοειδών επανεισερχόμενα στην κυκλοφορία του αίματος. Οι τελευταίες καταβολίζονται περαιτέρω και σχηματίζουν τις LDL¹.

LDL: Οι LDL λιποπρωτεΐνες απομακρύνονται από το πλάσμα μέσω των υποδοχέων LDL που εντοπίζονται στο ήπαρ. Υδρόλυση των λιποπρωτεϊνών και της εστεροποιημένης χοληστερόλης στο ήπαρ αποδίδει χοληστερόλη η οποία συμβάλλει στη σύνθεση κυτταρικών μεμβρανών. Στα ηπατοκύτταρα περιέχεται επίσης χοληστερόλη που προκύπτει από de novo βιοσύνθεση με τη βοήθεια της αναγωγάσης του HMG-CoA. Στη συγγενή υπερχοληστερολαιμία παρατηρούμε ανωμαλίες είτε στη σύνθεση του υποδοχέα, είτε στην αλληλεπίδρασή του με LDL ή ακόμα στη μεταφορά του συμπλόκου στο εσωτερικό του κυττάρου². Επίπεδα LDL>160mg/dl ευθύνονται για εξέλιξη στεφανιαίας νόσου²⁶. Ένα από τα πρώιμα βήματα στην πορεία σχηματισμού του αθηρώματος περιλαμβάνει τη διήθηση του δυσλειτουργικού ενδοθηλίου του αγγείου από LDL-C, την πλέον αθηρογενετική (atherogenic) από τις λιποπρωτεΐνες^{8,25}. Η οξειδωμένη LDL προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα και έτσι μορφοποιούνται τα αφρώδη κύτταρα. Αυτή η διαδικασία διεγείρει περαιτέρω εναπόθεση λιπιδίων και υποκινεί το φλεγμονώδη καταρράκτη που οδηγεί στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας⁸. Ο υπολογισμός της LDL-C γίνεται με βάση τον τύπο του Friedewald⁶⁸:

$$\text{LDL-C} = \text{ολική χοληστερόλη} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$$

Ο αθηρωματογενετικός κίνδυνος εκτιμάται με την εξίσωση του Siedel⁶⁸:

$$(\text{LDL-C} + \text{VLDL-C}) / \text{HDL-C} > 1.6$$

HDL: Πρόκειται για μια μικρή πυκνή σφαιρική λιποπρωτεΐνη¹⁵. Υπάρχουν 3 κλάσματα HDL, η HDL1, HDL2 και HDL3⁶⁸. Η HDL αποδίδει εστεροποιημένη χοληστερόλη στο ήπαρ μέσω του υποδοχέα SR-B1 που συμβάλλει στην απομάκρυνση των HDL λιποπρωτεϊνών^{1,15}. Λειτουργεί ως μεταφορέας χοληστερόλης μεταξύ κυττάρων και άλλων λιποπρωτεϊνών. Φαίνεται ότι αφαιρεί ελεύθερη μη εστεροποιημένη χοληστερόλη από περιφερικούς ιστούς. Ενώ οι LDL υποδοχείς συμβάλλουν στην ενδοκυττάρωση και μετέπειτα καταστροφή ολόκληρου του LDL σωματιδίου, οι HDL υποδοχείς μεταφέρουν μέσα στο κύτταρο μόνο τους εστέρες χοληστερόλης και απελευθερώνουν το υπόλοιπο σωματίδιο, γεγονός που τεκμηριώνει τον ευεργετικό τους ρόλο^{2,68}. Επιπρόσθετα ένας κύριος προστατευτικός καρδιοπροστατευτικός μηχανισμός

στη δράση της HDL είναι η πρόσληψη χοληστερόλης από περιφερικά κύτταρα, όπως είναι τα αφρώδη κύτταρα που συγκροτούνται στις αθηρωματικές πλάκες, και η μετέπειτα μεταφορά της είτε στο ήπαρ είτε για απ' ευθείας έκκριση στη χολή είτε για έκκριση στη χολή αφού μετατραπεί σε χολικά οξέα. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης "reverse cholesterol transport" (RCT)^{13,15}. Η αντιαθηρωματική δράση της HDL εντοπίζεται στην αναστολή σχηματισμού των αφρωδών κυττάρων¹⁵. Η HDL προάγει τη μεταφορά χοληστερόλης από μακροφάγα-φορείς λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα και έχει αντιφλεγμονώδη δράση παρεμποδίζοντας την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης^{8,13}. Η HDL παρέχει πλειάδα αντιαθηρωματικών δράσεων λειτουργώντας αντιφλεγμονοδώς, αντιοξειδωτικά, αντιθρομβωτικά και επάγοντας τον πολλαπλασιασμό (proliferation) των κυττάρων¹⁵. Το National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) προσδιόρισε το ελάχιστο επιθυμητό επίπεδο αυξάνοντας το από 35 σε 40mg/dl. Σε περιπτώσεις μεταβολικού συνδρόμου τα επίπεδα διαφοροποιούνται βάση φύλου και διαμορφώνονται >40mg/dl για τους άνδρες και >50 mg/dl για τις γυναίκες¹⁵. Δεδομένα από 4 προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, Gordon et al.²⁷ ανέδειξαν ότι αύξηση της τάξης του 1mg/dl στα επίπεδα της HDL-C συσχετίζεται με μια μείωση 2-3% του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων^{13,15}.

Lp(a): Έχουν ανευρεθεί σε αθηρωματικές πλάκες αιμοφόρων αγγείων και πιθανά συντελούν στην ισχαιμία του μυοκαρδίου (στεφανιαία νόσος) αναστέλλοντας τη θρομβόλυση¹. Η Lp(a) συγκροτείται από ένα τμήμα της LDL, με το apo-B100 τμήμα της να συνδέεται με μια δισουλφιδική γέφυρα με το apo(a) μέρος της Lp(a). Αν και θεωρείται νεότερος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, καθώς έχει απομονωθεί από αθηρωματικές πλάκες αορτών και εγκεφαλικά έμφρακτα⁶⁸, μια μεταανάλυση 27 προοπτικών μελετών η οποία δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Circulation το 2000 έδειξε ότι η Lp(a) συνδέεται με μικρή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου²⁸. Η Ευρωπαϊκή Κοινότητα Αθηροσκλήρυνσης πρόσφατα εισήγαγε τη μέτρηση της Lp(a) ως μέτρηση ρουτίνας, σε ασθενείς μετρίου ή υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά

νοσήματα και πρότεινε την προτεραιότητα στη θεραπεία ασθενών με επίπεδα Lp(a) <50mg/dl.^{29,30}

1. 4 Διακρίση και Παθογένεια

Οι υπερλιποπρωτεϊναιμίες (Πίνακας 1.2) που έχουν ορισθεί βάσει του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (1.1) (WHO / Fredrickson classification of primary hyperlipidaemias), διακρίνονται σε πρωτογενείς κληρονομικές υπερλιποπρωτεϊναιμίες και σε δευτεροπαθείς διαταραχές των λιποπρωτεϊνών.

1.4.1. Πρωτογενείς κληρονομικές υπερλιποπρωτεϊναιμίες

Σ' αυτές ανήκουν πρωτογενείς υπερχοληστερολαιμίες και υπερτρυγλυκεριδαιμίες που προκύπτουν από τη συσσώρευση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων αντίστοιχα, στο πλάσμα του αίματος και οφείλονται κυρίως σε γενετικές ανωμαλίες.

Πίνακας 1. 2: Υπερλιποπρωτεϊναιμίες κατά Fredrickson

Fredrickson classification of lipid disorders

Frederickson phenotype	Lipoprotein abnormality	Typical lipid levels
I	Chylomicrons	Triglycerides (TG) >99th percentile
IIa	LDL	Total cholesterol (TC) >90th percentile; depending upon type, may also see TG and/or apolipoprotein B ≥90th percentile
IIb	LDL and VLDL	Depending upon type, TC and/or TG ≥90th percentile and apolipoprotein B ≥90th percentile
III	Remnants of VLDL and chylomicrons	TC and TG >90th percentile
IV	VLDL	TC >90th percentile; depending upon type, may also see TG >90th percentile or low HDL
V	Chylomicrons and VLDL	TG >99th percentile

Adapted from Fredrickson, DS, Ann Intern Med 1971; 75:471.

Υπερλιποπρωτεϊναιμία τύπου I,V (υπερχυλομικροναιμία). Χαρακτηρίζεται από αύξηση χυλομικρών (και VLDL) και ο μηχανισμός παθογένειας σχετίζεται με την έλλειψη της λιπάσης των λιπιδίων (LPL). Αποτελεί αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσο και ο ορός στους ασθενείς εμφανίζεται γαλακτώδης λόγω της υπερκείμενης στοιβάδας που σχηματίζουν τα χυλομικρά. Μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να σχετίζεται με παγκρεατίτιδα, κοιλιακό πόνο ή ηπατοσπληνισμό.

Οικογενής υπερτρυγλυκερίδαιμία (τύπου IV). Χαρακτηρίζεται επίσης από αύξηση VLDL και ο μηχανισμός παθογένειας σχετίζεται με έλλειψη των υποδοχέων της LDL στις κυτταρικές μεμβράνες. Είναι ασυμπτωματική και μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακής νόσου.

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία (IIα). Χαρακτηρίζεται από αύξηση LDL και ο μηχανισμός παθογένειας σχετίζεται με υπερσυσσώρευση χοληστερόλης. Τα κλινικά συμπτώματα διαφοροποιούνται ανάμεσα στους ομοζυγώτες και τους ετεροζυγώτες. Στους τελευταίους αναπτύσσονται ξανθώματα στην ενήλικη ζωή και αγγειακή νόσος σε 30-50 ετών, ενώ στους ομοζυγώτες τόσο τα ξανθώματα όσο και η αγγειακή νόσος εκδηλώνονται κατά την παιδική ηλικία.

Οικογενής συνδυασμένη (τύπου IIβ) υπερλιποπρωτεϊναιμία. Χαρακτηρίζεται από αύξηση LDL και VLDL- άγνωστος μηχανισμός παθογένειας. Συνήθως είναι ασυμπτωματική μέχρι να εμφανιστεί αγγειακή νόσος. Η οικογενής μορφή μπορεί να παρουσιαστεί ως μεμονομένη αύξηση της LDL ή των τριγλυκεριδίων.

Οικογενής δυσβήταυπερλιποπρωτεϊναιμία (τύπου III). Χαρακτηρίζεται από αύξηση καταλοίπων VLDL και χυλομικρών και ο μηχανισμός παθογένειας σχετίζεται με υπερσυσσώρευση καταλοίπων και ανωμαλίες στην apo-E. Συνήθως είναι ασυμπτωματική μέχρι να εμφανιστεί αγγειακή νόσος. Μπορεί να εκδηλωθούν παλαμιαία ή εξανθηματικά ξανθώματα.

Υπερπροβηταλιποπρωτεϊναιμία (τύπου IV) Χαρακτηρίζεται από αύξηση VLDL και ο μηχανισμός παθογένειας έχει σχέση με αδυναμία κάθαρσης VLDL.

Μικτή λιπαιμία (τύπου V). Χαρακτηρίζεται επίσης από αύξηση χυλομικρών και VLDL και ο μηχανισμός παθογένειας έχει επίσης σχέση με αδυναμία κάθαρσης VLDL.

Lp(a) λιποπρωτεϊναιμία. Χαρακτηρίζεται επίσης από αύξηση Lp(a) και ο μηχανισμός παθογένειας σχετίζεται με την υπερπαραγωγή Lp(a).^{1,4}

1.4.2. Δευτεροπαθείς υπερλιποπρωτεϊναιμίες

Οι διαταραχές αυτές οφείλονται σε υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία και αποδίδονται σε διάφορες διαταραχές της φυσιολογίας του οργανισμού όπως σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό, νεφρωσικό σύνδρομο, ουραιμία, υποθυρεοειδισμό, νευρογενή ανορεξία, χολόσταση, υπερσυσσώρευση κορτικοστεροειδών κ. α. που επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων αλλά και σε φάρμακα όπως οιστρογόνα και αντισυλληπτικά.¹

1.5 Υπερλιπιδαιμία και αθηρωματογένεση

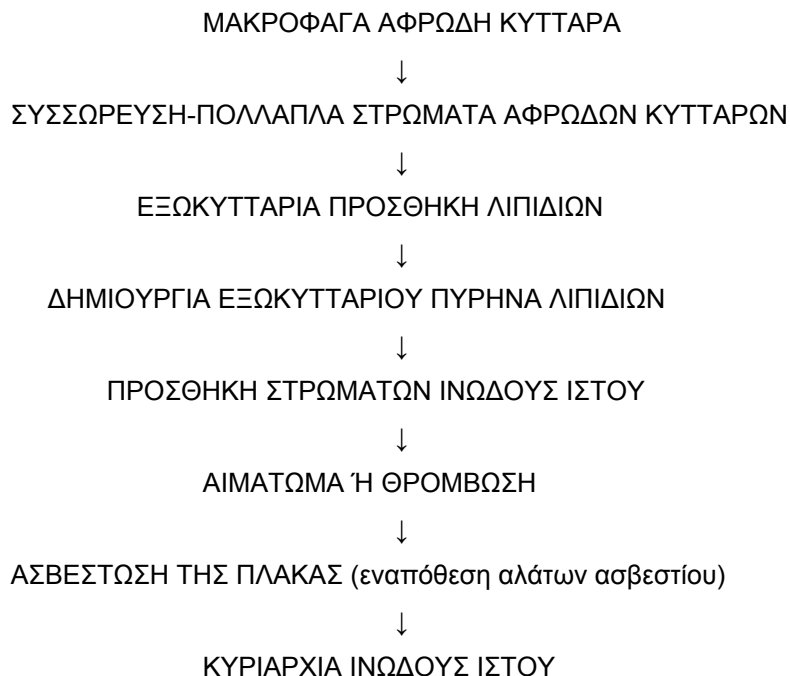
1.5.1. Ιστορικά στοιχεία

Γύρω στα 1850 ο Virchow διατύπωσε την υπόθεση ότι η εναπόθεση λιπιδίων στο αγγείο οδηγεί σε κυτταρική υπερπλασία. Ακολούθως ο von Rokitansky το 1852 συσχέτισε τα αθηρώματα με τους θρόμβους (εναποθέσεις ινικής στις περιοχές που βλάπτονται). Η χοληστερόλη αναγνωρίζεται το 19^ο αιώνα και ενοχοποιείται ως το λιπίδιο που ανευρίσκεται στις αθηρωματικές πλάκες, ενώ το 1960 συσχετίζεται η LDL-C με τη ΣΝ μετά από επιδημιολογικές μελέτες³¹. Το 1954 ο Page διατύπωσε τη θεωρία της διήθησης του αγγειακού τοιχώματος από λίπη, σύμφωνα με την οποία η συσσώρευση λιποπρωτεϊνών στο αρτηριακό τοίχωμα επηρεάζεται από δύο παράγοντες, την υπερλιπιδαιμία και ανωμαλίες στη θεμέλια ουσία που οδηγούν σε μεγαλύτερη κατακράτηση λιπιδίων³². Το 1964 ο Shimamoto διατυπώνει τη θεωρία «οξείας αγγειακής βλάβης»³³ και αργότερα ο Ross διατύπωσε την υπόθεση της «απάντησης στην αγγειακή βλάβη».³⁴

1.5.2. Πορεία Αθηροσκλήρυνσης

Η αθηροσκλήρυνση είναι η πάθηση των μεγάλων κυρίως αρτηριών η οποία χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση λιποειδών και το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών κάτω από τον έσω χιτώνα του τοιχώματος των αρτηριών. Λόγω της υψηλής περιεκτικότητας των πλακών αυτών σε

χοληστερόλη συχνά αναφέρονται ως εναποθέσεις χοληστερόλης και συνδυάζονται με εκφυλιστικές αλλοιώσεις του αρτηριακού τοιχώματος. Κατά την εξέλιξη της νόσου οι εκφυλιστικές περιοχές διηθούνται από ινοβλάστες με αποτέλεσμα την προοδευτική σκλήρυνση του τοιχώματος των αρτηριών. Μαζί με τα λιποειδή κατακρημνίζεται και ασβέστιο οδηγώντας στην δημιουργία αποτιτανομένων πλακών. Αυτό οδηγεί σε σκλήρυνση των αρτηριών (αρτηριοσκλήρυνση). Η απώλεια της ελαστικότητας τους έχει ως συχνή συνέπεια τη ρήξη τους. Πολλές φορές επίσης οι αθηρωματικές πλάκες προεξέχουν από τον έσω χιτώνα μέσα στον αυλό του αγγείου, οπότε η τραχύτητα της επιφάνειάς τους προκαλεί το σχηματισμό θρόμβων αίματος με συνέπεια τη θρόμβωση ή την εμβολή (Σχήμα 1.1, Εικόνα 1.2). Οι μισοί σχεδόν ασθενείς πεθαίνουν από τη νόσο και τα 2/3 των θανάτων αυτών οφείλονται σε θρόμβωση μιας ή περισσότερων στεφανιαίων αρτηριών, ενώ το υπόλοιπο 1/3 είναι αποτέλεσμα αγγειακής θρόμβωσης ή αιμορραγίας άλλων οργάνων ιδιαίτερα του εγκεφάλου, των νεφρών, του ήπατος του γαστρεντερικού σωλήνα και των άκρων³.

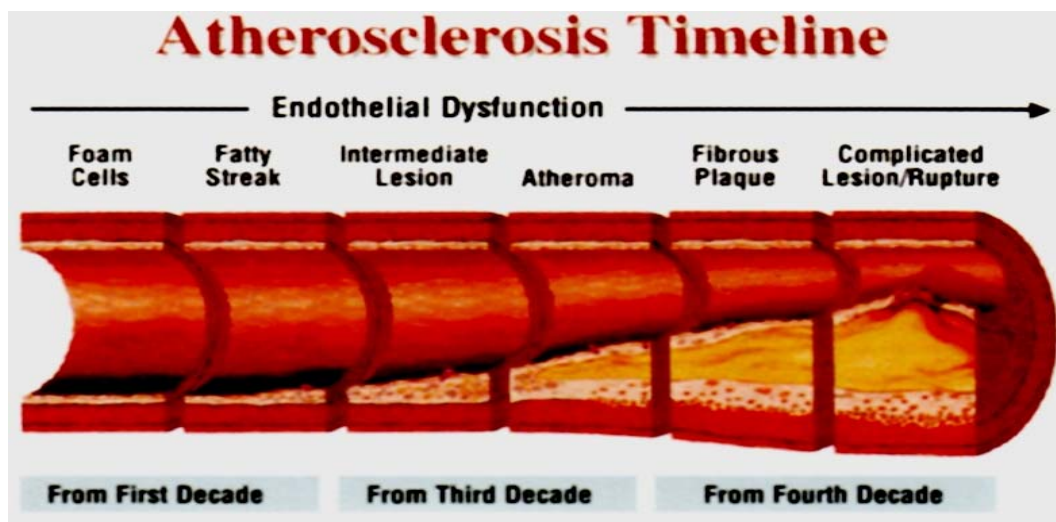


Σχήμα 1.1: Πορεία Αθηροσκλήρωσης

Πιο αναλυτικά, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον που διεγείρει τα ιστικά μονοκύτταρα να αποκοκκιωθούν

και να απελευθερώσουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες από T1 βοηθητικά κύτταρα. Αυτό οδηγεί στην επαγωγή φλεγμονής από μονοκύτταρα, με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου και την εγκαθίδρυση της φλεγμονής. Παράλληλα οι Th2-κυτταροκίνες και χυμοκίνες προκαλούν την ενεργοποίηση των «επιδιορθωτικών» μονοκυττάρων τα οποία αντιρροπούν τη δράση των Th-1 κυτταροκινών με συνέπεια τον περιορισμό της φλεγμονής. Εάν οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί αποτύχουν η φλεγμονή συνεχίζεται, μέσω της αύξησης των Th-1 κυτταροκινών. Παράγοντες που μειώνουν την ικανότητα των επιδιορθωτικών αυτών μηχανισμών είναι η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση κ. α.^{35,36}.

Κατά την αθηροσκλήρυνση παρατηρείται αυξημένο οξειδωτικό stress, το οποίο οδηγεί στην οξείδωση των λιπιδίων και πρωτεϊνών του αγγειακού τοιχώματος³⁷. Όταν η LDL-C τροποποιηθεί με οξείδωση, γλυκοζυλίωση, σύνδεση με πρωτεογλυκάνες, ενσωμάτωση σε ανοσοσυμπλέγματα, γίνεται τοξική τόσο για το ενδοθήλιο όσο και για τα λεία μυϊκά κύτταρα. Η τροποποιημένη LDL φαγοκυτταρώνεται από μακροφάγα τα οποία μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα^{8,38}.



Εικόνα 1.2: Πορεία Αθηροσκλήρυνσης

Η συσσώρευση μικρών λιποπρωτεϊνικών μορίων, στον έσω χιτώνα των αρτηριών οφείλεται κυρίως σε μειωμένη έξοδο παρά σε αυξημένη είσοδο και μεγαλύτερη διαπερατότητα³⁹. Η συγκράτηση γίνεται σε σημεία όπου προϋπάρχει πάχυνση του έσω χιτώνα λόγω μοριακής

αλληλεπίδρασης των λιπιδίων με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία της περιοχής που παρατηρείται η πάχυνση. Η αύξηση της θεμέλιας ουσίας παράγεται από λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα των αρτηριών και όχι από κύτταρα ινοβλάστες⁴⁰. Η κατακράτηση αυτή αφορά κυρίως την LDL-C (δεν έχουν όλα τα λιποπρωτεϊνικά μόρια την ίδια ικανότητα σύνδεσης με στοιχεία της εξωκυττάριας ουσίας). Οι διαδικασίες που επιτρέπουν τη συγκράτηση λιποπρωτεϊνών είναι:

- πρόσδεση λιποπρωτεϊνών που έχουν apo-B σε πρωτεογλυκάνες
- σύνδεση άλλων λιποπρωτεϊνών (π.χ. Lp(a)) με άλλες πρωτεΐνες εκτός των πρωτεογλυκανών
- ενδοτοιχωματική συσσώρευση LDL λόγω ευκολότερης παγίδευσης⁴¹.

1.5.3. Επιπλοκές Αθηροσκλήρυνσης

Οι επιπλοκές αθηροσκλήρυνσης αφορούν στην ρήξη-αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας και στη στένωση του αυλού. Η πρώτη οφείλεται στο σχηματισμό ινώδους κάψας, λόγω της αύξησης του λιπώδους πυρήνα, η οποία προβάλλει στον αυλό ως διόγκωση. Αυτό οδηγεί σε μέγιστη καταπόνηση και λύση της συνέχειας της ινώδους κάψας. Η ρήξη εξαρτάται από το αιμοδυναμικό stress και από την αδρενεργική διέγερση και έτσι εξηγούνται και τα πρωϊνά οξεία στεφανιαία συμβάματα^{6,42}. Η στένωση του αυλού προκαλείται από βλάβες στο ενδοθήλιο οι οποίες οδηγούν σε μικρή απογύμνωση της κάψας και σχηματισμό μικροθρόμβου. Αυτό συνεπάγεται την αύξηση της πλάκας λόγω τοπικής παραγωγής θρομβίνης και PDGF και οδηγεί σε διέγερση των λείων μυϊκών κυττάρων και στο σχηματισμό θεμέλιας ουσίας. Ο νεοσχηματισθείς τοιχωματικός θρόμβος ίσως ενσωματωθεί στην αθηρωματική πλάκα με αποτέλεσμα την αύξηση του μεγέθους της⁶.

1.5.4 CRP (C-reactive protein) και αθηροθρόμβωση

Μια πληθώρα βιολογικών δεικτών εξετάζονται για την προγνωστική τους αξία σε καρδιαγγειακά συμβάντα^{2,21,22,43,44}. Ωστόσο εγείρονται ερωτήματα για τα αποτελέσματα των μελετών αυτών λόγω προκατάληψης (bias) στην παρατήρηση των συσχετισμών των βιολογικών δεικτών και

καρδιαγγειακού κινδύνου^{45,46}. Ασθενείς με ενδείξεις επίμονης φλεγμονής (αυξημένη CRP και αμυλοειδούς A ορού) είχαν αυξημένο κίνδυνο για επαναλαμβανόμενα καρδιαγγειακά επεισόδια⁴⁷. Η CRP προτείνεται σε αρκετές κατευθυντήριες οδηγίες ως εξέταση ρουτίνας^{48,49,50,51}. Ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης και παράγεται από το ήπαρ και από κύτταρα αθηρωσκληρωτικών βλαβών. Η φλεγμονή χαρακτηρίζει όλες τις φάσεις της αθηροθρόμβωσης, λόγω της εμπλοκής φλεγμονοδών μορίων (λευκά αιμοσφαίρια, χυμοκίνες, κυτταροκίνες). Η CRP πλέον συγκαταλέγεται στους νεότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου⁵².

1.5.5. Μεταβολικό σύνδρομο

Στο μεταβολικό σύνδρομο (Πίνακας 1. 3), παρατηρείται εμπλοκή πολλών παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Εντοπίζεται συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρταση, δυσλειτουργία ενδοθηλίου, αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA), διαταραγμένος μεταβολισμός ήπατος, αυξημένο οξειδωτικό stress, φλεγμονή και προθρομβωτική τάση⁵³.

Πίνακας 1.3: Κλινική Αναγνώριση Μεταβολικού Συνδρόμου-Τουλάχιστον 3 παράγοντες από τους ακόλουθους⁵⁴:

Παράγοντας Κινδύνου	
Κεντρικού τύπου παχυσαρκία* Άνδρες Γυναίκες	Περιφέρεια μέσης** >102cm >88 cm
Τριγλυκερίδια	≥150 mg/dL
HDL - C Άνδρες Γυναίκες	<40 mg/dl <50 mg/dl
Αρτηρική Πίεση	≥130/≥85 mmHg
Γλυκόζη νηστείας	≥110 mg/dL

* Υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς συχνά εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο. Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία εμφανίζει μεγαλύτερη συσχέτιση με τους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με έναν αυξημένο ΔΜΣ (Δείκτη Μάζας Σώματος). Για το λόγο αυτό η απλή μέτρηση της περιφέρειας μέσης συστήνεται για την αναγνώριση της συνιστώσας του σωματικού βάρους που σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο.

** Ορισμένοι άνδρες ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν πολλούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, όταν η περιφέρεια μέσης αυξηθεί οριακά π.χ. 94-102 cm. Αυτοί οι ασθενείς ίσως έχουν ισχυρή γενετική προδιάθεση για αντίσταση στην ινσουλίνη.

Θεραπεία μεταβολικού συνδρόμου

- Αντιμετώπιση αιτιών όπως παχυσαρκία και έλλειψη σωματικής άσκησης:
 - Εντατικοποίηση διαχείρισης σωματικού βάρους (ΣΒ)
 - Αύξηση σωματικής δραστηριότητας
- Θεραπεία λιπιδικών και μη, παραγόντων κινδύνου αν επιμένουν, παράλληλα με την αλλαγή τρόπου ζωής:
 - Αντιμετώπιση υπέρτασης
 - Χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο για την αντιμετώπιση προθρομβωτικής κατάστασης.
 - Θεραπεία υπερτριγλυκεριδαιμίας και/ή χαμηλής HDL (βήμα 4 θεραπείας υπερλιπιδαιμίας)

1.6 Διάγνωση - Εργαστηριακά ευρήματα

Σύμφωνα με το NCEP (National Cholesterol Education Program⁵⁴) [Third Report of the expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III-ATPIII)], τα βήματα για τη διάγνωση και εκτίμηση της υπερχοληστερολαιμίας είναι τα ακόλουθα:

Στάδιο 1: Προσδιορισμός επιπέδων λιποπρωτεϊνών- λήψη λιποπρωτεϊνικού προφίλ μετά από 9-12 ώρες νηστείας (Πίνακας 1. 4).

Πίνακας 1.4: ATP III Ταξινόμηση της LDL, ολικής και HDL χοληστερόλης (mg/dL)

- LDL- C – Αρχικός στόχος θεραπείας

<100	Βέλτιστη
100-129	Σχεδόν φυσιολογική ή λίγο αυξημένη
130-159	Οριακά υψηλή
160-189	Υψηλή
≥190	Πολύ υψηλή

- Ολική Χοληστερόλη

<200	Επιθυμητή
200-239	Οριακά υψηλή
≥240	Υψηλή

- HDL- C

<40	Χαμηλή
≥60	Υψηλή

Στάδιο 2: Αναγνώριση παρουσίας κλινικής αθηρωσκληρωτικής νόσου που αποτελεί υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ)

- Κλινική Στεφανιαία Νόσος
- Συμπτωματική Στεφανιαία Νόσος
- Περιφερική Αγγειακή Νόσος

- Κοιλιακό αορτικό ανεύρυσμα

Στάδιο 3: Αναγνώριση παρουσίας κύριων παραγόντων κινδύνου (εκτός LDL)

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου (εκτός LDL) που τροποποιούν τους στόχους επιπέδων LDL, είναι:

- Κάπνισμα
- Αρτηριακή Υπέρταση (Αρτηριακή Πίεση $\geq 140/90$ mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή)
- Χαμηλή HDL-C (< 40 mg/dl)*
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Στεφανιαίας Νόσου (ΣΝ σε άνδρα συγγενή 1^{ου} βαθμού < 55 χρόνια και ΣΝ σε γυναίκα συγγενή 1^{ου} βαθμού < 65 χρόνια)
- Ηλικία (άνδρες ≥ 45 χρόνων, γυναίκες ≥ 55 χρόνων)

* HDL ≥ 60 mg/dL μετρά ως «αρνητικός» παράγοντας κινδύνου. Παρουσία της αφαιρεί 1 παραγοντα κινδύνου από το σύνολο

Σημείωση: στο ATP III ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) θεωρείται ως ισοδύναμου κινδύνου νόσος με τη ΣΝ. (CHD risk equivalent)

Στάδιο 4: Εάν συνυπάρχουν > 2 παράγοντες κινδύνου (εκτός της LDL) χωρίς ΣΝ ή νόσο ισοδύναμου κινδύνου με ΣΝ γίνεται βραχυπρόθεσμη εκτίμηση 10 ετών για κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ.

Τρία επίπεδα για 10ετή εκτίμηση για κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ

- $> 20\%$ - ισοδύναμου κινδύνου νόσος με τη ΣΝ (CHD risk equivalent)
- 10-20%
- $< 10\%$

Στάδιο 5: Προσδιορισμός κατηγορίας κινδύνου (Πίνακας 1. 5)

- Εκτίμηση επιπέδων-στόχου LDL-C
- Εκτίμηση ανάγκης για αλλαγή τρόπου ζωής (TLC -therapeutic lifestyle changes)

- Εκτίμηση αναγκαιότητας χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής

Πίνακας 1. 5: LDL-C στόχοι, όρια για αλλαγή τρόπου ζωής (TLC) και φαρμακοθεραπεία σε διάφορες κατηγορίες κινδύνου.

Κατηγορία κινδύνου	LDL Στόχος	Επίπεδα LDL που απαιτούν αλλαγή τρόπου ζωής (TLC)	Επίπεδα LDL που χρήζουν έναρξης φαρμακευτικής αγωγής
ΣΝ ή ισοδύναμου κινδύνου νόσος με τη ΣΝ (10-ετής κίνδυνος >20%)	<100 mg/dL	≥100 mg/dL	≥130 mg/dL (100-129 mg/dL:προεραϊκή χρήση φαρμάκων)*
2+ παράγοντες κινδύνου (10-ετής κίνδυνος ≤20%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	10-ετής κίνδυνος 10-20%: ≥130 mg/dL 10-ετής κίνδυνος <10%: ≥160 mg/dL
0-1 Παράγοντας κινδύνου**	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL (160-189 mg/dL: προεραϊκή φαρμακευτική αγωγή για μείωση της LDL)

* Μερικές αρχές προτείνουν τη χρήση φαρμάκων για μείωση της LDL στην κατηγορία αυτή αν επίπεδα LDL <100 mg/dL δεν μπορούν να επιτευχθούν μέσω TLC. Άλλοι προτιμούν τη χρήση φαρμάκων που τροποποιούν αρχικά τα τριγλυκερίδια και την HDL όπως το νικοτινικό οξύ ή φιβράτες.

** Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με 0-1 παράγοντα κινδύνου έχουν ένα 10-ετή κίνδυνο <10%, γ'αυτό η 10-ετής εκτίμηση για κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι απαραίτητη.

Αλγόριθμος για αξιολογήση και θεραπεία υπερχοληστερολαιμίας⁴

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

-λιποπρωτεϊνικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL)

-εκτίμηση παραγόντων κινδύνου (οικογενειακό και ατομικό ιστορικό)

↓

LDL > 130 mg/dl → αποκλεισμός δευτερογενών αιτιών

↓

-Γλυκόζη, TSH

-Ηπατικές και νεφρικές λειτουργικές δοκιμασίες

↓

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

↓

Πρωτογενής πρόληψη

Χαμηλός κίνδυνος

(<2 παραγοντες κινδυνου)

• LDL > 160 mg/dl

↓

Διαιτητική θεραπεία

• LDL > 190 mg/dl

↓

Διαιτητική θεραπεία

& φαρμακευτική αγωγή

↓

Πρωτογενής πρόληψη

Υψηλός κίνδυνος

(≥2 παραγ. κινδύνου)

• LDL > 130 mg/dl

↓

Διαιτητική θεραπεία

& φαρμακευτική αγωγή

↓

Δευτερογενής πρόληψη

(περιλαμβάνει ΣΔ)

LDL > 100 mg/dl

↓

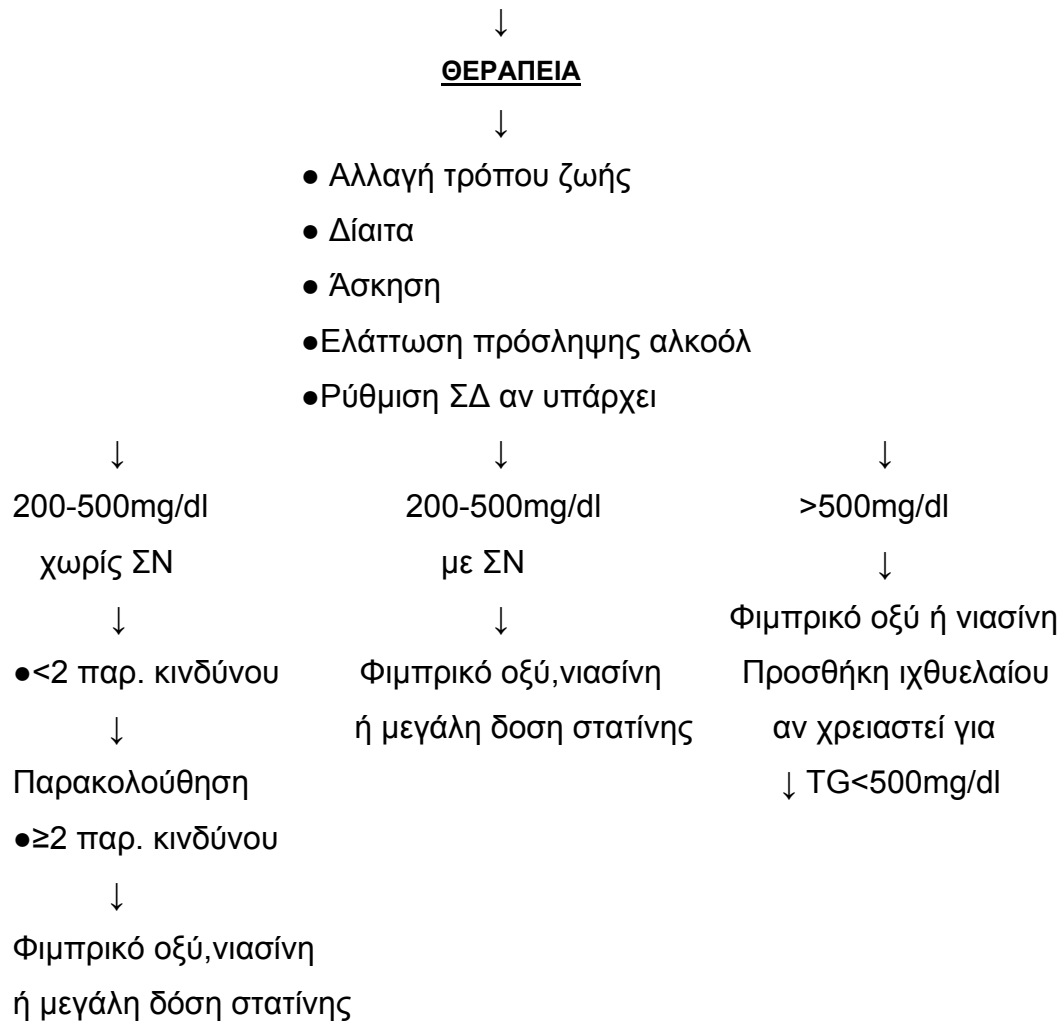
Διαιτητική θεραπεία

& φαρμακευτική αγωγή

Αλγόριθμος για αξιολογήση και θεραπεία υπερτρυγλυκεριδαιμίας⁴

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

- Ιστορικό εξανθηματικών ξανθωμάτων ή κοιλιακού πόνου (παγκρεατίτιδα)
- Άσκηση, αύξηση βάρους, αγωγή με οιστρογόνα, πρόσληψη αλκοόλ, ΣΔ
- Λιποπρωτεϊνικό προφίλ (TC, TG, HDL, LDL)
- Γλυκόζη αίματος, TSH, ηπατικές και νεφρικές λειτουργικές δοκιμασίες
- Εξέταση για δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία εάν είναι αυξημένα LDL, TAG
- Εκτίμηση παραγόντων κινδύνου (οικογενειακό, ατομικό ιστορικό)



1. 7. Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες

Φιβράτες

Οι φιβράτες είναι αγωνιστές του υποδοχέα PPAR-α (peroxisome proliferator-activated receptor-α) ενεργώντας μέσω μεταγραφικών παραγόντων που ρυθμίζουν διάφορα στάδια στο μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών. Κατά συνέπεια, έχουν καλή αποτελεσματικότητα στη μείωση τόσο των επιπέδων των τριγλυκεριδίων νηστείας, καθώς και των μεταγευματικών επιπέδων τους, αλλά και των καταλοίπων της πλούσιας σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνης (TRL- triglyceride-rich lipoprotein)¹¹. Υποστηρίζεται επίσης ότι η μείωση της LDL-C και η αύξηση της HDL-C επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης της λιπάσης των πρωτεϊνών (LPL),

διέγερσης του καταβολισμού των VLDL και την αναστολή της αναγωγή του HMG-CoA¹.

Πρόσφατη μετά-ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία με φιβράτες μείωσε σοβαρά στεφανιαία επεισόδια κατά 13%, με πιο εμφανή και ισχυρά αποτελέσματα σε ασθενείς με αυξημένα TG (>200 mg/dl)⁵⁶. Οι ενδείξεις χορήγησής τους περιλαμβάνουν υπερλιπιδαιμίες τύπου IIa, IIb, III, IV και V που δεν ανταποκρίνονται στη διαιτητική αγωγή.⁵⁶ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες τους περιλαμβάνουν γαστρεντερική δυσφορία (~5%), ερύθημα, κνησμό (2%), μυαλγία, αύξηση ηπατικών ενζύμων και χολολιθίαση¹¹. Επίσης θάμβος όρασης, μυαλγίες, μείωση γενετήσιας δραστηριότητας, αναιμία, λευκοπενία και ηωσινοφιλία⁵⁶.

Νικοτινικό οξύ

Το νικοτινικό οξύ φαίνεται να αυξάνει την HDL-C μειώνοντας τον καταβολισμό της HDL και κυρίως αυξάνοντας τη σύνθεση της apo A1 στο ήπαρ¹¹. Ακόμα μειώνει τη βιοσύνθεση των τριγλυκεριδίων μέσω αναστολής της βιοσύνθεσης και εστεροποίησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων προκαλώντας υδρόλυση των απολιποπρωτεϊνών της Β-ομάδας. Αυτές οι δράσεις οδηγούν σε μείωση των επιπέδων VLDL και LDL. Τέλος, αυξάνει τη δραστηριότητα της LPL διευκολύνοντας την αποικοδόμηση των χυλομικρών και των τριγλυκεριδίων των VLDL¹. Το νικοτινικό οξύ χρησιμοποιείται σήμερα ως επί το πλείστον ως μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης (ER). Σε δόση των 2 g/μέρα μειώνει τα τριγλυκερίδια κατά ~ 20-40% και την LDL-C κατά 15-18%, και αυξάνει την HDL-C κατά ~ 15-35%⁵⁷. Το νικοτινικό οξύ χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας και της υπερτριγλυκεριδαιμίας. Ανεπιθύμητες ενέργειές του είναι η αγγειοδιαστολή, δυσπεψία, ερύθημα δέρματος και προσώπου, ξηρότητα δέρματος και γαστρεντερικές διαταραχές. Αρχικά, χορηγείται σε χαμηλές δόσεις 100 mg x 2 οι οποίες προοδευτικά αυξάνονται. Μετά τη χορήγηση για 2-4 εβδομάδες απαιτείται κλινικοοργαστηριακός έλεγχος του ήπατος, προσδιορισμός του ουρικού οξέος και δοκιμασία γλυκόζης, καθώς μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα και υπεργλυκαιμία¹.

Ρητίνες ανταλλαγής ιόντων (χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη, κολεσεβελάμη) :

Δρουν δεσμεύοντας τα χολικά οξέα στο έντερο και εμποδίζοντας έτσι την επαναπορρόφησή τους και τη μεταφορά τους στο ήπαρ με αποτέλεσμα την μετατροπή μεγαλύτερων ποσοτήτων χοληστερόλης σε χολικά οξέα. Ακόμα, αυξάνεται η δραστηριότητα των ηπατικών υποδοχέων της LDL με αποτέλεσμα την αυξημένη αποικοδόμηση της LDL-χοληστερόλης⁵⁶. Η χρήση των ρητινών μπορεί να διεγείρει την παραγωγή χολικών οξέων που συνοδεύεται συχνά από ανάλογη (παροδική) αύξηση-παραγωγή τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, οπότε και αντενδείκνυνται σε υπερτρυγλυκεριδαιμία¹. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν δυσκοιλιότητα, κοιλιακά άλγη, μετεωρισμό, ναυτία, εμέτους, οπισθοστερνικό καύσο, ανορεξία, διάρροια, στεατόρροια, αιμορροΐδες, εξάνθημα, αιμορραγική διάθεση λόγω υποπροθρομβιναιμίας, ανεπάρκεια βιταμίνης A και D, οστεοπόρωση σε μακροχρόνια λήψη, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, θρομβοφλεβίτιδα, ισχαιμία μυοκαρδίου, αρθρίτιδα, μυαλγίες, ιρίτιδα, αιματουρία, αύξηση ή απώλεια βάρους. Αλληλεπιδρούν με αρκετά φάρμακα αφού καθυστερούν ή εμποδίζουν την απορρόφηση από το έντερο πολλών παραγόντων όπως: κουμαρινικά, χλωροθειαζίδη, καρδιακές γλυκοσίδες, πενικιλίνη, τετρακυκλίνη, φαινοβαρβιτάλη, φυλλικό οξύ, σίδηρος, ορμόνες θυρεοειδούς, κεφαλοσπορίνες, κλινδαμυκίνη, τριμεθοπρίμη.⁵⁶

Πρωτεϊνικοί αναστολείς της μεταφοράς χολεστυρεστέρων

Μέχρι σήμερα, ο αποτελεσματικός παράγοντας για την αύξηση των χαμηλών επιπέδων HDL-χοληστερόλης σχετίζεται με την αναστολή της πρωτεΐνης μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης (CETP). Η αύξηση της HDL-C \geq 100% είναι δόσοεξαρτώμενη. Μεταξύ τριών αναστολέων CETP (torcetrapib, dalcetrapib, και anacetrapib), η torcetrapib αποσύρθηκε λόγω αυξημένης θνησιμότητας. Εκ των υστέρων, φαίνεται ότι τα επιβλαβή αποτελέσματα της torcetrapib σχετίζονται με την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (RAAS). Η ανάπτυξη της dalcetrapib και anacetrapib βρίσκεται σε εξέλιξη.¹¹

Μελλοντικές προοπτικές

Σημαντικές εξελίξεις στην έρευνα για δραστικούς παράγοντες για την αύξηση της HDL-C και της apo A1 είναι στον ορίζοντα. Μεταξύ αυτών, το μεγάλο ενδιαφέρον εστιάζεται στα μιμητικά πεπτίδια της apo A1 που δεν δραστηριοποιούνται μόνο στην κυτταρική εκροή χοληστερόλης, αλλά ίσως έχουν παράλληλα και αντιφλεγμονώδεις δράσεις.¹¹

1. 8. Θεραπεία υπερλιπιδαιμίας

Σύμφωνα με το NCEP⁵⁴ [National Cholesterol Education Program (Third Report of the expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III-ATPIII)], τα βήματα για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας είναι τα ακόλουθα:

Βήμα 1: Έναρξη αλλαγής τρόπου ζωής (TLC) αν τα επίπεδα LDL είναι πάνω από το στόχο.

TLC Στοιχεία

- TLC Δίαιτα:
 - Κορεσμένα λιπαρά <7% των θερμίδων, χοληστερόλη <200 mg/μέρα
 - Πρόταση για παχύρρευστες διαλυτές (10-25 g/μέρα) και φυτικές στανόλες/στερόλες (2g/day) ως θεραπευτικές εναλλακτικές για την ενίσχυση της μείωσης της LDL
- Διαχείριση Σωματικού Βάρους
- Αύξηση σωματικής δραστηριότητας

Βήμα 2: Εκτίμηση για προσθήκη φαρμακευτικής αγωγής (Πίνακας 1. 6) αν τα επίπεδα LDL υπερβαίνουν αυτά που αναφέρονται στον πίνακα 5.

- Εκτίμηση σύγχρονης φαρμακευτικής αγωγής και αλλαγή τροπού ζωής για στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και άλλες νόσους ισοδύναμες με ΣΝ.
- Εκτίμηση προσθήκης φαρμάκων παράλληλα με αλλαγή τρόπου ζωής μετά από 3 μήνες, για τις άλλες κατηγορίες κινδύνου.

Πίνακας 1. 6: Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες-δράσεις-ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία φαρμάκου	Φαρμακα και ημερήσιες δόσεις	Λιπίδια και λιποπρωτεΐνες που επηρεάζονται	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Αντενδείξεις
Στατίνες (αναστολείς ρεδοουκτάσης HMG-CoA)	Λοβαστατίνη (20-80 mg) Πραβαστατίνη (20-40 mg) Σιμβαστατίνη (20-80 mg) Φλουβαστατίνη (20-80 mg) Ατορβαστατίνη (10-80 mg) Σεριβαστατίνη (0.4-0.8 mg)	LDL-C ↓18-55% HDL-C ↑5-15% TG ↓7-30%	Μυοπάθεια Αύξηση ηπατικών ενζύμων	<u>Απόλυτες:</u> <input type="checkbox"/> Ενεργή ή χρόνια ηπατική νόσος <u>Σχετικές:</u> <input type="checkbox"/> Ταυτόχρονη λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων*
Χολικό Οξύ Συμπλοκοποιητές	Χολεστυραμίνη (4-16 g) Κολεσιπόλη (5-20 g) Κολεσεβελάμη (2.6-3.8 g)	LDL-C ↓15-30% HDL-C ↑3-5% TG χωρίς αλλαγή	Γαστρεντερική δυσφορία Δυσκοιλιότητα Μειωμένη απορρόφηση άλλων φαρμάκων	<u>Απόλυτες:</u> <input type="checkbox"/> δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία <input type="checkbox"/> TAG>400 mg/dL <u>Σχετικές:</u> <input type="checkbox"/> TAG>200 mg/dL
Νικοτινικό οξύ	Άμεσης αποδέσμευσης κρυσταλλικό νικοτινικό οξύ (1. 5-3 gm) Παρατεταμένης αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ (1-2 g) Διαρκούς(Sustained) αποδέσμευσης νικοτινικό οξύ (1-2 g)	LDL-C ↓5-25% HDL-C ↑15-35% TG ↓20-50%	Ερυθρότητα προσώπου Υπεργλυκαιμία Υπερουριχαιμία ή ουρική αρθριτιδα Δυσφορία ανώτερου γαστρεντερικού Ηπατοτοξικότητα	<u>Απόλυτες:</u> <input type="checkbox"/> Χρόνια ηπατική νόσος <input type="checkbox"/> Οξεία ουρική αρθριτιδα <u>Σχετικές:</u> <input type="checkbox"/> ΣΔ <input type="checkbox"/> Υπερουριχαιμία <input type="checkbox"/> Πεπτικό Έλκος
Φιβράτες	Γεμφιπροζίλη (600mg BID) Φενοφιβράτη (200mg) Κλοφιβράτη (1000mg BID)	LDL-C ↓5-20% (ίσως αυξηθεί σε ασθενείς με υψηλά TG) HDL-C ↑10-20% TG ↓20-50%	Δυσπεψία Χολολιθιαση Μυοπάθεια	<u>Απόλυτες:</u> <input type="checkbox"/> Σοβαρή νεφρική νόσος <input type="checkbox"/> Σοβαρή ηπατική νόσος

*Η κυκλοσπορίνη, τα μακρολοδικά αντιβιοτικά, αρκετά αντιμυκητιασικά φάρμακα καθώς και αναστολείς κυτοχρώματος P-450 (οι φιβράτες και το νικοτινικό οξύ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με τη δέουσα προσοχή)

Βήμα 3: Αναγνώριση μεταβολικού συνδρόμου (βλ. 1.4.5) και αντιμετώπισή του μετά από 3 μήνες αλλαγής τρόπου ζωής (TLC).

Βήμα 4: Αντιμετώπιση αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων

ATP III Ταξινόμηση τριγλυκεριδίων ορού (mg/dL)⁵⁴

< 150	Φυσιολογικά
150-199	Οριακά αυξημένα
200-499	Υψηλά
≥500	Πολύ υψηλά

Αντιμετώπιση αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων (≥ 150 mg/dL)

- Αρχικός στόχος της θεραπείας είναι αποκατάσταση των επιπέδων LDL.
- Εντατικοποίηση ελέγχου ΣΒ
- Αύξηση φυσικής δραστηριότητας
- Αν τα TG ≥ 200 mg/dL μετά την αποκατάσταση των επιπέδων LDL, θέτουμε στόχο για την non-HDL χοληστερόλη* (30 mg/dL υψηλότερα του LDL στόχου). (Πίνακας 1. 7)

* Η non-HDL χοληστερόλη προκύπτει αφαιρώντας την τιμή της HDL χοληστερόλης από την τιμή της ολικής χοληστερόλης, δηλαδή:

$$\text{Non-HDL χοληστερόλη} = \text{Ολική χοληστερόλη} - \text{HDL χοληστερόλη}$$

Πίνακας 1.7 Σύγκριση Στόχων LDL-C και nonHDL-C για 3 κατηγορίες κινδύνου⁵⁴

Κατηγορία κινδύνου	LDL Στόχος (mg/dL)	Non-HDL Στόχος (mg/dL)
Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ) και νόσοι ισοδύναμου κινδύνου με ΣΝ (10-ετης κίνδυνος >20%)	<100	<130
2+ παράγοντες κινδύνου και 10-ετης κίνδυνος \leq 20%	<130	<160
0-1 Παράγοντες κινδύνου	<160	<190

Αν τα τριγλυκερίδια είναι 200-499 mg/dL αφού έχει επιτευχθεί ο στόχος για την LDL γίνεται εκτίμηση φαρμάκου για να επιτευχθεί ο στόχος non-HDL:

- Εντατικοποίηση θεραπείας με παράγοντα μείωσης της LDL, ή
- Προσθήκη νικοτινικού οξέος ή φιβράτης για περαιτέρω μείωση της VLDL.

Αν τα τριγλυκερίδια \geq 500 mg/dL, απαιτείται πρώτα μείωση επιπέδων τριγλυκεριδίων προς αποφυγή εμφάνισης παγκρεατίτιδας:

- Δίαιτα πολύ χαμηλή σε λιπαρά (\leq 15% λίπος του συνόλου θερμίδων)
- Εντατικοποίηση ελέγχου σωματικού βάρους και αύξηση φυσικής δραστηριότητας
- Φιβράτες ή νικοτινικό οξύ
- Όταν τα τριγλυκερίδια <500 mg/dL, γίνεται στροφή σε θεραπεία μείωσης LDL.

Θεραπεία χαμηλής HDL (<40 mg/dL)

- Επίτευξη επιπέδων-στόχου για την LDL, και έπειτα:
- Εντατικοποίηση ελέγχου ΣΒ και αύξηση φυσικής δραστηριότητας
- Αν τα τριγλυκερίδια είναι 200-499 mg/dL, θέτουμε στόχο non-HDL

- Αν τα τριγλυκερίδια < 200 mg/dL και η HDL είναι μειωμένη παρουσία στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) ή νόσου ισοδύναμου κινδύνου με ΣΝ γίνεται εκτίμηση για προσθήκη νικοτινικού οξέος ή φιβράτης.

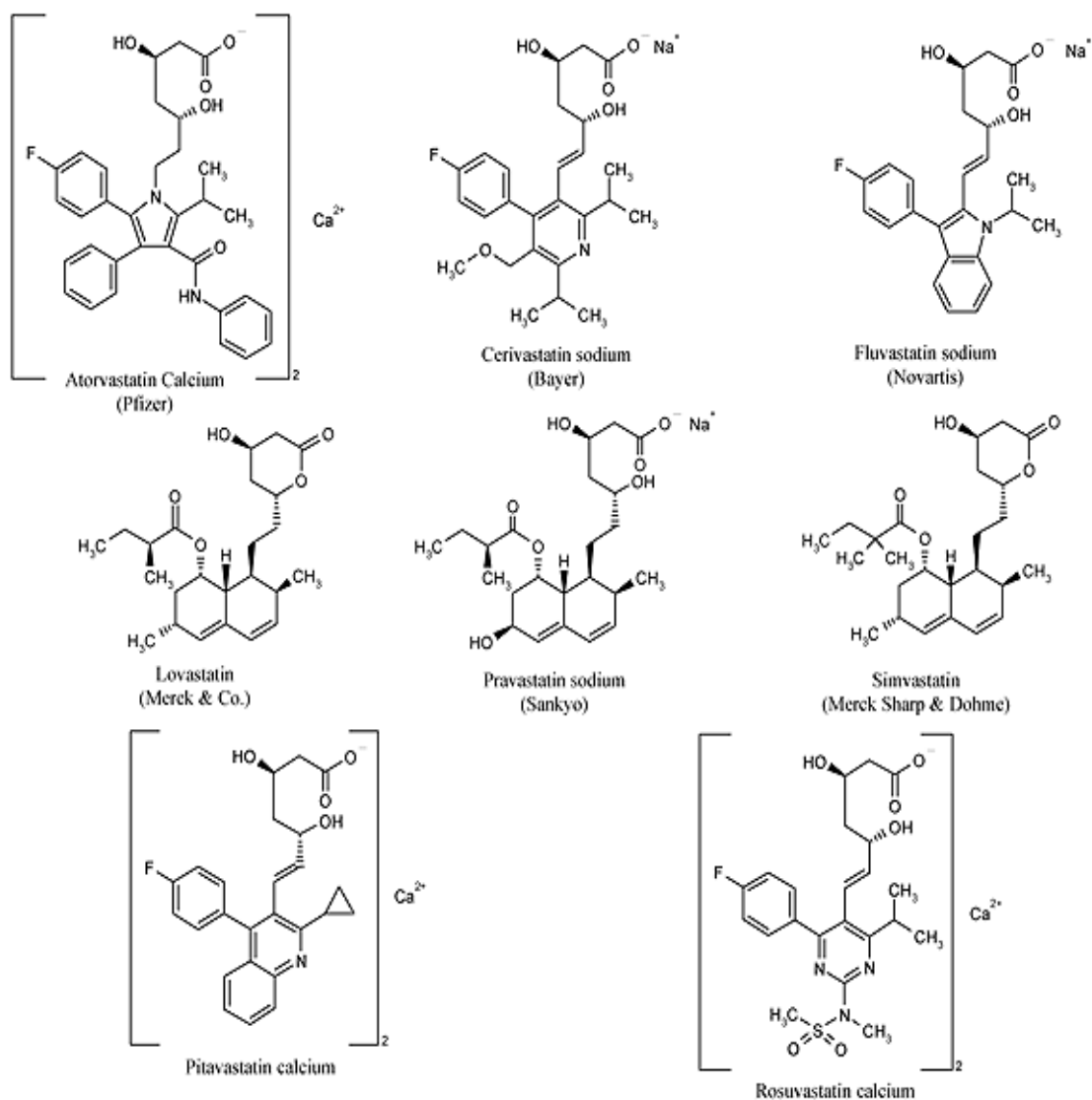
2. ΣΤΑΤΙΝΕΣ

2.1 Εισαγωγή - Ιστορικά στοιχεία

Οι στατίνες έχουν συμβάλει τα μέγιστα στην ιατρική περίθαλψη από τα τέλη του εικοστού αιώνα μέσα από το ρόλο τους στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων και τη μείωση της συνολικής θνησιμότητας¹⁷. Ιστορικά οι στατίνες απομονώθηκαν από το μύκητα *Penicilium citrinium*¹. Η κομπακτίνη (compactin) η πρώτη στατίνη ανακαλύφθηκε στα μέσα του 1970 από τον Akira Endo. Η κλινική διαθεσιμότητα της λοβαστατίνης, πραβαστατίνης και σιμβαστατίνης χρονολογείται στα 1987, 1989 και 1992 αντίστοιχα. Αργότερα αναπτύχθηκαν η φλουβαστατίνη, η σεριβαστατίνη (αποσύρθηκε από την αγορά το 2001), η ατορβαστατίνη, η πιταβαστατίνη και η ροσουβαστατίνη¹⁷.

2.2 Δομή

Δομικά οι στατίνες αποτελούν παράγωγα της μεβαστατίνης που απομονώθηκε ως φυσικός δευτερογενής μεταβολίτης από μύκητες και περιέχουν μια ομάδα δομικά ανάλογη προς το HMG-CoA (Εικόνα 2.1). Οι μεβαστατίνη, λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και πραβαστατίνη αποτελούν δευτερογενείς μεταβολίτες, καθεμιά από τις οποίες περιέχει το δακτύλιο του εξα-υδρο-ναφθαλινίου. Οι φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη και σεριβαστατίνη αποτελούν συνθετικές οργανικές φαρμακευτικές ενώσεις¹.

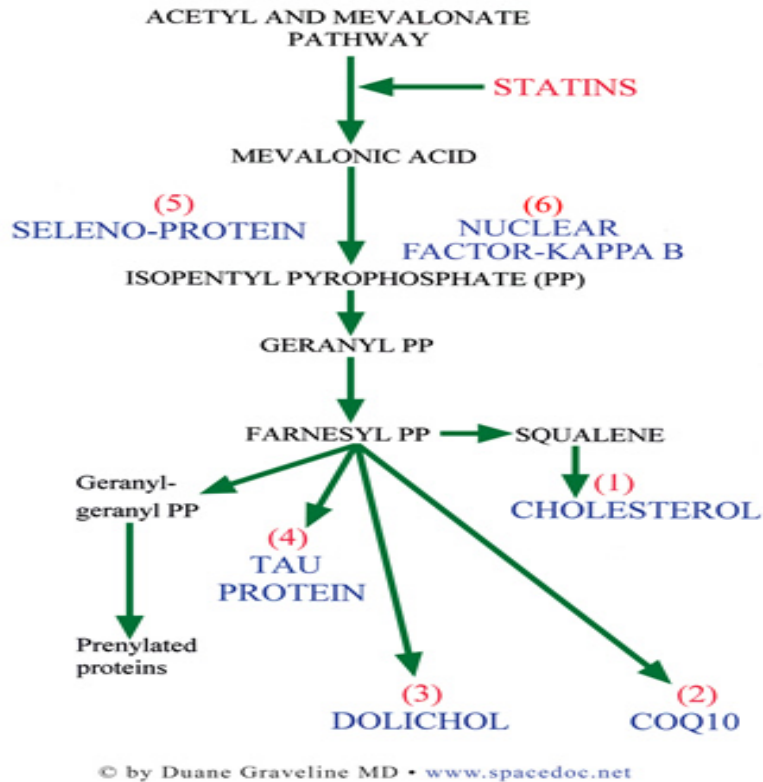


Εικόνα 2.1 : Δομή στατινών⁵⁸

2. 3 Φαρμακολογία

2.3.1. Μηχανισμός Δράσης

Οι στατίνες στοχεύουν ηπατοκύτταρα και αναστέλλουν τη ρεδουκτάση του HMG-CoA, το ένζυμο που μετατρέπει το HMG-CoA σε μεβαλονικό οξύ, μια πρόδρομη ουσία της χοληστερόλης²⁴ (Εικόνα 2. 2, Εικόνα 2.3). Πρόκειται για αντιστρεπτούς συναγωνιστικούς αναστολείς αυτής της αναγωγάσης.^{1,24}



Εικόνα 2. 2: Μονοπάτι μεβαλονικού οξέος

Συγκεκριμένα αλλάζουν τη διαμόρφωση του ενζύμου όταν συνδέονται με το ενεργό του κέντρο. Αυτό αποτρέπει την αναγωγή HMG-CoA να λάβει λειτουργική δομή. Η αναστολή της HMG-CoA αναγωγής καθορίζει τη μείωση της ενδοκυττάριας χοληστερόλης, επάγοντας την ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης η οποία κόβει το στερολικό ρυθμιστικό στοιχείο δέσμευσης πρωτεϊνών (SREBPs) από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Στη συνέχεια το SREBPs μεταφέρεται στον πυρήνα όπου προκαλείται αύξηση της γονιδιακής έκφρασης για τους LDL υποδοχείς. Η μείωση της χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα οδηγεί στην αύξηση των ηπατικών υποδοχέων της LDL (LDL-R) που προκαλεί τη μείωση της κυκλοφορούσης LDL και των πρόδρομων ουσιών αυτής (IDL και VLDL)²⁴. Αυτή η δράση των στατινών στις VLDL εξηγεί την ικανότητά τους να μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (αν και σε μικρό και όχι τόσο συνεπή βαθμό)²⁰. Όλες οι στατίνες μειώνουν την LDL-C μη γραμμικά και δοσοεξαρτώμενα μετά τη χορήγηση μιας ημερήσιας δόσης. Εξίσου αποτελεσματικές είναι και στη μείωση των τριγλυκεριδίων, ενώ έχουν μικρή επίδραση στη HDL¹² και χωρίς να εμφανίζουν τη σχέση δόσης-αποτελέσματος που εμφανίζουν σε σχέση με τη μείωση της LDL-C^{19,24}.

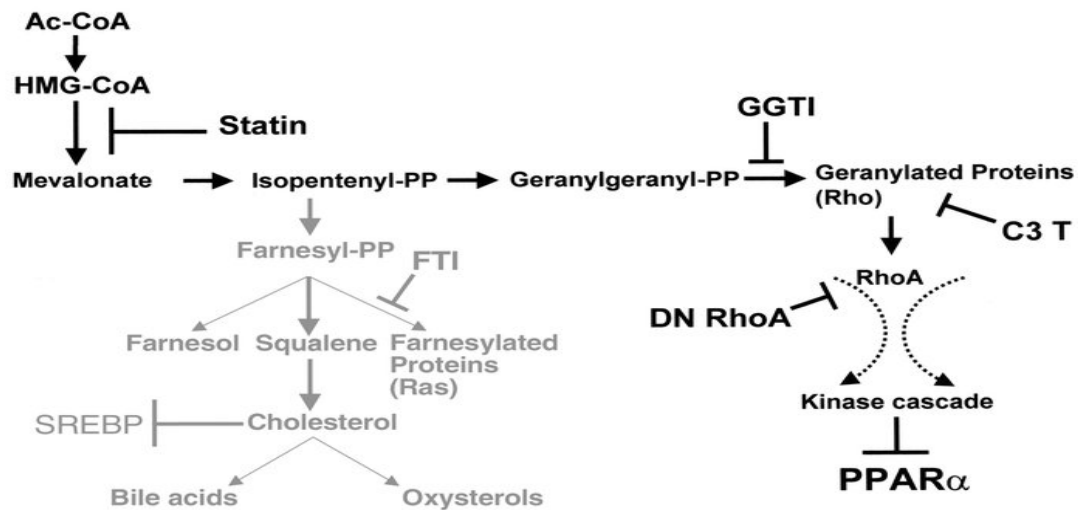
Δεδομένα από μελέτες με εικονικό φάρμακο έδειξαν ότι οι στατίνες προκαλούν σαφείς αυξήσεις στην HDL-C και στην apo-AI, αν και περιορισμένη ήταν η αύξηση της πρώτης σε σχέση με αυτήν που προκαλούν οι φιβράτες και το νικοτινικό οξύ. Συγκεκριμένα, η ροσουβαστατίνη έχει την τάση να αυξάνει την HDL-C περισσότερο σε σχέση με την ατορβαστατίνη, τη σιμβαστατίνη και την πραβαστατίνη¹⁹. Κλινικά δεδομένα από παλαιότερες στατίνες (λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη) έδειξαν μείωση 25-39% στην LDL-C και 8-12% σε τριγλυκερίδια και αύξηση 6-8% στην HDL-C. Αργότερα η ατορβαστατίνη και η πραβαστατίνη παρουσίασαν μείωση έως 55% στην LDL-C, έως 20% στα TAG και έως 10% αύξηση στην HDL-C.⁸

Οι στατίνες αναστέλλουν την ηπατική σύνθεση της apoB-100 με συνέπεια τη μείωση στη σύνθεση και έκκριση των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε τριγλυκερίδια, καθώς και την αύξηση της σύνθεσης των υποδοχέων των apoB/E. Αυτό εξηγεί τη δραστικότητα της ατορβαστατίνης και της σιμβαστατίνης στη μείωση της LDL σε ασθενείς με ομοζυγωτική οικογενή υπερχοληστερολαιμία (μη λειτουργικοί υποδοχείς). Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες των στατινών έχουν αποδοθεί σε πλειάδα μηχανισμών^{24,25}. Σύμφωνα με έναν από αυτούς, οφείλονται στο μειωμένο υπόστρωμα που διατίθεται προς οξειδωση, λόγω των μειωμένων επιπέδων LDL⁵⁹. Η σιμβαστατίνη υποστηρίζεται ότι προκαλεί μείωση της ενδοκυττάριας παραγωγής οξυγόνου μέσω της αναστολής παραγωγής υπεροξειδίου από τα μακροφάγα⁶⁰. Πρόσφατα υποστηρίχθηκε ότι οι στατίνες αναχαιτίζουν το σχηματισμό του υπεροξειδικού ανιόντος στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέσω πρόληψης της πρενυλίωσης (prenylation) της p21 Rac πρωτεΐνης⁶¹. Επίσης οι στατίνες διατηρούν τη δραστηριότητα του ενδογενούς αντιοξειδωτικού συστήματος όπως της υπεροξειδικής δισμουτάσης⁶².

2.3.2 Πορεία ενδοκυττάριου σηματοδοτικού μονοπατιού

Μια πλειάδα πρωτεϊνών συνδέονται ομοιοπολικά με ισοπρενυλιωμένες ομάδες, κυρίως τα C15 φαρνεσυλικά και C20 γερανυλγερανυλικά κατάλοιπα. Το πλέον κοινό κέντρο ισοπρενυλίωσης στις πρωτεΐνες είναι το C-τελικό άκρο «CaaX» (C: κυστεΐνη, A: συχνά ένα κατάλοιπο αλειφατικού αμινοξέος και X: οποιοδήποτε αμινοξύ). Οι πρωτεΐνες φαρνεσυλιώνονται όταν το «X» είναι Ala,

Met ή Ser και γερανυλγερανυλιώνονται όταν το «X» είναι Leu. Και στις δυο περιπτώσεις η ομάδα πρενυλίωσης συνδέεται ενζυμικά με το άτομο του S (θείου) στο μόριο της κυστεΐνης μέσω θειαιθερικού (thioether) δεσμού. Το «aaX» τριπεπτίδιο αποκόπτεται πρωτεολυτικά, και το ελεύθερο τελικό καρβοξυλικό άκρο εστεροποιείται με μια μεθυλομάδα. Πολλές πρενυλιωμένες (prenylated) πρωτεΐνες συνδέονται με ενδοκυτταρικές μεμβράνες και η μετάλλαξη (mutation) των κυστεϊνικών κέντρων πρενυλίωσης εμποδίζει τον μεμβρανικό τους εντοπισμό. Η υδροφοβική πρενυλομάδα λειτουργεί ως ενδιάμεση για την αγκυροβόληση της πρωτεΐνης σε μια μεμβράνη. Πρενυλιωμένες πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένους μεμβρανικούς υποδοχείς πρόσδεσης πρωτεϊνών και ως εκ τούτου η πρενυλίωση επίσης μεσολαβεί για τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών. Πολλά ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μόρια σχετίζονται με πρενυλιωμένες πρωτεΐνες. Οι ειδικοί υποδοχείς στην επιφάνεια του κυττάρου συνδέονται με τριμερείς G-πρωτεΐνες ή έχουν δράσεις κινασών Ser/Thr/Tyr. Η γερανυλγερανυλιωμένη υπομονάδα των G πρωτεϊνών (γ-υπομονάδα) σχετίζεται με τη λήψη εξωκυττάρων σημάτων τα οποία στη συνέχεια μεταφέρονται στα δευτερογενή ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μόρια. Μια άλλη σημαντική τάξη σηματοδοτικών μορίων αφορούν στην Ras οικογένεια, τα οποία είναι φαρνεσυλιωμένα και μεσολαβούν στις δράσεις των κινασών Ser/Thr/tyr των μεμβρανικών υποδοχέων. Η οδός του μεβαλονικού αποδίδει μια σειρά από isoprenoids που είναι ζωτικής σημασίας για ποικίλλες κυτταρικές δράσεις. Αυτά περιλαμβάνουν την ισοπροτενυλική αδενοσίνη, παρούσα σε ορισμένους τύπους t-RNA, dolichols που απαιτούνται για σύνθεση γλυκοπρωτεϊνών και poly-isoprenoid πλευρικές αλυσίδες της ουβικινόνης και hemeA που συμμετέχουν στην μεταφορά ηλεκτρονίων^{1,24} (Εικόνα 2.3).



Εικόνα 2.3: Διασταύρωση μονοπατιών στατινών και PPARα

C3T: C3 transferase, DN: dominant negative, PP: pyrophosphate. Το μονοπάτι με το έντονο μαύρο χρώμα ενοχοποιείται για τη ρύθμιση PPARα από τις στατίνες. Τα άλλα μονοπάτια του μεταβολισμού του μεβαλονικού απεικονίζονται με γκρι χρώμα.⁶³

2. 4 Στοιχεία φαρμακοκινητικής ατορβαστατίνης και σιμβαστατίνης

Όλες οι στατίνες που διατίθενται σήμερα στην αγορά παρουσιάζουν καλή απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα. Η σιμβαστατίνη είναι λιπόφιλος παράγοντας και διαπερνά την πλασματική μεμβράνη μέσω παθητικής διάχυσης, ενώ άλλες στατίνες αναγνωρίζονται από ειδικά συστήματα μεταφοράς. Η σιμβαστατίνη και η ατορβαστατίνη αποτελούν υποστρώματα της P-gp. Η τελευταία αποτελεί μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική μεταφορά φαρμάκων.²⁰

Οι στατίνες χορηγούνται per os και απορροφούνται από το γαστρεντερικό σύστημα. Εμφανίζουν φαινόμενο πρώτης διόδου (first pass effect) και μεταβολίζονται κυρίως από τα κυτοχρώματα CYP3A4 και CYP2C9. Η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη μεταβολίζονται από το CYP3A4. Μικρό ποσοστό της ατορβαστατίνης μεταβολίζεται. Ο βαθμός κάθαρσης των παραγόντων αυτών εξαρτάται από μεταφορείς που εμπλέκονται στην ηπατική πρόσληψη και στη χολική έκκριση²⁰. Επίσης κι άλλα ισοένζυμα όπως CYP2C8, CYP2C19 και CYP2D6 εμπλέκονται στο μεταβολισμό των στατινών.¹¹

Λιγότερο από το 5-20% της χορηγούμενης δόσης εισέρχεται στο πλάσμα. Οι ενεργοί μεταβολίτες (τα β-υδροξυοξέα που προκύπτουν μέσω του μεταβολισμού στο ήπαρ) συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 95%. Οι στατίνες επιτυγχάνουν μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα (C_{max}) εντός 1-4 ωρών ανάλογα με τη χορηγούμενη στατίνη. Το 70% περίπου των ενεργών μεταβολιτών τους απεκκρίνονται από το ήπαρ¹. Εξάριση αποτελεί η πραβαστατίνη το 47% της οποίας απομακρύνεται μέσω των ούρων σε αναλλοίωτη μορφή.²⁰

Η λοβαστατίνη και η σιμβαστατίνη λειτουργούν ως προφάρμακα που παρέχουν ενεργούς μεταβολίτες. Ορισμένες στατίνες χορηγούνται υπό μορφή αλάτων Na⁺ και Ca⁺⁺. Η ατορβαστατίνη παρουσιάζει το μακρύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (t_{1/2}=20 ώρες) σε αντίθεση με τις άλλες (t_{1/2} περίπου 1-4 ώρες)¹ (Πίνακας 2. 1).

Πίνακας 2. 1: Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά στατινών²⁰

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΦΛΟΥΒΑΣΤΑΤΙΝΗ	ΠΡΑΒΑΣΤΑΤΙΝΗ	ΛΟΒΑΣΤΑΤΙΝΗ	ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ	ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝΗ
ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ (%)	98	34	30	60-80	30
ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ	λιποδιαλυτή	υδατοδιαλυτή	λιποδιαλυτή	λιποδιαλυτή	λιποδιαλυτή
ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ (%)	19-29	18	5	<5	12
ΠΡΟΦΑΡΜΑΚΟ	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Όχι
ΠΡΩΤΕΙΝΙΚΗ ΣΥΝΔΕΣΗ (%)	>98	50	>95	>95	>98
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ	CYP2C9	Σύζευξη	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
ΕΝΕΡΓΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ	Όχι	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι
t _{1/2} (ώρες)	<1	1-3	2-4	2-3	11-14
ΑΜΕΤΑΒΛΗΤΗ ΕΚΚΡΙΣΗ ΣΤΑ ΟΥΡΑ (%)	-	47	10	-	<2
ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΥΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΑΠΌ ΤΟ ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΣΤΗ ΧΟΛΙΚΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ	BSEP	OATP1B1, OATP2B1, OAT3, BSEP, BCRP, MDR1, MRP2	OATP1B1	OATP1B1	OATP1B1

2. 5 Θεραπευτικές χρήσεις

Οι στατίνες αποτελούν φάρμακα που παίζουν σημαντικό θεραπευτικό ρόλο στην πρωτοπαθή και δευτεροπαθή θεραπεία της στεφανιαίας νόσου που αναπτύσσεται ως συνέπεια της υπερχοληστερολαιμίας¹. Οι αναστολείς της ρεδοукτάσης του HMG-CoA συνταγογραφούνται συχνά για τα πλεονεκτήματά τους επί του καρδιαγγειακού συστήματος καθώς εκτός από τη δραστική μείωση των επιπέδων της LDL-C, διαθέτουν πλειοτροπικές δράσεις όπως αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες²³. Μελέτες που σχετίζονται με τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους και τη μείωση θανατηφόρων συμβάντων πνευμονίας και σήψης διενεργούνται ως σήμερα^{64,65,66}. Ωστόσο, ευρήματα συστηματικών μελετών δεν υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι στατίνες μειώνουν τον κίνδυνο λοιμώξεων¹⁶. Επίσης έχει αποδειχθεί ότι οι στατίνες περιορίζουν τον κίνδυνο για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου.⁶⁷

2. 6 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνήθως συνδέονται με τη χρήση στατινών περιλαμβάνουν μυϊκές κράμπες, κόπωση, αδυναμία, και, σε σπάνιες περιπτώσεις, ραβδομυόλυση (ταχεία βλάβη των μυών που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο)⁵⁶. Συχνά, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να γίνουν εμφανείς κατά τη διάρκεια ή μετά από επίπονες περιόδους της άσκησης¹⁸. Περίπου 25 εκατομμύρια Αμερικανοί χρησιμοποιούν στατίνες, και 5% έως 18% αυτών των ασθενών δηλώνουν κάποια μορφή μυαλγίας που εκδηλώνεται ως μυϊκές κράμπες, πόνος, κόπωση και σπάνια ραβδομυόλυση. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες.⁶⁸ Η προχωρημένη ηλικία, η παρουσία νεφρικής ή ηπατικής νόσου, η χρήση ταυτόχρονα φαρμάκων, και το γυναικείο φύλο αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για τις στατίνες που σχετίζονται με μυοπάθεια¹⁸. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ESC/EAS¹¹, γίνεται ανεκτή αύξηση της CPK (κρεατινικής φωσφοκινάσης) ορού 5 φορές άνω του ανώτερου φυσιολογικού ορίου της, μετά από 2 μετρήσεις. Επίσης οι στατίνες μπορεί να οδηγήσουν σε

αύξηση των τρανσαμινασών (0.5-2% των ασθενών) και γίνεται ανεκτή αύξηση τους 3 φορές άνω του ανώτερου φυσιολογικού ορίου τους, με μέτρηση που γίνεται μέσα σε 2-3 εβδομάδες από τη χορήγηση τους (Πίνακας 1. 6).

2. 7 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι στατίνες εισέρχονται στο ήπαρ μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας (first pass effect) και μεταβολίζονται κυρίως από τα κυτοχρώματα CYP3A4 (σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, ατορβαστατίνη) και CYP2C9 (φλουβαστατίνη). Έτσι, άλλα φάρμακα - υποστρώματα αυτών των CYPs μπορεί να επηρεάσουν το μεταβολισμό των στατινών.

Ο συνδυασμός των στατινών με φιβράτες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για μυοπάθεια. Ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος για τη γεμφιβροζίλη, σε σύγκριση με άλλες φιβράτες, όπως η φαινοφιβράτη, βεζαφιβράτη ή σιπροφιβράτη. Ο κίνδυνος για μυοπάθεια με το νικοτινικό οξύ έχει συζητηθεί, αλλά σε πρόσφατες αξιολογήσεις δεν είναι αυξημένος.¹¹

3. ΡΟΔΙ

3. 1 Εισαγωγή και ιστορικές αναφορές

Το ρόδι, *Punica granatum*, είναι ένα αρχαίο, μυστηριώδες και μοναδικό φρούτο που είναι κυρίαρχο μέλος από τα δύο είδη που αποτελούν την οικογένεια Lythraceae ή (Punicaceae). Το δεύτερο μέλος της οικογενείας είναι το *Punica protorunica* που είναι λιγότερα διαδεδομένο και φύεται μόνο στο νησί Σοκότρα της Υεμένης⁷⁰. Το ρόδι έγινε γνωστό από την αρχαιότητα -πριν οι ιατρικές του ιδιότητες είχαν περιγραφεί - ως σύμβολο ζωής, αναγέννησης, γονιμότητας και αφθονίας και θεωρούνταν ιερό σε διάφορους πολιτισμούς και θρησκείες^{71,72}. Στην Ελληνική Μυθολογία υπάρχουν πολλές αναφορές στη Ροδιά. Ήταν το χαρακτηριστικό φρούτο του Άδη, το οποίο κατανάλωσε η

Περσεφόνη λίγο πριν απελευθερωθεί από τον κάτω κόσμο. Αυτό το γεγονός έκανε το ρόδι να αποκτήσει κυρίαρχο συμβολικό χαρακτήρα στα Ελευσίνια Μυστήρια, τα οποία σηματοδοτούσαν το τέλος του χειμώνα και τον ερχομό της άνοιξης. Στην ελληνική μυθολογία, ο Πλούτωνας απήγαγε την Περσεφόνη μεταφέροντάς την στον Κάτω Κόσμο. Της πρόσφερε ένα ρόδι από το οποίο αυτή έφαγε λίγα μόνο σπόρια. Αυτό την καταδίκασε να περνά το μισό χρόνο του έτους με τον Πλούτωνα (χειμώνας) και τον άλλο μισό με τους ζωντανούς στον Επάνω Κόσμο (καλοκαίρι)⁷³. Στις θεραπευτικές ιδιότητες του ροδιού αναφέρεται ο Όμηρος, ο Θεόφραστος, ο Διοσκουρίδης⁷⁴ και ο Πλίνιος, ο οποίος μάλιστα αναφέρει τα ρόδια της Καρχηδόνας σαν την καλύτερη ποικιλία της εποχής του. Ο χυμός του ροδιού ανά τους αιώνες έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση διαφόρων νόσων. Στην αρχαία Ελλάδα οι γιατροί το χρησιμοποιούσαν σαν αντιφλεγμονώδες, κατά της ελμινθίασης (σκώληκες των εντέρων) και αντιβηχικό. Στη Μέση Ανατολή, τα ρόδια χρησιμοποιούνταν για πολλές παθήσεις όπως αιμορροΐδες, αμυγδαλίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ακόμη και για τη αλωπεκία.⁷⁵ Χρησιμοποιούνταν και για την θεραπεία της χρόνιας διάρροιας και δυσεντερίας επίσης και σαν αποφρακτικό του βλεννογόνου, για την θεραπεία αιμορραγιών και νυχτερινές εφιδρώσεις^{75,76}.

Ιατρικές έρευνες τώρα επιβεβαιώνουν τον πλούτο πληροφοριών που αναφέρονται στην ιστορία και στη μυθολογία, μετά την ανακάλυψη ότι αυτό το φρούτο περιέχει άφθονα αντιοξειδωτικά και θρεπτικά συστατικά, ευεργετικά για την υγεία και την θεραπεία νόσων.

3. 2 Περιγραφή φυτού



Εικόνα 3.1: Το ρόδι, *Punica granatum*

Η Ροδιά, Pomegranate (Εικόνα 3.1) είναι φυλλοβόλος θάμνος ή δένδρο, που φθάνει σε ύψος τα 5-6 μέτρα. Έχει λεπτά κλαδιά τα οποία ξεκινούν κατακόρυφα και γέρνουν προς τα έξω, σπείρες από λογχοειδή φύλλα, άλικά άνθη και στρογγυλούς καρπούς, που έχουν φλούδα σκληρή και περιέχουν πολλά σπέρματα καλυμμένα με ζελατινώδη ουσία. Τα λεπτά κλαδιά είναι καλυμμένα με αγκάθια. Οι ακλάδευτοι θάμνοι έχουν σαφώς γυρτή ή σε σχήμα σιντριβανιού μορφή. Τα φύλλα είναι γυαλιστερά και έχουν μήκος οκτώ εκατοστά. Οι ροδιές έχουν όμορφα πορτοκαλοκίτρινα λουλούδια σε σχήμα τρομπέτας με πτυχωτά πέταλα. Τα άνθη έχουν μήκος πέντε εκατοστά είναι συχνά διπλά και ανθίζουν για μεγάλο διάστημα το καλοκαίρι⁷⁵. Ιθαγενές φυτό της Νοτιοδυτικής Ασίας, η ροδιά έχει εγκλιματιστεί στην Ευρώπη. Είναι γενικά αποδεκτό ότι το ρόδι πρωτοεμφανίστηκε στην Περσία, και σιγά-σιγά προχώρησε στην Ινδία, Βόρεια Αφρική, Ευρώπη, Κίνα και Αμερική. Είναι ένα από τα πρώτα φρούτα καλλιέργειας: τουλάχιστον από το 3000 π.Χ. , ίσως νωρίτερα ακόμα, υπήρχαν κήποι με σταφύλια, ελιές, σύκα, χουρμάδες, αμύγδαλα και ρόδια στις κοιλάδες του Τίγρη-Ευφράτη, το Νείλο και τα ποτάμια της Ινδίας. Η ροδιά προσαρμόζεται εύκολα σε διαφορετικά εδάφη και είναι ανθεκτική σε πολύ σκληρές συνθήκες ζέστης, ξηρασίας και έλλειψης φροντίδας. Θεωρείται ότι η ροδιά μπορεί να ζήσει πάνω από 200 χρόνια. Ως απόδειξη αυτού μπορούν να αναφερθούν τα δένδρα της ροδιάς που είναι

τουλάχιστον 200 χρόνια στους κήπους των Βερσαλλιών της Γαλλίας. Το δένδρο καλλιεργείται ευρέως για τους καρπούς του που είναι εδώδιμοι, οι οποίοι συλλέγονται το φθινόπωρο όταν ωριμάσουν^{75,76}. Ο καρπός περικλείει εσωτερικά πολλούς κόκκους οι οποίοι με την σειρά τους περικλείονται μέσα σε κίτρινες μεμβράνες, ενώ εξωτερικά στο κάτω μέρος του υπάρχει η προεξοχή που είναι ότι έχει απομείνει από το προγενέστερο άνθος. Από την εποχή της αρχαιότητας, ο χυμός των σπόρων υποβαλλόταν σε επεξεργασία για τη δημιουργία ανθεκτικών βαφών και μελάνης, ενώ σήμερα ο χυμός χρησιμοποιείται ευρέως στη φαρμακευτική και στην ποτοποιία. Το ρόδι απαρτίζεται από τρία βασικά μέρη και κάθε μέρος έχει το δικό του βοτανολογικό και χημικό χαρακτήρα. Αυτά είναι οι σπόροι ή "επισπέρμιο", ο χυμός και ο φλοιός. Και ακόμα περισσότερο, ο κορμός, η ρίζα, τα φύλλα και τα άνθη της ροδιάς, όλα περιέχουν ιδιαίτερα και μοναδικά συστατικά και το καθένα έχει πολλαπλές και ενδιαφέρουσες ιδιότητες όταν χρησιμοποιείται σαν φάρμακο για ανάλωση από ανθρώπους και ζώα⁷⁵.

3.3 Δραστικά συστατικά ροδιού

Το ρόδι είναι πλούσιο σε βιταμίνες Α, Β, C, Ε μέταλλα (Ca, P, K, Na, Fe) και αντιοξειδωτικές ουσίες (π.χ. Se) και πολυφαινόλες ενώ είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες⁷⁸. (Πίνακας 3.1).

Πίνακας 3.1: Διατροφική ανάλυση ανά ρόδι (περίπου 280 g.)⁷⁹.

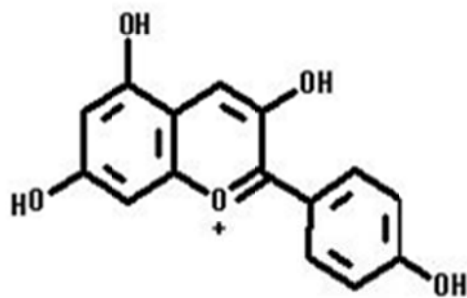
ΕΝΕΡΓΕΙΑ	234 KCAL
Πρωτεΐνες	4,71 g
Λιπαρά	3,30 g
Υδατάνθρακες	52,73 g
Φυτικές ίνες	11,3 g
Ασβέστιο	28 mg
Σίδηρο	0,85 mg
Μαγνήσιο	34 mg

Φώσφορο	102 mg
Κάλιο	666 mg
Νάτριο	8 mg
Ψευδάργυρος	0,99 mg
Χαλκός	0,446 mg
Σελήνιο	1,4 mcg
Βιταμίνη C	28,8 mg
Νιασίνη (B3)	0,826 mg
Φυλλικό οξύ	107 mcg
Βιταμίνη E	1,69 mg
Βιταμίνη K	46,2 mcg

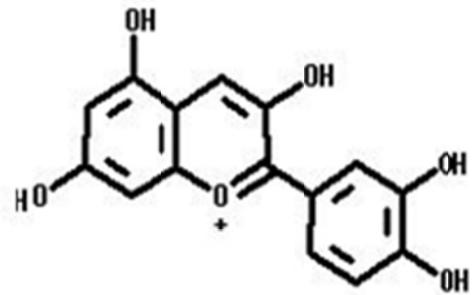
Ο χυμός από το καρπό της ροδιάς (Pomegranate Fruit Extract, PFE) περιέχει υψηλά επίπεδα πολυφαινολικών ενώσεων όπως:

- Ανθοκυανινών(γλυκοζίτες της κυανιδίνης, δελφινιδίνης, πελαργονιδίνης)^{79,80} (Εικόνα 3. 2)
- Ελλαγικού οξέος σε ελεύθερη και συνδεδεμένη μορφή ως ελλαγιταννίνες (π.χ. punicalgin, η οποία είναι βιοενεργή ένωση υπεύθυνη για παραπάνω από 50% της αντιοξειδωτικής ικανότητας του χυμού ροδιού) και γλυκοζίτες ελλαγικού οξέος⁷⁹.
- Γαλλικό οξύ σε ελεύθερη και συνδεδεμένη μορφή (ως γαλλοταννίνες και γλυκοζίτες γαλλικού οξέως)⁷⁹.
- Φλαβονοειδή (κερκετίνη, καιμπερόλη, λουτεολίνη)⁷⁹.

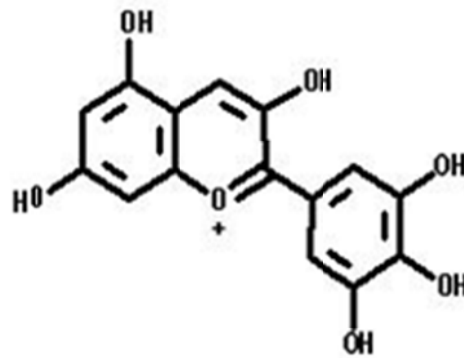
ANTHOCYANIDINS



Pelargonidin



Cyanidin



Delphinidin

Εικόνα 3. 2: Ανθοκυανίνες: πελαργονιδίνη, κυανιδίνη, δελφινιδίνη.

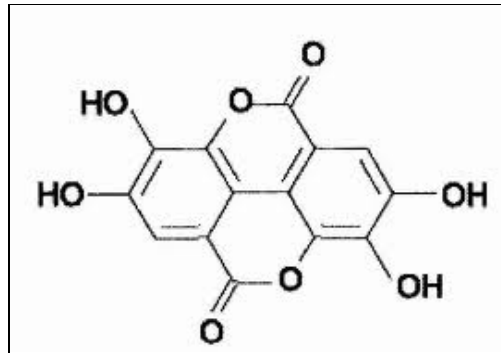
Τις τελευταίες δεκαετίες έγινε σημαντική πρόοδος στην θεμελίωση των φαρμακολογικών μηχανισμών του ροδιού και μεμονωμένων συστατικών του. (Πίνακας 3.2). Εκχύλισμα από κάθε μέρος του καρπού φαίνεται να έχει θεραπευτικές ιδιότητες⁸¹, και μερικές μελέτες αναφέρουν ότι φύλλα, ρίζα και φλοιός της ροδιάς έχουν επίσης θεραπευτικά ωφέλη⁸².

Πίνακας 3.2: Μέρη του ροδιού και τα φυτοσυστατικά τους⁷⁶.

Μέρη του φυτού και του καρπού	Φυτοσυστατικά
Χυμός του ροδιού	Ανθοκυανίνες, γλυκόζη, ασκορβικό οξύ, ελλαγικό οξύ, γαλλικό οξύ, καφεϊκό οξύ, κατεχίνη, EGCG, κερκετίνη, ρουτίνη, πολυάριθμα μέταλλα: π. χ. σίδηρος, αμινοξέα
Έλαιο σπόρων του ροδιού	95% runicic acid, άλλα συστατικά π. χ. ελλαγικό οξύ, άλλα λιπαρά οξέα, στερόλες
Φλοιός-περικάρπιο του ροδιού	Γαλλικό οξύ και άλλα λιπαρά οξέα, κατεχίνη, EGCG, κερκετίνη, ρουτίνη, και άλλα φλαβονοειδή φλαβόνες, φλαβονόνες, ανθοκυανίνες
Φύλλα ροδιάς	Ταννίνες (runicalin και runicalolin) και φλαβονογλυκοζίδες, π. χ. λουτεολίνη και απιγενίνη
Άνθη ροδιάς	Γαλλικό οξύ, ουρσολικό οξύ, τριτερπενοειδή, π. χ. maslinic acid και ασιατικό οξύ, άλλα μη προσδιορισμένα στοιχεία
Ρίζα και φλοιός της ροδιάς	Ελλαγιταννίνες, π. χ. runicalin και runicalagin, πολυάριθμα piperidine αλκαλοειδή

Τα πιο ωφέλιμα συστατικά του εκχυλίσματος του ροδιού φαίνεται να είναι:

- Ελλαγικό οξύ (Εικόνα 3.3), ελλαγιταννίνες (runicalagins)^{83,84}.
- Runicic acid - ένα σπάνιο ακόρεστο λιπαρό οξύ 18 δεσμών άνθρακα (δομικά σχετίζεται με το συζυγές λινολενικό οξύ)⁸⁵.
- Ανθοκυανίνες, ανθοκυανιδίνες⁸⁰.
- Φλαβονοειδή⁷⁹
- Οιστρογονική φλαβονόλη και φλαβόνη⁷⁹.



Εικόνα 3.3: Ελλαγικό Οξύ

3. 4 Φαρμακοκινητική ελλαγικού οξέος

Παρόλο που λίγα είναι γνωστά για το μεταβολισμό και τη βιοδιαθεσιμότητα της ελλαγιταννίνης από τροφές, τρεις μικρές δοκιμασίες και 1 case study έχουν εκτελεστεί για να εξερευνήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα, την απορρόφηση, το μεταβολισμό και τις in vivo αντιοξειδωτικές ιδιότητες του ροδιού. Στο case study, κατανάλωση 180 mL χυμού ροδιού από μεμονωμένο άτομο έφερε 31,9 ng/ mL ελλαγικού οξέος στον ορό του αίματος σε μια ώρα, με άμεση απορρόφηση και κάθαρση. Αυτή ήταν η πρώτη άμεση απόδειξη ότι το ελλαγικό οξύ που καταναλώθηκε από την τροφή είχε απορροφηθεί από τον ανθρώπινο οργανισμό⁸⁶. Άλλη μελέτη 18 υγιών εθελοντών από τον ίδιο ερευνητή επιβεβαίωσε τη γρήγορη απορρόφηση και κάθαρση ελλαγιταννίνης από τον ορό του αίματος. Επίσης φάνηκε ότι η απέκκριση στα ούρα urolithin μεταβολιτών παραμένει 48 ώρες μετά την κατανάλωση χυμού ροδιού^{87,88}. Υποστηρίζεται ότι στο μεταβολισμό του ροδιού εμπλέκεται και το CYP3A4¹⁰⁸.

3. 5. Θεραπευτικές ιδιότητες ροδιού

Το ρόδι είναι ένα από τις μεγαλύτερες γνωστές πηγές ελλαγικού οξέος⁸⁹, ενός ισχυρού αντιοξειδωτικού και αντικαρκινικού φυτοχημικού οι ιδιότητες του οποίου έχουν περιγραφεί σε περισσότερες από 500 μελέτες που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία 40 χρόνια.

3.5.1. Αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες

Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του ροδιού συμβάλλουν στην αντιμετώπιση πολλών προβλημάτων υγείας στις οποίες περιλαμβάνονται παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος και τα αίτια αυτών:

- Η αθηροσκλήρωση. Κατανάλωση χυμού ροδιού επί τριετία από ασθενείς με στένωση της καρωτιδικής αρτηρίας μείωσε την κοινή πάχυνση του εσωτερικού της καρωτίδας, την πίεση του αίματος και την οξείδωση LDL⁹⁰.
- Υπέρταση. Σημαντική φαίνεται να είναι η επίδραση του ροδιού στη μείωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης^{90,91,92}.
- Υπερλιπιδαιμία. Συμπυκνωμένος χυμός ροδιού φαίνεται να βελτιώνει τα επίπεδα λιπιδίων σε διαβητικούς ασθενείς με υπερλιπιδαιμία και τους παράγοντες που ευθύνονται για καρδιακές παθήσεις⁹⁰.

Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του ροδιού φαίνεται να είναι ευεργετικές στην προστασία του ήπατος⁹³ και των νεφρών⁹⁴ από τη βλάβη που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες. Επίσης το εκχύλισμα ροδιού βρέθηκε ότι είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση των βακτηρίων^{94,95} και την ενίσχυση της δράσης άλλων αντιοξειδωτικών (χυμού μαύρου σταφυλιού, χυμού των μαύρων μούρων, κόκκινου κρασιού, πράσινου τσαγιού)⁹⁶. Ακόμα, πόση χυμού ροδιού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικών κακώσεων στα βρέφη⁹⁷. Τέλος, το εκχύλισμα του ροδιού μπορεί να μειώσει τη φθορά των χόνδρων εμποδίζοντας τα ένζυμα που συμβάλλουν στην οστεοαρθρίτιδα^{98,99}.

3.5.2. Δράση στον καρκίνο του προστάτη

Ο χυμός ροδιού στον καρκίνο του προστάτη βρέθηκε ότι επιμηκύνει τον μετεγχειρητικό χρόνο διπλασιασμού του PSA, καθυστερεί τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και προκαλεί τον θάνατο των καρκινικών κυττάρων¹⁰⁰. Το εκχύλισμα ροδιού μπορεί να προλάβει τον

καρκίνο του προστάτη ή να επιβραδύνει την εξάπλωσή του καθώς και να αναστείλει την αγγειογένεση in vitro και in vivo¹⁰⁴. Όταν ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα προστάτη εισήχθησαν σε ποντικούς, διατροφή τους με εκχύλισμα ροδιού καθυστέρησε την εμφάνιση νεοπλασμάτων. Η ανάπτυξη των όγκων αναστάλθηκε σημαντικά και επιμηκύνθηκε ο χρόνος ζωής. Στους άνδρες με επανεμφανιζόμενο καρκίνο του προστάτη, πόση 8 oz την ημέρα χυμού ροδιού επιμηκύνει σημαντικά το χρόνο αύξησης των επιπέδων του ειδικού προστατικού δείκτη (PSA), που αποτελεί ένδειξη καρκίνου του προστάτη¹⁰¹.

3.5.3. Δράση στο δέρμα

Το εκχύλισμα ροδιού μπορεί να εμποδίσει την δημιουργία όγκων του δέρματος, τουλάχιστον σε ποντίκια τα οποία εκτέθηκαν σε καρκινογόνους παράγοντες¹⁰².

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στο παρελθόν υπήρξε μια εργασία που αποτέλεσε το εφαλτήριο της παρούσας μελέτης.

Η παραλληλη, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, placebo-controlled μελέτη των Mirmiran et al. το 2010¹⁰³ εξέτασε τα αποτελέσματα χορήγησης ελαίου σπόρων ροδιού (pomegranate seed oil) στο λιπιδαιμικό προφίλ 45 ασθενών. Παρατηρήθηκε βελτίωση κυρίως στην HDL χοληστερόλη και στο λόγο TAG/HDL-C, μετά από χορήγησή του για ένα μήνα. Η μελέτη αυτή δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική επίδραση στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στο αίμα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίδραση του εκχυλίσματος χυμού ροδιού μετά από 40 μέρες χορήγησης, στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με υπερλιπιδαιμία που βρίσκονταν υπό θεραπεία με στατίνες (σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη) αλλά και σε υγιείς εθελοντές με φυσιολογικά έως ελαφρώς αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL χοληστερόλης στο αίμα. Πιο συγκεκριμένα, στόχος ήταν να διαλευκανθεί κατά πόσο η επίδραση του χυμού ροδιού θα μπορούσε να βελτιώσει τους παράγοντες του λιπιδαιμικού προφίλ και συνεπώς να επηρεάσει πιθανά την πορεία της αθηρωμάτωσης. Οι μεταβολές που προέκυψαν από τη χορήγηση του χυμού του ροδιού συγκρίθηκαν και μεταξύ των τριών ομάδων. Επιχειρήθηκε η συγκριτική μελέτη των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, LDL, HDL, TAG, ολικής χοληστερόλης/HDL, TAG/HDL, LDL/HDL και γλυκόζης ορού πρό και μετά τη χορήγηση του χυμού ροδιού σε 2 ομάδες ασθενών που βρίσκονταν υπό θεραπεία με στατίνες και μία ομάδα υγιών εθελοντών που δε λάμβανε καμία φαρμακευτική αγωγή.

2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2. 1 Ασθενείς

Στη μελέτη έλαβαν μέρος συνολικά 30 ασθενείς και υγιείς εθελοντές, (ηλικίας 35 έως 65 ετών), αλλά χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα 27 εξ' αυτών καθώς 3 ασθενείς δεν προσήλθαν για την επαναληπτική αιμοληψία μετά το πέρας των 40 ημερών. Τα άτομα αυτά χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από 9 υγιείς εθελοντές (μάρτυρες) (6 άνδρες και 3 γυναίκες, μη καπνιστές). Οι συμμετέχοντες δεν παρουσίαζαν άλλη πάθηση εκτός από μια γυναίκα η οποία έπασχε από υποθυρεοειδισμό και λάμβανε θεραπεία υποκατάστασης με T4 75 mg. Η δεύτερη ομάδα αποτελούνταν από 8 ασθενείς (6 άνδρες και 2 γυναίκες, μη καπνιστές) και η τρίτη από 10 ασθενείς (6 άνδρες και 4 γυναίκες, μη καπνιστές) με υπερλιπιδαιμία. Οι ασθενείς της δεύτερης και της τρίτης ομάδας ήταν σταθεροποιημένοι υπό την αγωγή με ατορβαστατίνη και σιμβαστατίνη αντίστοιχα και οι τιμές των δεικτών του λιπιδαιμικού τους προφίλ είχαν σταθεροποιηθεί στις τιμές που είχαν κατά την έναρξη της εργασίας (baseline), σύμφωνα με τις τελευταίες αιματολογικές εξετάσεις τους. Οι ασθενείς των δύο αυτών των ομάδων ήταν ελεύθεροι άλλων χρόνιων νόσων.

2. 2 Χυμός ροδιού - φάρμακα

Στην παρούσα εργασία χορηγήθηκε κόνις χυμού ροδιού σε μορφή κάψουλας 400 mg, οποίος ήταν εμπλουτισμένος σε ανθοκυανίνες (περιεκτικότητας ~ 10%) και στις τρεις ομάδες σε δόση 800mg / ημέρα εφάπαξ το πρωί. Οι ασθενείς της δεύτερης και τρίτης ομάδας βρίσκονταν υπό αγωγή με ατορβαστατίνη 10 mg και σιμβαστατίνη 20 mg ημερησίως, αντίστοιχα.

2. 3 Πρωτόκολλο της μελέτης

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου όπου και απαιτήθηκε η έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών που πήραν μέρος στη μελέτη. Η επιλογή των ασθενών έγινε με βάση την ικανότητα αυστηρής συμμόρφωσης στη συνιστώμενη θεραπεία και τη διατήρηση των καθημερινών συνηθειών τους. Στις τρεις ομάδες ακολουθήθηκε η κάτωθι διαδικασία: κατά την έναρξη (baseline) οι ασθενείς/υγιείς εθελοντές προσέρχονταν στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο και λάμβανε χώρα αιμοληψία για τον προσδιορισμό των επιπέδων HDL, LDL, total Cholesterol, TAG (τριγλυκερίδια) και γλυκόζη ορού μετά από νηστεία 12-14 ωρών. Η μέτρηση των παραμέτρων έλαβε χώρα στο Μικροβιολογικό Βιοχημικό Εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Κορίνθου μετά από φυγοκέντρηση για το διαχωρισμό του ορού, την ημέρα της αιμοληψίας. Οι 3 ομάδες ξεκίνησαν θεραπεία με 800 mg (400 mg x 2) χυμού ροδιού ημερησίως για 40 ημέρες. Η ομάδα Α δεν λάμβανε καμία άλλη φαρμακευτική αγωγή. Οι ομάδες Β και Γ λάμβαναν ατορβαστατίνη 10mg και σιμβαστατίνη 20 mg, αντίστοιχα και παράλληλα με τη δόση των 800 mg χυμού ροδιού ημερησίως. Μετά το πέρας των 40 ημερών οι ασθενείς προσέρχονταν στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο για επανάληψη της αιμοληψίας μετά από νηστεία 12-14 ωρών και επαναπροσδιορισμό των άνωθι παραμέτρων του λιπιδαιμικού τους προφίλ. Η αιματολογική εξέταση έγινε με τον αναλυτή ILAB 650 Clinical Chemistry analyzer (Instrumentation Laboratory) ο οποίος προσδιορίζει φωτομετρικά in vitro αναλυτές (blood analytes) σε βιολογικά υγρά. Οι υποκατηγορίες λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα μπορεί να διαχωριστούν και να ταυτοποιηθούν με τη χρήση iodixanol, υπερφυγοκέντρηση κλίσης πυκνότητας σε συνδυασμό με την ψηφιακή φωτογραφία.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Όλα τα αριθμητικά αποτελέσματα έχουν εκφραστεί ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση (SD) της μέσης τιμής, προκειμένου για μεταβλητές που ακολουθούν κανονική κατανομή ή ως διάμεσος \pm εύρος όταν η κατανομή της μεταβλητής δεν είναι κανονική.

Ως συνεχείς μεταβλητές ορίστηκαν οι τιμές της ολικής χοληστερόλης, HDL, LDL, TAG, ολική χοληστερόλη/HDL, TAG/HDL, LDL/HDL, γλυκόζης ορού. Για τις συγκρίσεις ανάμεσα στις τιμές των παραμέτρων προ και μετά θεραπείας χρησιμοποιήθηκε το paired t-test για συνεχείς μεταβλητές, και για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων μονοπαραγοντική ανάλυση διασποράς (ANOVA) ή μη-παραμετρική Kruskal-Wallis ANOVA. Όλα τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά για τιμές $p < 0,05$. Η στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του λογισμικού στατιστικής ανάλυσης GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc.).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των ασθενών, κανένας δε διαμαρτυρήθηκε για κάποια ενόχληση ή ανεπιθύμητη ενέργεια στη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης, ενώ 3 αποσύρθηκαν επειδή δεν προσήλθαν για την επαναληπτική αιμοληψία.

A) Επίδραση της χορήγησης του χυμού ροδιού στους δείκτες ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, TAG, ολική χοληστερόλη/HDL, TAG/HDL, LDL/HDL, γλυκόζη ορού:

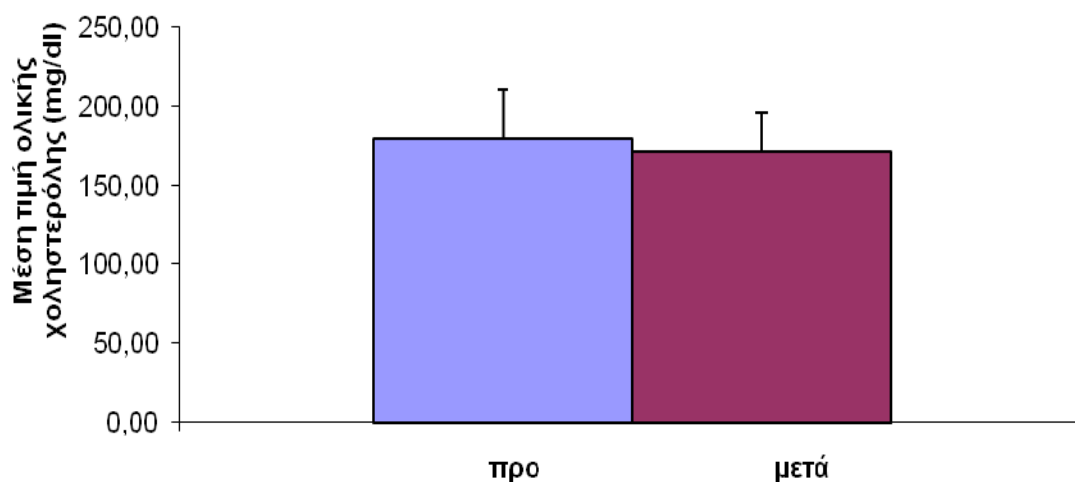
Στην ομάδα A, σε σύγκριση με την έναρξη (baseline), υπήρξε στατιστικώς σημαντική βελτίωση των επιπέδων της LDL ($p = 0.0022$) (Πίνακας 4. 1, Γράφημα 3), ολική χοληστερόλη/HDL ($p = 0.0272$) (Πίνακας 4.1, Γράφημα 5), LDL/HDL ($p = 0.0168$) (Πίνακας 4.1, Γράφημα 7), γλυκόζη ορού ($p = 0.0054$) (Πίνακας 4.1, Γράφημα 8), στον ορό των ασθενών μετά από τη χορήγηση του χυμού ροδιού. Οι τιμές από τους λοιπούς εξεταζόμενους δείκτες πριν τη λήψη του χυμού ροδιού, ήταν παρόμοιοι με τις αντίστοιχες τιμές των δεικτών μετά

το πέρας των 40 ημερών ($p > 0.05$) (Πίνακας 4.1, Γραφήματα 1 2 4 6) σ' αυτή την ομάδα.

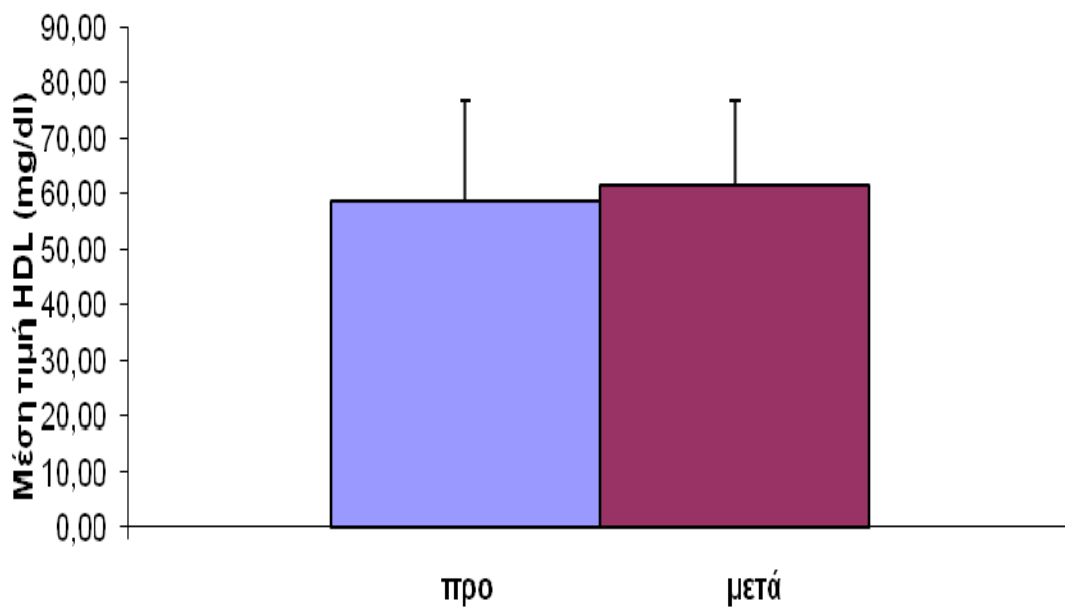
Πίνακας 4.1 Τιμές των παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ της ομάδας A προ και μετά της χορήγησης του χυμού ροδιού

	Μέσες τιμές \pm SD προ της χορήγησης χυμού ροδιού	Μέσες τιμές \pm SD μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού	p value
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	179 \pm 32	171 \pm 24	0.0686
HDL	59 \pm 19	61 \pm 15	0.0775
LDL	102 \pm 25	93 \pm 19	0.0022
TAG	92 \pm 24	93 \pm 21	0.7310
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ/HDL	3 \pm 0.7	2.9 \pm 0.4	0.0272
TAG/HDL	1.7 \pm 0	1.6 \pm 0.6	0.1111
LDL/HDL	1.9 \pm 0.6	1.6 \pm 0.3	0.0168
ΓΛΥΚΟΖΗ ΟΡΟΥ	101 \pm 11	93 \pm 10	0.0054

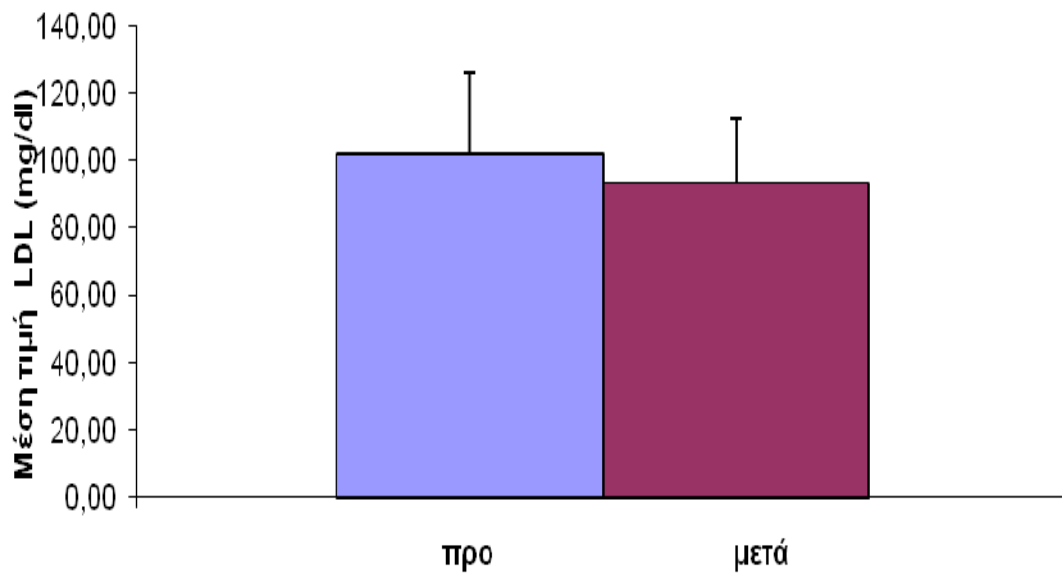
Ομάδα A



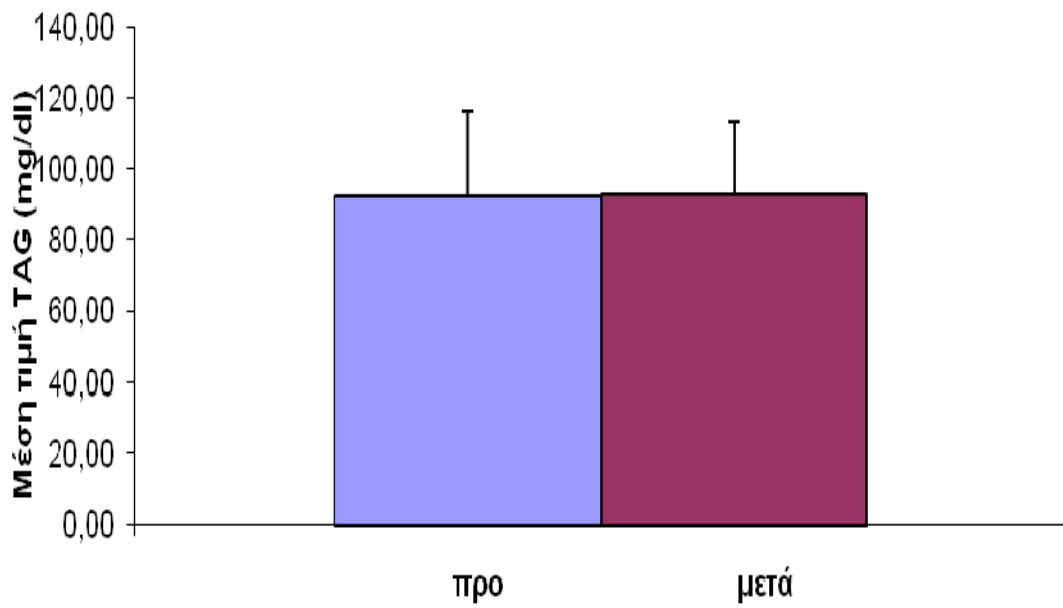
Γράφημα 1: Τιμές ολικής χοληστερόλης προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



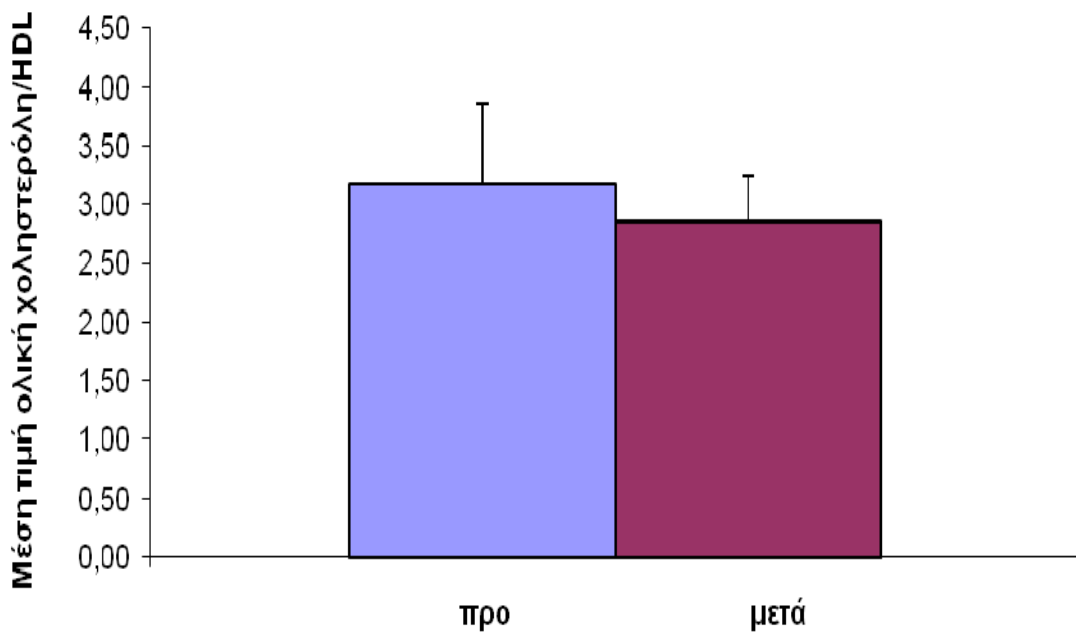
Γράφημα 2: Τιμές HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



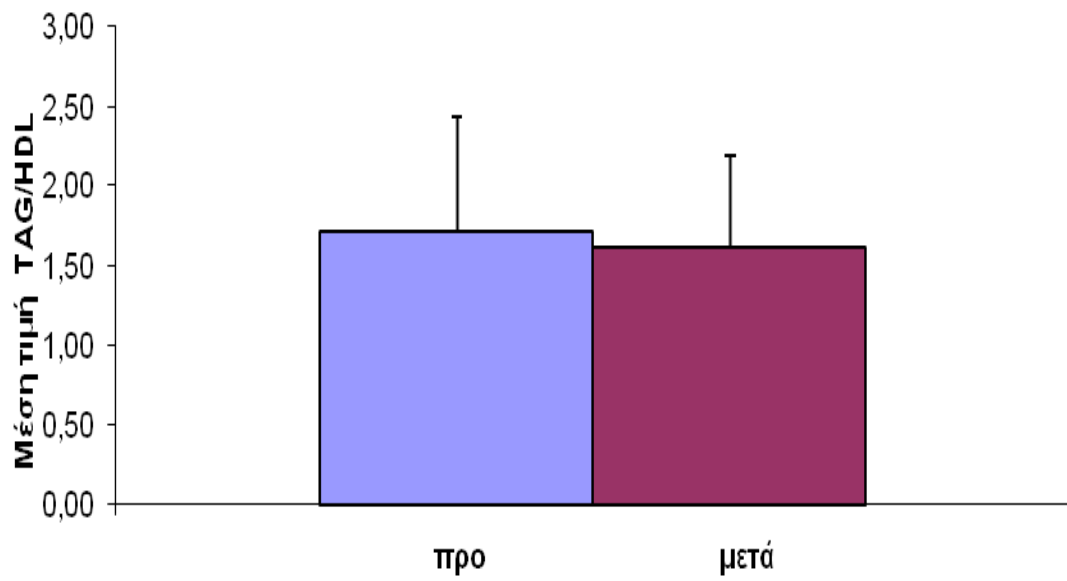
Γράφημα 3: Τιμές LDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



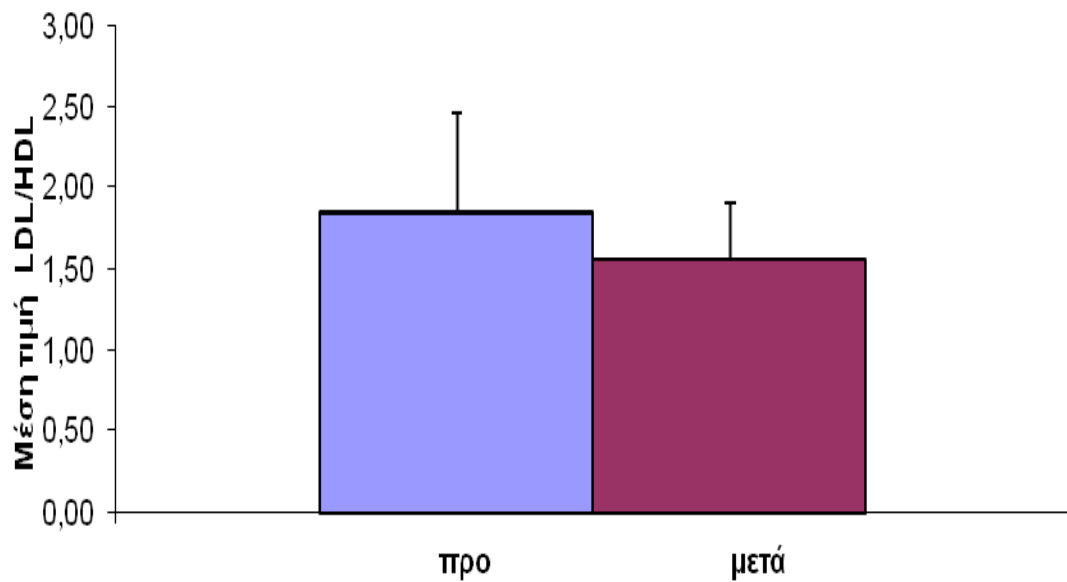
Γράφημα 4: Τιμές TAG προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



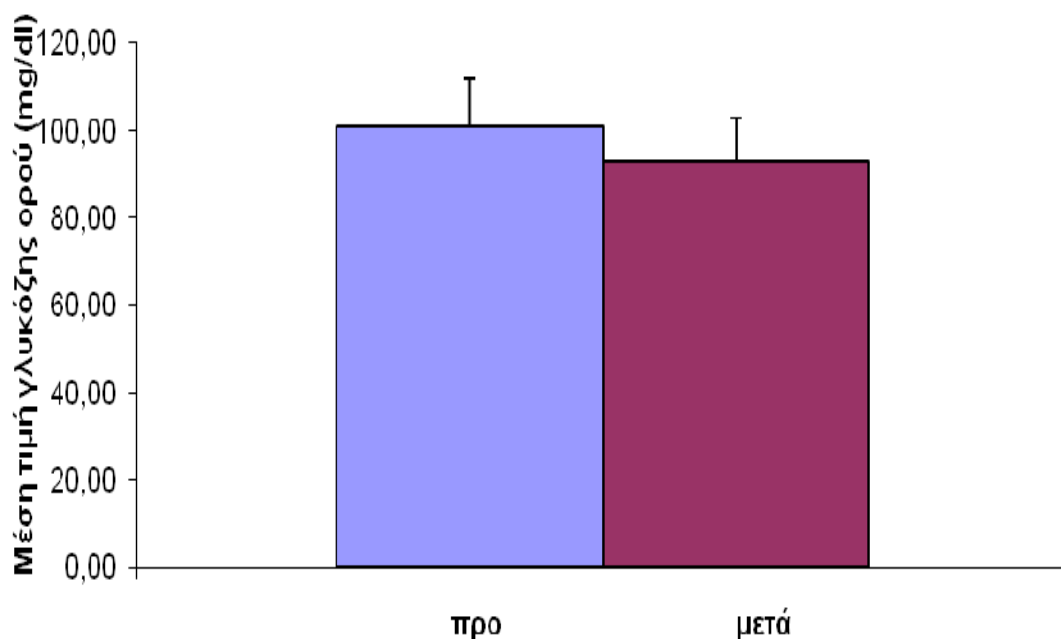
Γράφημα 5: Τιμές ολική χοληστερόλη/HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



Γράφημα 6: Τιμές TAG/HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



Γράφημα 7: Τιμές LDL/HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



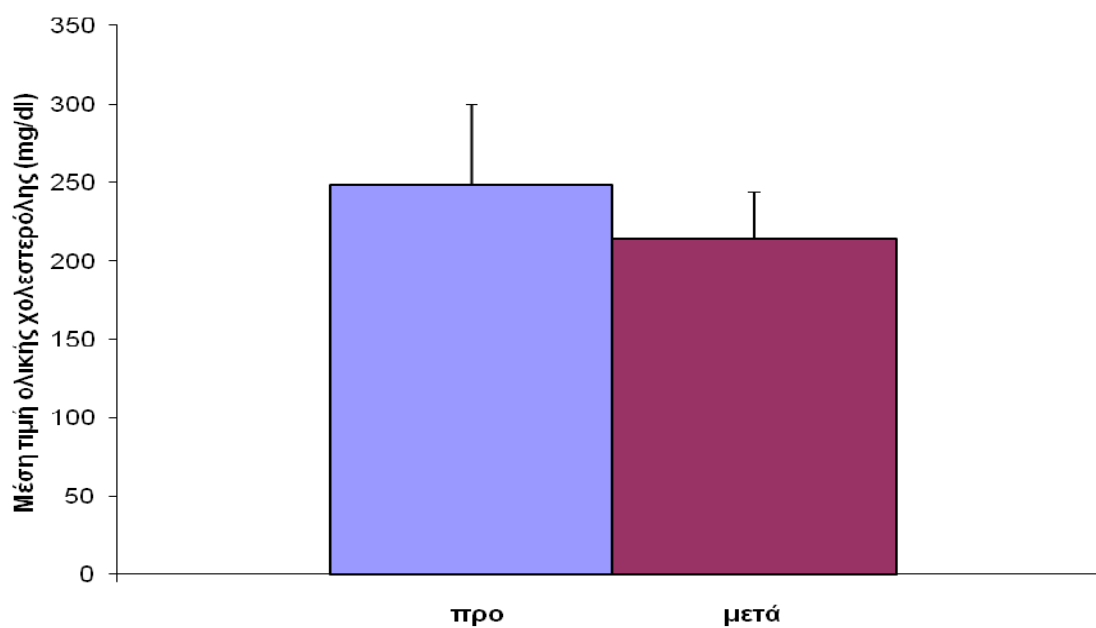
Γράφημα 8: Τιμές γλυκόζης προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)

Αντίστοιχα, για την ομάδα Β σε σύγκριση με την έναρξη (baseline), υπήρξε στατιστικώς σημαντική βελτίωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης ($p = 0.0033$) (Πίνακας 4.2, Γράφημα 9), HDL ($p = 0.0321$) (Πίνακας 4.2, Γράφημα 10), LDL ($p = 0.0036$) (Πίνακας 4.2, Γράφημα 11), ολική χοληστερόλη / HDL ($p = 0.0036$) (Πίνακας 4.2, Γράφημα 13), LDL / HDL ($p = 0.0102$) (Πίνακας 4.2, Γράφημα 15), γλυκόζη ορού ($p = 0.0079$) (Πίνακας 4.2, Γράφημα 16), στον ορό των ασθενών μετά από τη χορήγηση του χυμού ροδιού. Οι δείκτες TAG, TAG / HDL δεν παρουσίασαν σημαντική βελτίωση (Πίνακας 4.2, Γραφήματα 12 14) σ' αυτή την ομάδα.

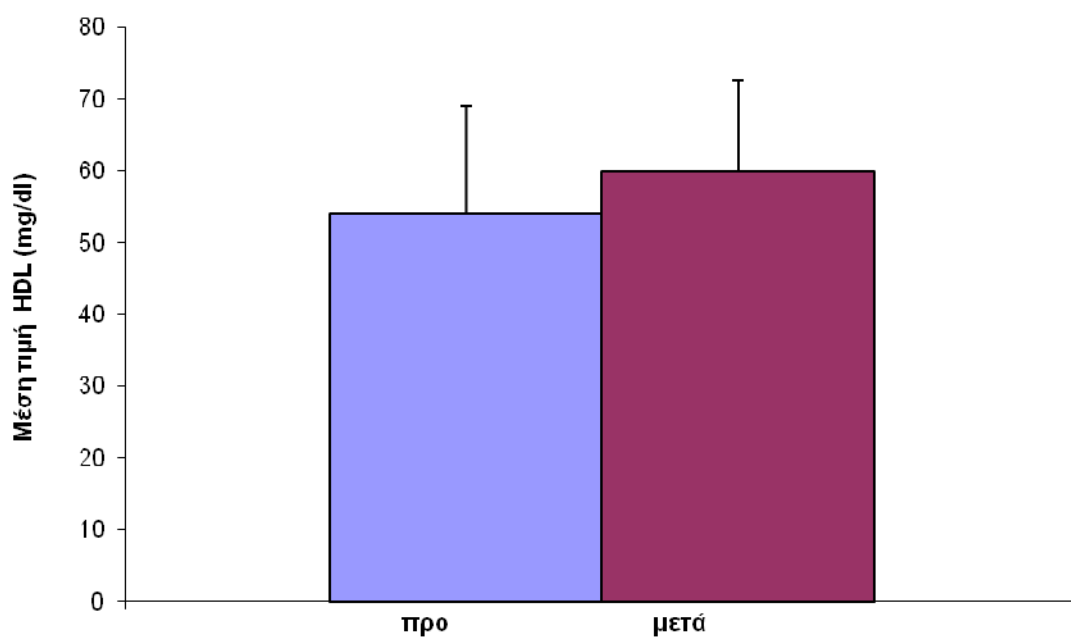
Πίνακας 4.2 Τιμές των παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ της ομάδας Β προ και μετά της χορήγησης του χυμού ροδιού

	Μέσες τιμές ± SD προ της χορήγησης χυμού ροδιού	Μέσες τιμές ± SD μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού	p value
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	248 ± 51	214 ± 31	0.0033
HDL	54 ± 15	60 ± 13	0.0321
LDL	155 ± 54	133 ± 34	0.0036
TAG	197 ± 198	160 ± 123	0.2112
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ/HDL	4.9 ± 1.6	3.7 ± 0.9	0.0036
TAG/HDL	4.7 ± 6.1	3 ± 2.9	0.1961
LDL/HDL	3 ± 1.2	2.3 ± 0.7	0.0102
ΓΛΥΚΟΖΗ ΟΡΟΥ	113 ± 23	101 ± 15	0.0079

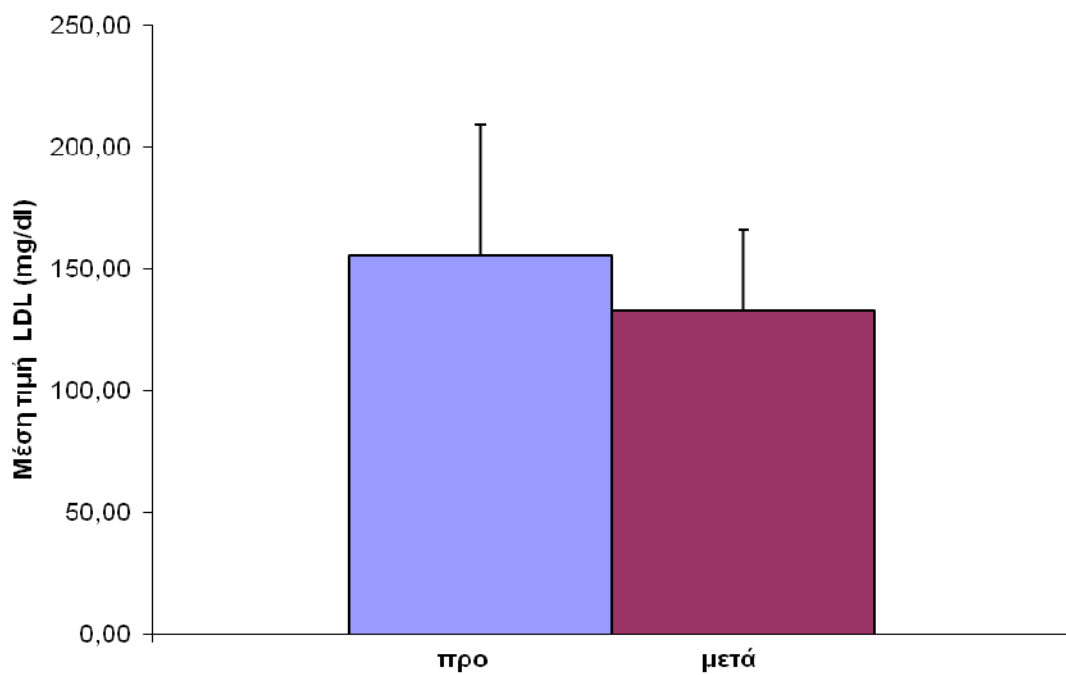
Ομάδα Β



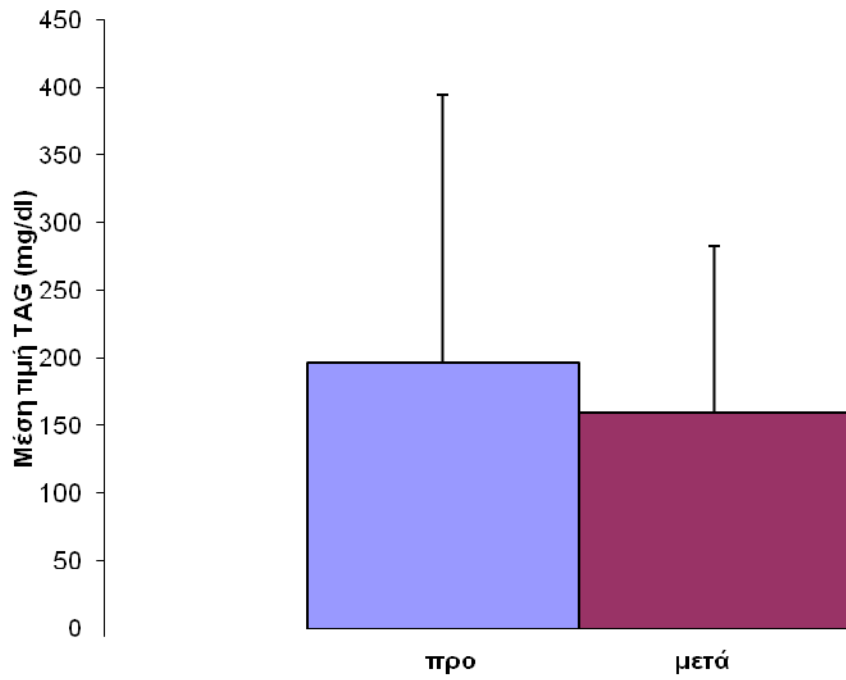
Γράφημα 9: Τιμές ολικής χοληστερόλης προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



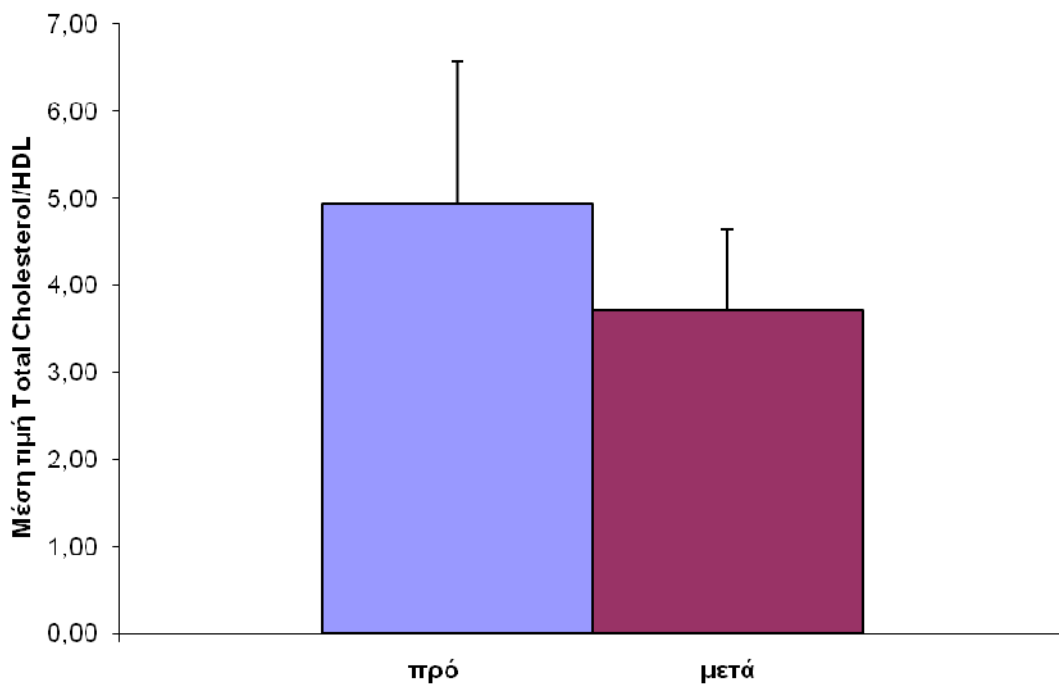
Γράφημα 10: Τιμές HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



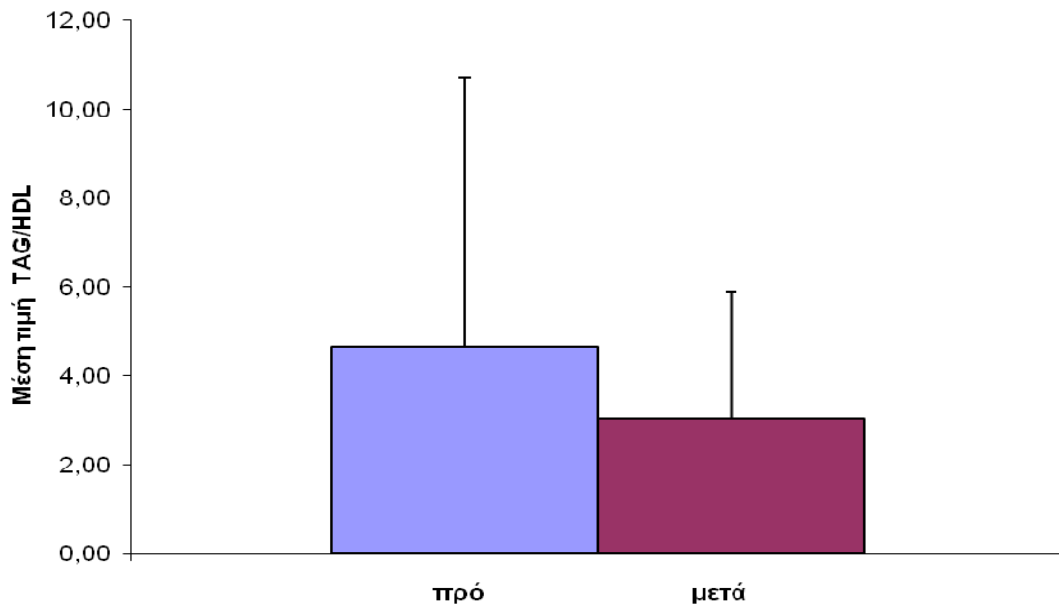
Γράφημα 11: Τιμές LDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



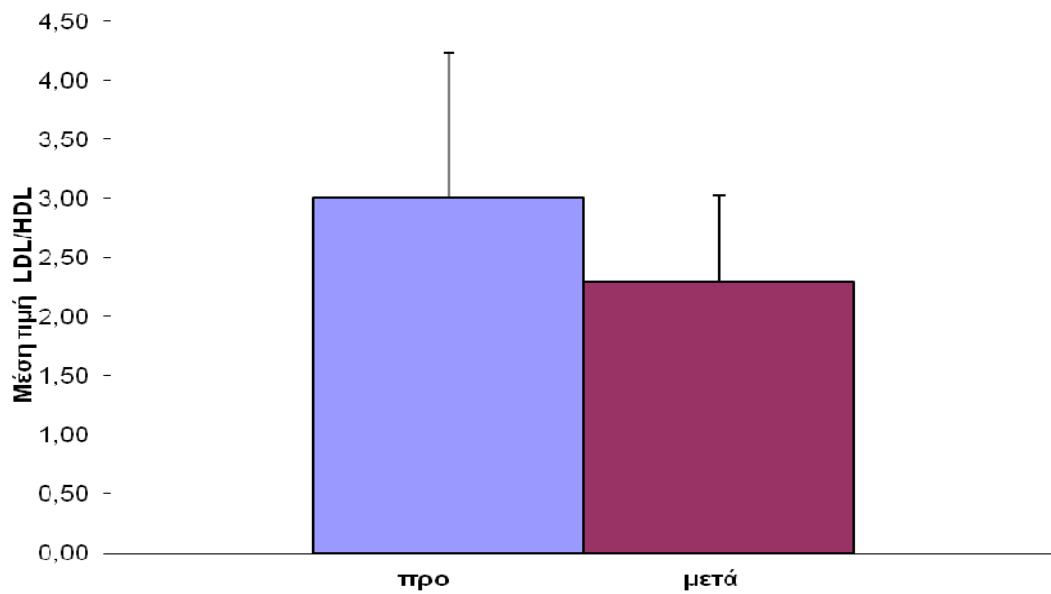
Γράφημα 12: Τιμές TAG προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



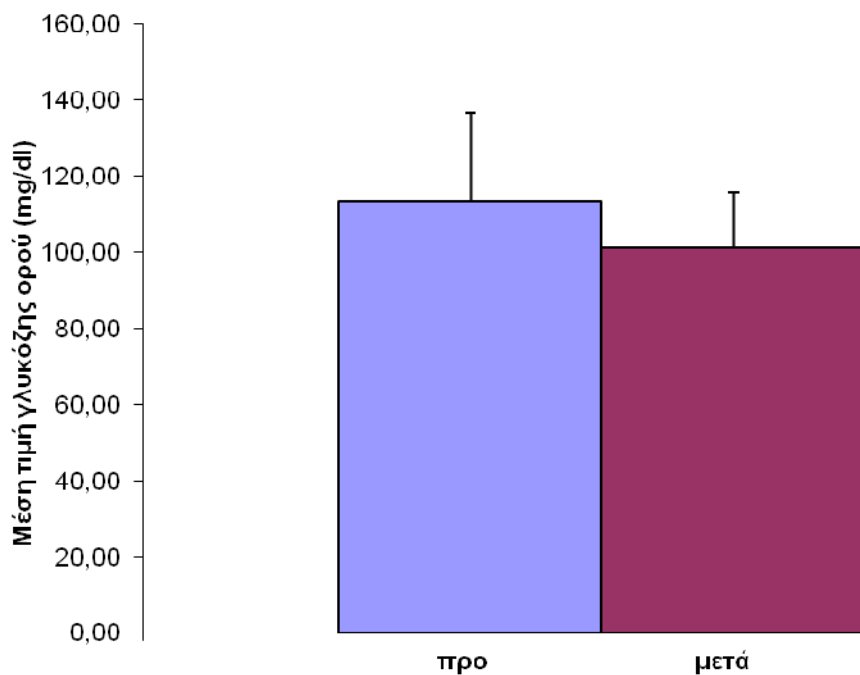
Γράφημα 13: Τιμές ολική χοληστερόλη/HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



Γράφημα 14: Τιμές TAG/HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



Γράφημα 15: Τιμές LDL/HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



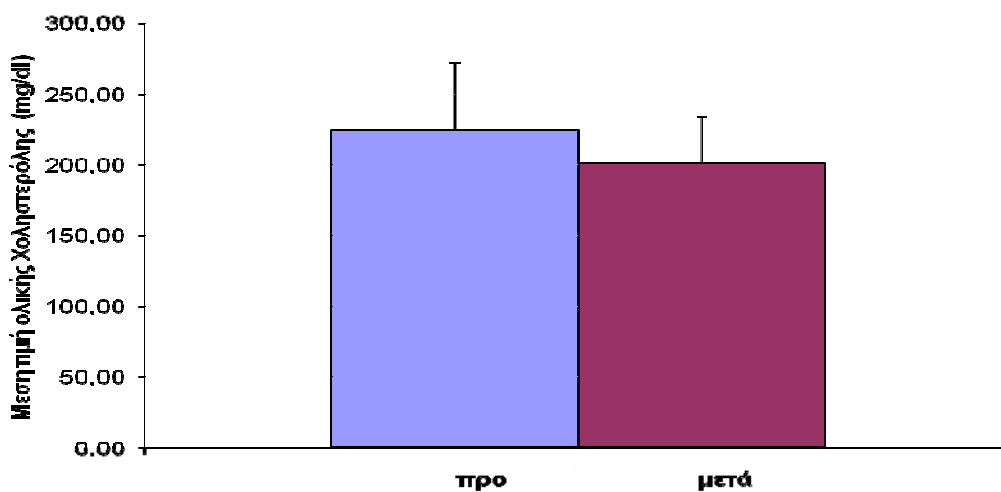
Γράφημα 16: Τιμές γλυκόζης προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)

Ομοίως, για την ομάδα Γ, σε σύγκριση με την έναρξη (baseline), υπήρξε στατιστικώς σημαντική βελτίωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης ($p = 0.023$) (Πίνακας 4.3, Γράφημα 17), HDL ($p = 0.0007$) (Πίνακας 4.3, Γράφημα 18), LDL ($p = 0.0008$) (Πίνακας 4.2, Γράφημα 19), ολική χοληστερόλη / HDL ($p = 0.0081$) (Πίνακας 4.3, Γράφημα 21), TAG / HDL ($p = 0.0091$) (Πίνακας 4.3, Γράφημα 22), LDL / HDL ($p = 0.0054$) (Πίνακας 4.3, Γράφημα 23) στον ορό των ασθενών μετά από τη χορήγηση του χυμού ροδιού. Οι δείκτες TAG και γλυκόζη ορού δεν παρουσίασαν σημαντική βελτίωση (Πίνακας 4.2, Γραφήματα 20 24) σ' αυτή την ομάδα.

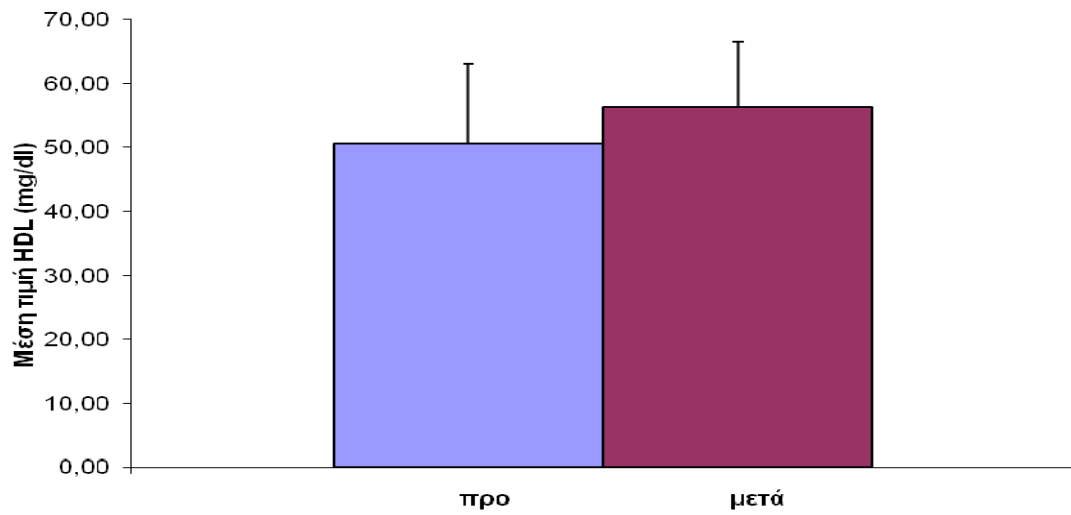
Πίνακας 4.3 Τιμές των παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ της ομάδας Γ προ και μετά της χορήγησης του χυμού ροδιού

	Μέσες τιμές ± SD προ της χορήγησης χυμού ροδιού	Μέσες τιμές ± SD μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού	p value
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	224±48	201±32	0.023
HDL	51±12	56±10	0.0007
LDL	146±45	130±36	0.0008
TAG	121±67	123±43	0.8898
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ/HDL	4.8±2	3.7±1	0.0081
TAG/HDL	2.9±1.5	2.3±1	0.0091
LDL/HDL	3.3±1.7	2.4±1	0.0054
ΓΛΥΚΟΖΗ ΟΡΟΥ	122±30	117±39	0.3240

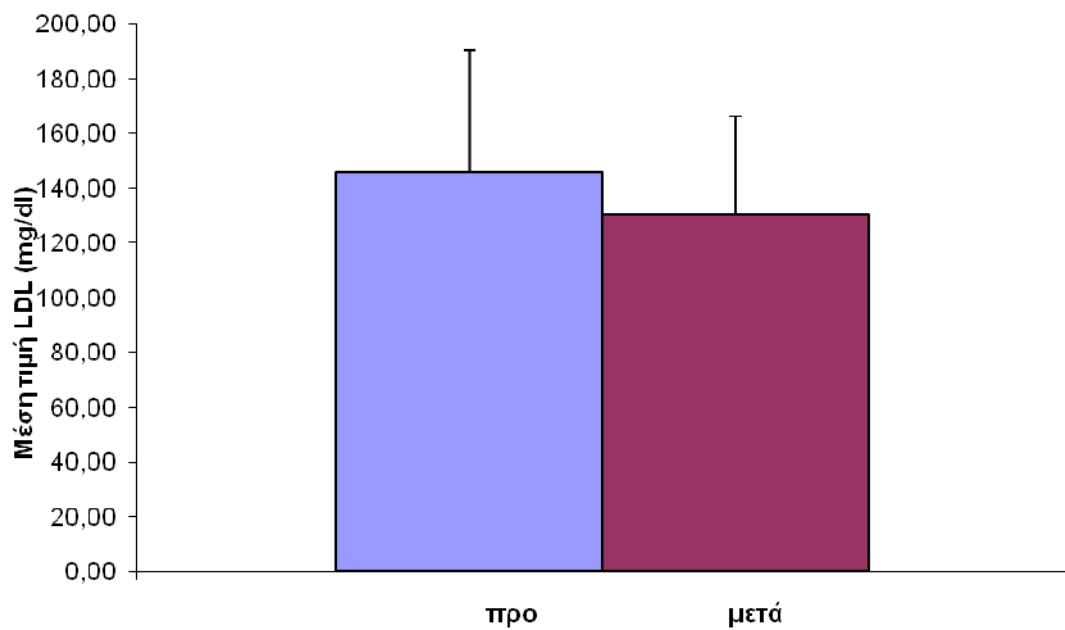
Ομάδα Γ



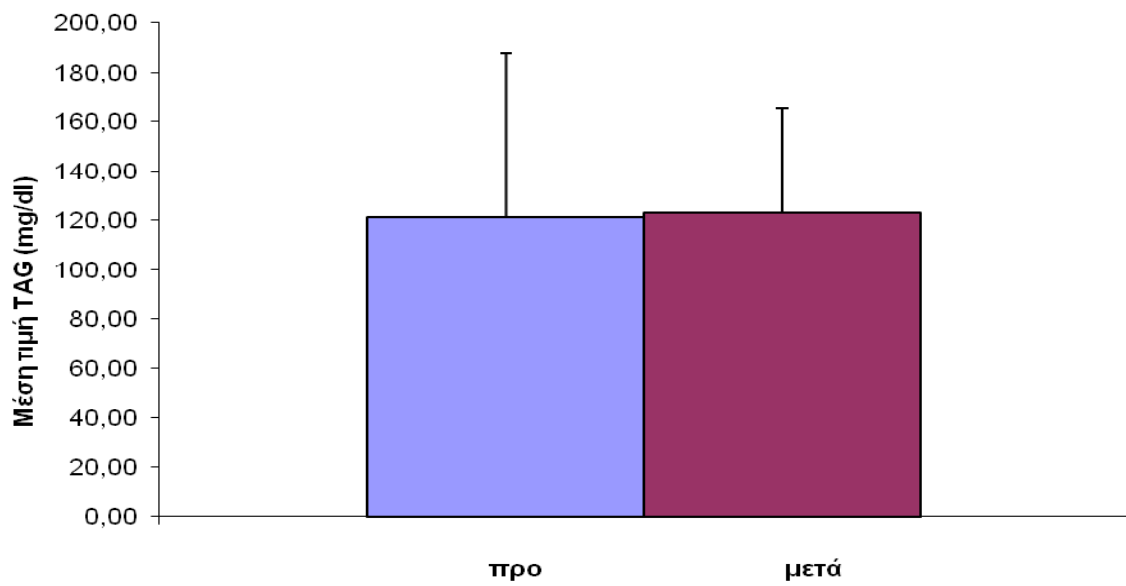
Γράφημα 17: Τιμές ολικής χοληστερόλης προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



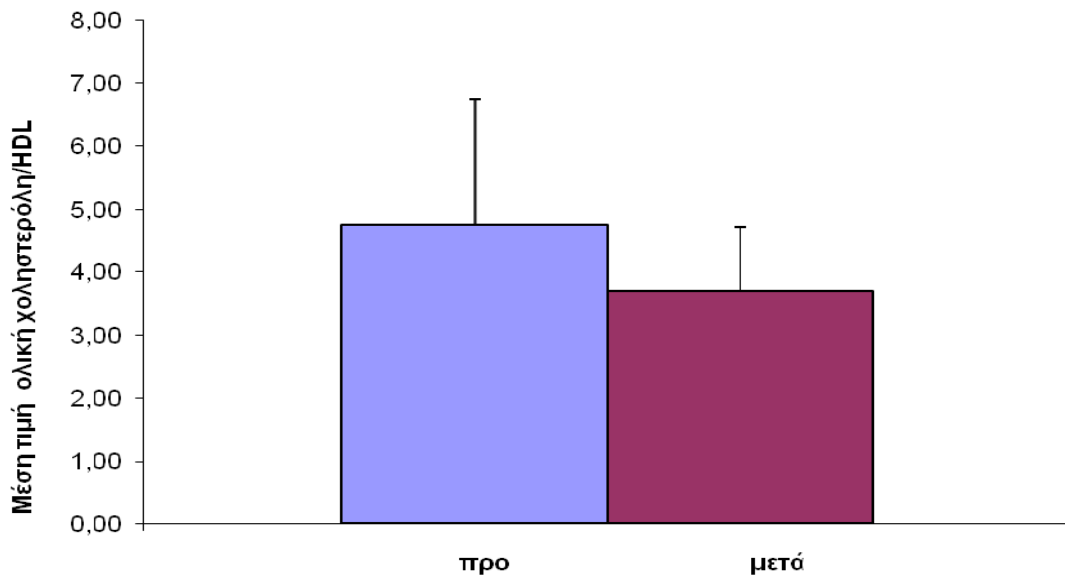
Γράφημα 18: Τιμές HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



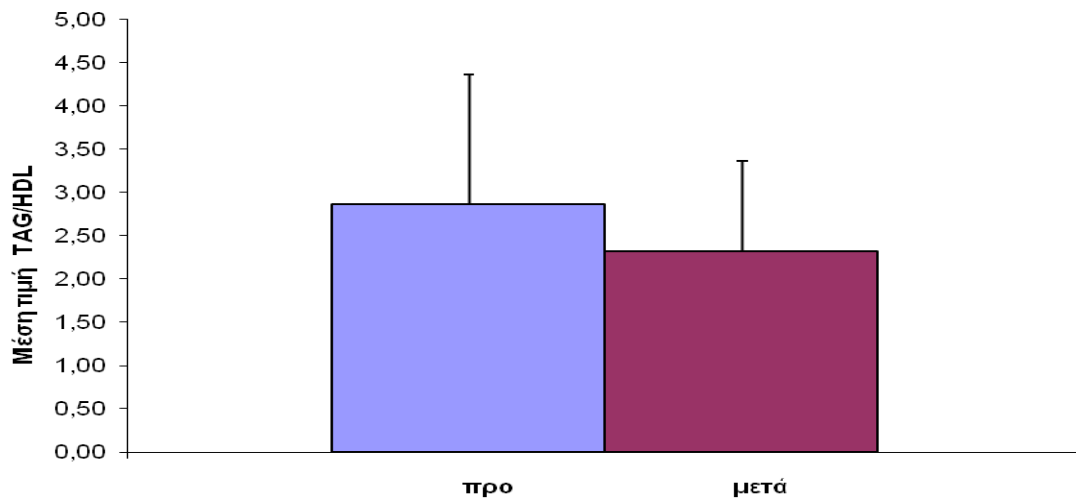
Γράφημα 19: Τιμές LDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



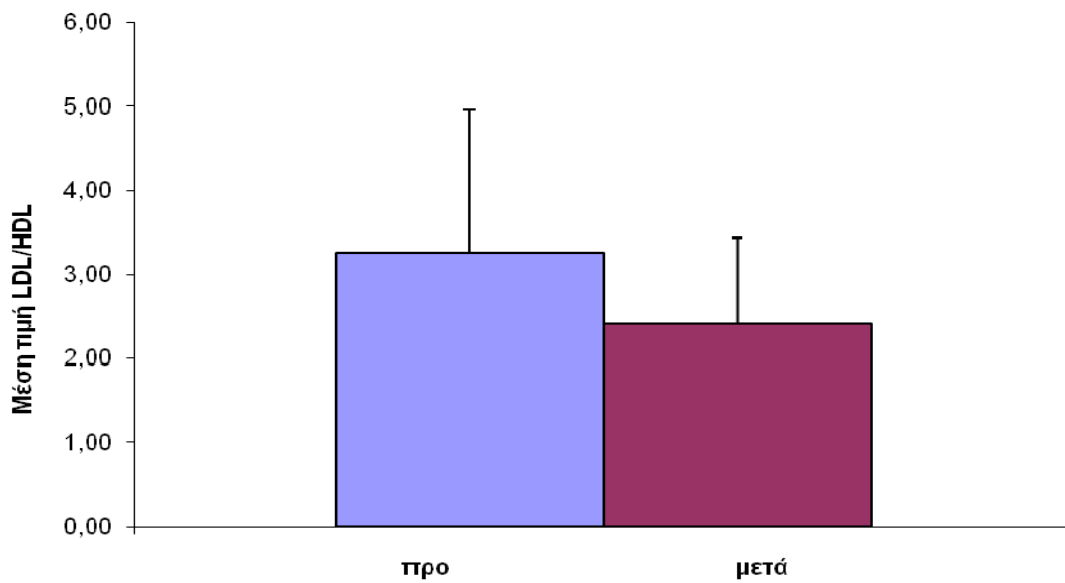
Γράφημα 20: Τιμές TAG προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



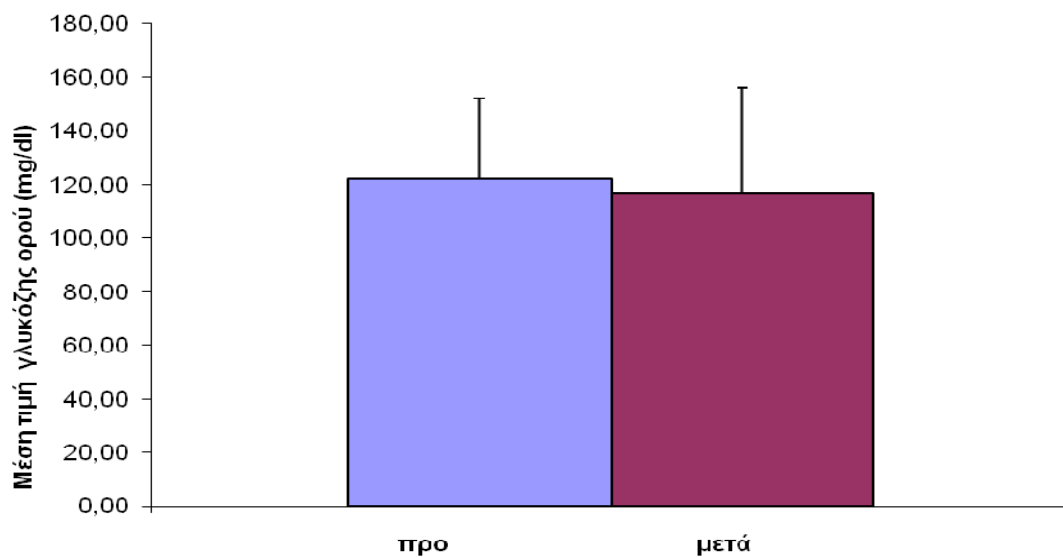
Γράφημα 21: Τιμές ολική χοληστερόλη/HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



Γράφημα 22: Τιμές TAG/HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



Γράφημα 23: Τιμές LDL/HDL προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)



Γράφημα 24: Τιμές γλυκόζης προ (baseline) και μετά (40 ημέρες)

B) Σύγκριση της διαφοράς των τιμών των υπό μελέτη δεικτών προ (baseline) και μετά (40 ημέρες) της χορήγησης του χυμού ροδιού μεταξύ των 3 ομάδων (συσχέτιση της ανταπόκρισης ανάμεσα στις 3 ομάδες ασθενών)

Συσχετίστηκαν οι διαφορές των παραμέτρων ανάμεσα στις 3 ομάδες ασθενών με σκοπό τη διερεύνηση της ανταπόκρισης στη χορήγηση του ροδιού. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα A και B τόσο στη μείωση της ολικής χοληστερόλης ($p = 0.0120$) (Πίνακας 4.4) όσο και στη μείωση του λόγου ολικής χοληστερόλης / HDL ($p = 0.0125$) (Πίνακας 4.8). Κάτι τέτοιο ήταν αναμενόμενο καθώς η ομάδα A δεν βρισκόταν υπό φαρμακευτική αγωγή. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αλλαγές για τις διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες για τις άλλες παραμέτρους ($p < 0.05$ για όλες τις συγκρίσεις) (Πίνακες 4.5, 4.6, 4.7, 4.9, 4.10, 4.11).

Πίνακας 4.4 Διαφορά τιμών ολικής χοληστερόλης προ και μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	p value*
ΟΜΑΔΑ Α	9	7.4	10.6	0.0120
ΟΜΑΔΑ Β	8	34.5	22.4	
ΟΜΑΔΑ Γ	10	22.7	17.1	

*Η μονοπαραγοντική ανάλυση διασποράς (ANOVA) έδειξε σημαντική διαφορά $p < 0.01$ μεταξύ των ομάδων Α και Β μόνο.

Πίνακας 4.5 Διαφορά τιμών HDL χοληστερόλης προ και μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	p value
ΟΜΑΔΑ Α	9	-2.8	4.1	0.1884
ΟΜΑΔΑ Β	8	-5.9	3.9	
ΟΜΑΔΑ Γ	10	-5.6	3.5	

Πίνακας 4.6 Διαφορά τιμών LDL χοληστερόλης προ και μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	p value
ΟΜΑΔΑ Α	9	9	6.1	0.1800
ΟΜΑΔΑ Β	8	22.9	24.3	
ΟΜΑΔΑ Γ	10	15.7	10	

Πίνακας 4.7 Διαφορά τιμών TAG προ και μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ	ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	p value
ΟΜΑΔΑ Α	9	2	-13	6	0.1582
ΟΜΑΔΑ Β	8	8	-20	215	
ΟΜΑΔΑ Γ	10	6	-100	36	

Πίνακας 4.8 Διαφορά τιμών ολικής χοληστερόλης/HDL προ και μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ	ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	p value*
ΟΜΑΔΑ Α	9	0.2	0.04	1.23	0.0125
ΟΜΑΔΑ Β	8	1.1	0.38	2.53	
ΟΜΑΔΑ Γ	10	0.8	0.09	3.36	

* Η μη-παραμετρική Kruskal-Wallis ANOVA έδειξε σημαντική διαφορά $p < 0.05$ μεταξύ των ομάδων Α και Β.

Πίνακας 4.9 Διαφορά τιμών TAG/HDL προ και μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ	ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	p value
ΟΜΑΔΑ Α	9	0.1	-0.11	0.45	0.1252
ΟΜΑΔΑ Β	8	0.5	-0.3	9.44	
ΟΜΑΔΑ Γ	10	0.4	-0.1	1.34	

Πίνακας 4.10 Διαφορά τιμών LDL/HDL προ και μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΔΙΑΜΕΣΟΣ ΤΙΜΗ	ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	ΜΕΓΙΣΤΗ ΤΙΜΗ	p value
ΟΜΑΔΑ Α	9	0.2	0.02	0.99	0.0561
ΟΜΑΔΑ Β	8	0.6	-0.07	1.72	
ΟΜΑΔΑ Γ	10	0.7	0.13	2.64	

Πίνακας 4.11 Διαφορά τιμών γλυκόζης ορού προ και μετά τη χορήγηση χυμού ροδιού

	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	p value
ΟΜΑΔΑ Α	9	7.9	12.4	0.225
ΟΜΑΔΑ Β	8	12.4	9.5	
ΟΜΑΔΑ Γ	10	4.1	12.2	

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη δείξαμε τη θετική επίδραση της χορήγησης χυμού ροδιού υψηλής περιεκτικότητας σε πολυφαινόλες (10%) μετά από 40 ημέρες, στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με υπερλιπιδαιμία υπό αγωγή με στατίνες (ομάδα Β και Γ, αριθμός ασθενών: 8 και 10 αντίστοιχα, ηλικίας 35-65 ετών) καθώς και σε εθελοντές ελεύθερων φαρμακευτικής αγωγής (ομάδα Α, αριθμός ασθενών: 9, ηλικίας 35-65 ετών). Υπήρξε σαφής βελτίωση στα επίπεδα LDL, ολική χοληστερόλη/HDL, γλυκόζη ορού ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, HDL, TAG, TAG/HDL, LDL/HDL των ασθενών της ομάδας Α. Στην ομάδα Β βελτιώθηκαν σημαντικά η ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, ολική χοληστερόλη/HDL, LDL/HDL, γλυκόζη ορού, ενώ δεν υπήρξε σημαντική βελτίωση για τους δείκτες TAG και TAG/HDL. Στην ομάδα Γ υπήρξε στατιστικώς σημαντική βελτίωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης, HDL, LDL, ολική χοληστερόλη/HDL, TAG/HDL, LDL/HDL ενώ οι δείκτες TAG και γλυκόζη ορού δεν παρουσίασαν σημαντική βελτίωση. Ακόμα μετά από συσχέτιση της ανταπόκρισης ανάμεσα στις 3 ομάδες ασθενών φάνηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα Α και Β στη μείωση της ολικής χοληστερόλης και στη μείωση του λόγου ολικής χοληστερόλης/HDL.

Μη σημαντικές μεταβολές στη φυσική δραστηριότητα και στις καθημερινές διαιτητικές συνήθειες των συμμετεχόντων κατά τη διάρκεια της μελέτης μας υποδεικνύουν ότι οποιοσδήποτε μεταβολές στις υπό μελέτη παραμέτρους μάλλον οφείλονται στη χορήγηση του χυμού του ροδιού. Εκτός των παραγόντων ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, TAG, διερευνήσαμε και τους λόγους TAG/HDL-C, ολική χοληστερόλη/HDL-C και LDL-C/HDL-C ως λίπιδο-σχετιζόμενους (lipid-related) δείκτες. Ο λόγος TAG/HDL-C συσχετίζεται με την πρόγνωση καρδιαγγειακής νόσου και μεταβολικού συνδρόμου¹⁰⁵, εξηγώντας τη σημασία εκτίμησής του στις κατευθυντήριες οδηγίες. Επίσης, υψηλός λόγος total cholesterol/HDL-C (≥ 4)¹⁰⁶, καθώς και ο λόγος LDL-C/HDL-C¹⁰⁷ συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου στεφανιαίων αγγείων (CAD). Η γλυκόζη εξετάστηκε ως δείκτης επιβάρυνσης για

στεφανιαίους ασθενείς και ως δείκτης που σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο.

Η μελέτη Aviram et al.¹¹⁴ που διενεργήθηκε το 2008 ανέδειξε τις αντιαθηρωματικές ιδιότητες και μηχανισμούς δράσης όλων των τμημάτων του ροδιού: φλοιού, περικάρπιου, καρπού και ανθών σε σύγκριση με το χυμό του ροδιού. Μετά την κατανάλωση χυμού, φλοιού, περικάρπιου και ανθών από αθηροσκληρωτικά ποντίκια η αθηρωσκληρωτική βλάβη μειώθηκε σημαντικά κατά 44, 39, 6 και 70% αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Τα επίπεδα οξειδωμένης LDL μειώθηκαν περίπου 15% μετά την κατανάλωση χυμού και φλοιού.

Πολυάριθμες μελέτες απαντώνται στη διεθνή βιβλιογραφία και συσχετίζουν την κατανάλωση ροδιού με τη μείωση της οξείδωσης της LDL-C. Ενδεικτική είναι η μελέτη των Rosenblat et al.,¹¹⁵ που συγκρίνει τις αντιοξειδωτικές δράσεις διαφορετικών αφεψημάτων *in vitro* και *in vivo*. Από το σύνολο 35 αφεψημάτων αυτά του ροδιού και της μαύρης σταφίδας ήταν τα πλέον αντιοξειδωτικά, αναστέλλοντας την επαγόμενη από ιόντα χαλκού (copper ion-induced) οξείδωση της LDL-C έως 94% και την επαγόμενη από AAPH (2,2'-azobis-2-methyl-propanimidamide dihydrochloride) λιπιδική υπεροξείδωση έως 38%. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι οι πολυφαινόλες που απαντώνται στα φρούτα όπως το ρόδι (αυξημένα επίπεδα φλαβονολών, ανθοκυανών και procyanidins) έχουν θετική επίδραση στους ακόλουθους 4 παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου: λειτουργία αιμοπεταλίων, αρτηριακή πίεση, λειτουργία αρτηριών και στα λιπίδια του αίματος.¹¹¹ Μια εργασία ανέδειξε ότι η κατανάλωση χυμού ροδιού μετά από ένα χρόνο μείωσε τη βασική οξειδωτική κατάσταση της LDL καθώς και την ευαισθησία της σε οξείδωση κατά 90% και 59% αντίστοιχα.⁹⁰ Στην ίδια μελέτη παρουσιάζεται μείωση της κοινής πάχυνσης του εσωτερικού της καρωτίδας έως 30% μετά από ένα χρόνο στην ομάδα ασθενών που κατανάλωνε χυμό ροδιού σε αντιδιαστολή με την ομάδα control η οποία εμφάνισε αύξηση της κοινής πάχυνσης του εσωτερικού της καρωτίδας έως 9%. Μια άλλη εργασία ενέδειξε τη συσχέτιση εκχυλίσματος χυμού ροδιού πλούσιου σε rupalagin με τη μείωση της ενεργοποίησης των γονιδίων ELK-1 και p-CREB (oxidation sensitive responsive genes) και αύξηση έκφρασης του eNOS σε καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων. Χορήγηση του χυμού αυτού σε

ποντίκια με υπερχοληστερολαιμία μείωσε την πρόοδο της αθηρωματοσκλήρυνσης¹¹⁰. Η μελέτη Bagri et al.¹¹³ διερεύνησε τη συσχέτιση της δράσης υδατικού εκχυλίσματος ροδιού σε ποντίκια με σακχαρώδη διαβήτη προκαλούμενο από χορήγηση στρεπτοζοτοκίνης (streptozotocin). Στην τελευταία διαπιστώθηκε ότι per os χορήγηση υδατικού εκχυλίσματος ροδιού οδήγησε σε σημαντική μείωση μεταξύ άλλων στην ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια ορού, LDL-C, VLDL-C καθώς και αύξηση σε αντιοξειδωτικά ένζυμα και στην HDL-C, σε σύγκριση με την ομάδα control.

Η χορήγηση συμπληρώματος φρούτων με αντιοξειδωτικές ιδιότητες (περιείχε και ρόδι) σε υγιείς άνδρες εθελοντές (n=44) για ένα μήνα σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, placebo-controlled μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης (p<0,001), της LDL χοληστερόλης (p<0,001) και αύξηση της HDL χοληστερόλης (p<0,001), σε σύγκριση με την ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.¹¹⁶ Επίσης, προηγούμενη μελέτη έδειξε μείωση της ολικής χοληστερόλης (p<0,006), της LDL χοληστερόλης (p<0,006), μείωση του λόγου LDL/HDL χοληστερόλης (p<0,001) και μείωση του λόγου ολικής χοληστερόλης/ HDL χοληστερόλης (p<0,001) σε 22 υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, μετά από κατανάλωση συμπυκνωμένου χυμού ροδιού για 8 εβδομάδες. Στη μελέτη αυτή δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και την HDL-C.¹¹⁹

Στη μελέτη μας φάνηκε για πρώτη φορά, ότι η κατανάλωση χυμού ροδιού υψηλής περιεκτικότητας σε ανθοκυανίνες προκαλεί βελτίωση και στην HDL, στις ομάδες ασθενών που λάμβαναν στατίνες (ομάδες Β και Γ). Επίσης η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε σημαντική συσχέτιση της κατανάλωσης του χυμού ροδιού με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε αντίθεση με την κατανάλωση ελαίου καρπού ροδιού (PSO).¹⁰³ Στη διεθνή βιβλιογραφία, ωστόσο, διενεργήθηκε μελέτη το 2011 που έδειξε σημαντική και δοσοεξαρτώμενη μείωση τόσο του επιπέδου των τριγλυκεριδίων όσο και της βιοσύνθεσής τους. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι η punicalagin (κύρια πολυφαινόλη του ροδιού) αναστέλλει τη βιοσύνθεση των τριγλυκεριδίων σε περιτοναϊκά μακροφάγα ποντικών (MPM-mouse peritoneal macrophages) κατά 40%. Η μείωση αυτή αποδόθηκε κυρίως στην απ' ευθείας επίδραση του

χυμού του ροδιού στη δράση του ενζύμου αναστολής της βιοσύνθεσης των τριγλυκεριδίων DGAT1.¹¹²

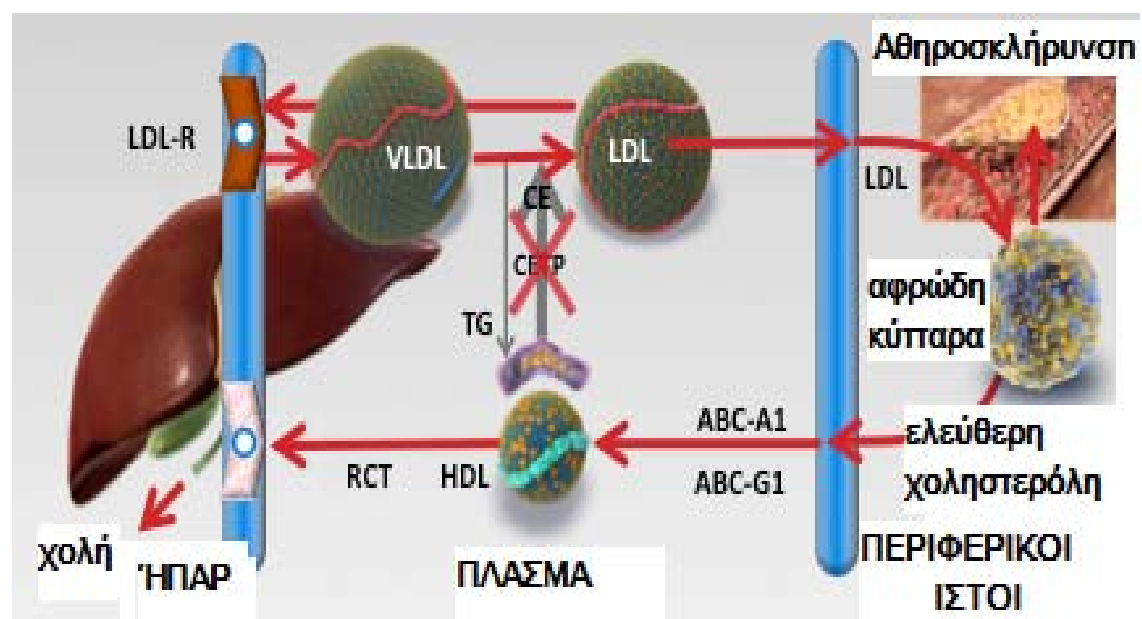
Ο μηχανισμός δράσης οφείλεται στα φλαβονοειδή που ανευρίσκονται στο χυμό ροδιού, τα οποία λόγω του αριθμού και της θέσης των ελεύθερων υδροξυλικών ομάδων αποτελούν ισχυρά αντιοξειδωτικά (κυρίως η κερκετίνη) και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναστολή της οξειδωσης της LDL,¹⁰⁹ η οποία όπως αναφέρθηκε αποτελεί σημαντικό βήμα στην πορεία της αθηροσκλήρυνσης.

Αξίζει να αναφερθεί ότι το ρόδι προκαλεί αναστολή του κυτοχρώματος CYP3A4. Συγκεκριμένα μια μελέτη αναφέρει ότι ανάμεσα σε διάφορα φρούτα που ενοχοποιούνται για την αναστολή του συγκεκριμένου κυτοχρώματος, το ρόδι ανήκει σ' αυτά που το αναστέλλουν σε μικρότερο βαθμό (γκρέιπφρουτ> μαύρα μούρα>αγριοστάφυλλο>ρόδι>μαύρα βατόμουρα)¹⁰⁸. Σε ένα άρθρο που δημοσιεύτηκε το 2006 αναφέρεται το περιστατικό 48χρονου ασθενούς ο οποίος βρισκόταν υπό θεραπεία με εξετιμίμπη / ροσουβαστατίνη για 17 μήνες χωρίς συμπτώματα από την αγωγή. Ο ασθενής μετά από τρεις εβδομάδες κατανάλωσης χυμού ροδιού (200 ml 2 φορές την εβδομάδα) εμφάνισε μυϊκούς πόνους και αυξημένα επίπεδα κρεατινικής κινάσης ορού (CKP). Οι συντάκτες του άρθρου συσχέτισαν την κατανάλωση ροδιού με αυξημένο κίνδυνο ραβδομύωσης κατά τη διάρκεια θεραπείας με ροσουβαστατίνη αν και η στατίνη αυτή θεωρείται ότι δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4.¹¹⁷ Στο μεταβολισμό της τελευταίας παρεμβαίνει το CYP2C9 αλλά και σε μικρότερο βαθμό το CYP3A4 γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει την αύξηση των επιπέδων της στο αίμα.¹¹⁸

Η μεταβολή λοιπόν στις παραμέτρους που μετρήθηκαν στην παρούσα εργασία ίσως οφείλεται στην αναστολή του μεταβολισμού των στατινών από το κυτόχρωμα CYP3A4, καθώς τόσο η ατορβαστατίνη όσο και η σιμβαστατίνη μεταβολίζονται από αυτό το ισοένζυμο, κάτι που θα οδηγούσε στην αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα και κατά συνέπεια στη περαιτέρω βελτίωση των υπο μελέτη δεικτών. Ωστόσο, σημαντική υπήρξε και η μείωση στην LDL και ο λόγος ολική χοληστερόλη/HDL στην ομάδα που δεν λάμβανε στατίνες (ομάδα A).

Η μελέτη Qin et al.¹²¹ έδειξε ότι οι ανθοκυανίνες (που προέρχονται από μούρα) βελτιώσαν τις συγκεντρώσεις LDL και HDL

χοληστερόλης χωρίς να επηρεάσουν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης. Αυτές η δράσεις ίσως οφείλονται στην αναστολή της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP). Συγκεκριμένα οι ανθοκυανίνες φαίνεται ότι μείωσαν τη μάζα και τη δραστηριότητα της CETP στο πλάσμα του αίματος. Ακόμα η μελέτη Chen et al.¹²² έδειξε ότι οι πολυφαινόλες που προέρχονται από το μήλο μείωσαν την δραστηριότητα της CETP, τις non-HDL συγκεντρώσεις και αύξησαν την HDL σε ινδικά χοιρίδια. Φαίνεται ότι οι ανθοκυανίνες προκαλούν αναστολή της πρωτεΐνης CEPT.¹²¹ Η τελευταία διευκολύνει τη μαζική μεταφορά της χοληστερόλης με αντάλλαγμα τριγλυκερίδια από την HDL στις λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apo-B λιποπρωτεΐνη, δηλαδή τις VLDL, IDL και LDL. Αυτή λοιπόν η αναστολή καθυστερεί τον καταβολισμό της HDL, αυξάνοντας τα επίπεδα της και μειώνει την LDL. Ο μηχανισμός αυτός φαίνεται στην Εικόνα 5.1.



Εικόνα 5.1. Πιθανός μηχανισμός των ανθοκυανινών στη μείωση της LDL και στην αύξηση της HDL.

Παρόμοιο μηχανισμό δράσης είχε και η torcetratib που ανήκει στους πρωτεϊνικούς αναστολείς μεταφοράς χολεστερεστέρων και αποσύρθηκε λόγω θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών.¹²³ Με βάση τα όσα μέχρι τώρα γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αποδεικνύει συνέργεια στατινών

και χυμού ροδιού πλούσιου σε ανθοκυανίνες στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ ασθενών υπό αγωγή με στατίνες.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην παρούσα εργασία ήταν εξωτερικοί και κατά συνέπεια δεν νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο ώστε να εκτιμηθούν αλλαγές στη φυσική δραστηριότητα ή στις διατροφικές συνήθειες από την έναρξη της μελέτης (baseline) μέχρι το πέρας των 40 ημέρων, αν και βρίσκονταν υπό αυστηρή, συνεχή παρακολούθηση. Επιπρόσθετα, τα σκευάσματα ροδιού δίνονταν σε περιέκτες στον κάθε ασθενή που συμμετείχε (80 κάψουλες των 400mg), οι οποίοι ελέγχονταν σε κάθε επίσκεψη για τον αριθμό των καψουλών προς επιβεβαίωση ορθής λήψης. Παρά αυτό το γεγονός δεν ήταν δυνατόν να εξασφαλίσουμε διαφορετικά το βαθμό συμμόρφωσης των ασθενών. Ακόμα, αν και υπήρξαν βελτιώσεις και στο λιπιδαιμικό προφίλ των υγιών εθελοντών, η συγχορήγηση χυμού ροδιού και στατινών στους ασθενείς υπό θεραπεία, ίσως οδηγεί σε βελτίωση των λιπιδαιμικών τους παραγόντων λόγω αναστολής του κυτοχρώματος CYP3A4. Θα πρέπει να διενεργηθούν περαιτέρω μελέτες, ώστε να διερευνηθεί η αλληλεπίδραση σε επίπεδο μεταβολισμού, του χυμού ροδιού και των στατινών.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήσαμε ότι ο χυμός ροδιού υψηλής περιεκτικότητας σε ανθοκυανίνες μειώνει την LDL, τους λόγους ολική χοληστερόλη/HDL και LDL/HDL σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, μειώνει τους δείκτες ολική χοληστερόλη, LDL, ολική χοληστερόλη/HDL, LDL/HDL και αυξάνει την HDL σε ασθενείς υπό θεραπεία με στατίνες. Πιθανόν, η βελτίωση των λιπιδαιμικών δεικτών να οφείλεται σε κάποιο βαθμό στις ανθοκυανίνες του χυμού ροδιού και στο μηχανισμό δράσης υπάρχει πιθανότητα να συμμετέχει και η αναστολή της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP).

Βιβλιογραφία

1. Τσιφτσόγλου Α.Σ. Μοριακή και Κλινική Φαρμακολογία. Τόμος Α'. Υπηρεσία Δημοσιευμάτων. Θεσσαλονίκη 2004.
2. Γεωργάτσου Ι. Γ. Εισαγωγή στη Βιοχημεία 5^η Έκδοση. Εκδόσεις Γιαχούδη. Θεσσαλονίκη 2001.
3. Guyton. Φυσιολογία του Ανθρώπου. Ιατρικές Εκδόσεις Λιτσας. 2001
4. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου. 2006
5. Karalis Dean G. Intensive Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels for Primary Prevention of Coronary Artery Disease. Mayo Clinic Proceedings. April 2009 vol. 84 no4 345-352.
6. Emad F. Aziz, Fahad Javed, Balaji Pratap, Eyal Herzog. Strategies for the prevention and treatment of sudden cardiac death. Open Access Emerg Med. 2010 Decemder;2010(2):99-114
7. Kones Richard. Primary prevention of coronary heart disease:intergration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive study. Drud Des Devel Ther. 2011;5:325-380
8. Joel A Lardizabal and Prakash C Deedwania: Benefits of statin therapy and compliance in high risk cardiovascular patients. Vasc Health Risk Manag. 2010; 6: 843–853
9. Kaptoge Stephen,Di Angelantonio Emanuele, Lowe Gordon, Pepys Mark B, Thompson Simon G, Collins Rory, Danesh John. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet. 2010 January 9; 375(9709): 132–140
10. Athyros Vasilios G, Tziomalos Konstantinos, Karagiannis Asterios, Mikhailidis Dimitri P. Dyslipidaemia of Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus: the Case for Residual Risk Reduction After Statin Treatment. Open Cardiovasc Med J. 2011; 5: 24–34
11. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818

12. Tian Li, Fu Mingde. The relationship between high density lipoprotein subclass profile and plasma lipids concentrations. *Lipids Health Dis.* 2010; 9: 118
13. Duivenvoorden Raphaël, Fayad Zahi A. Utility of Atherosclerosis Imaging in the Evaluation of High-Density Lipoprotein–Raising Therapies. *Curr Atheroscler Rep.* 2011 June; 13(3): 277–284
14. Soler Ernest Palomeras, Ruiz Virgina Casado. Epidemiology and Risk Factors of Cerebral Ischemia and Ischemic Heart Diseases: Similarities and Differences. *Curr Cardiol Rev.* 2010 August; 6(3): 138–149
15. Singh Vibhuti, Sharma Rakesh, Kumar Ajoy, Deedwania Prakash. Low high-density lipoprotein cholesterol: current status and future strategies for management. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 979–996
16. Evans Marc, Roberts Aled, Rees Alan. Pharmacological Management of Hyperlipidemia: Lipid Lowering: Current Evidence and Guidelines. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease.* 2003;3(3)
17. Jun Sasaki. Pitavastatin approved for treatment of primary hypercholesterolemia and combined dyslipidemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6: 997–1005
18. Stephanie L. Di Stasi, Toran D. MacLeod, Joshua D. Winters, Stuart A. Binder-Macleod. Effects of Statins on Skeletal Muscle: A Perspective for Physical Therapists. *Phys Ther.* 2010 October; 90(10): 1530–1542
19. McTaggar Fergus, Jones Peter. Effects of Statins on High-Density Lipoproteins: A Potential Contribution to Cardiovascular Benefit. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2008 August; 22(4): 321–338
20. Vaquero MP, Sanchez Muniz FJ, Jimenez Redondo S, Prats Oliván P, Higuera FJ, Bastida S. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp.* 2010 Mar-Apr;25(2):193-206
21. Tzoulaki Ioanna, Siontis Konstantinos C M, Ioannidis John P A. Prognostic effect size of cardiovascular biomarkers in datasets from observational studies versus randomised trials: meta-epidemiology study. *BMJ.* 2011; 343: d6829
22. Correia Luís C. L. , Esteves J Péricles. C-reactive protein and outcomes in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Arq. Bras. Cardiol. São Paulo* July 2011 vol. 97 no. 1

23. van den Hoek Hester L, Bos Willem Jan W, de Boer Anthonius, van de Garde Ewoudt M W. Statins and prevention of infections: systematic review and meta-analysis of data from large randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2011; 343: d7281
24. Stancu Camelia, Sima Anca. Statins: mechanism of action and effects. *J. Cell. Mol. Med.* Vol 5, No 4, 2001 pp. 378-387
25. Blake Gavin J, Ridker Paul M. Are statins anti-inflammatory? *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2000; 1(3): 161–165
26. Executive summary of the third report of the national Cholesterol Educational Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:19:2486-2497.
27. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8–15
28. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein a and coronary heart disease: meta analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102(10):1082-5.
29. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:584-636.
30. European Atherosclerosis Society. Cardiovascular risk reduction in atherogenic dyslipidemia: beyond LDL-C and statins: EAS Press release on EAS Consensus Panel Lp(a): press release: new recommendations from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel resolve controversy about lipoprotein(a) and cardiovascular risk.
31. Friedberg CK. *Diseases of the Heart* Philadelphia, London. WB Saunders & Co. ,1966, 674
32. Page IH. Atherosclerosis;an introduction. *Circulation*. 1954;10(1):1-27
33. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis *New England Journal of Medicine* 1976;295:365-377
34. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthetase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(6):998-1005

35. Rabelink TJ, de Boer J, de Koning EJP, van Zonnenveld A-J. Endothelial progenitor cells: more than an inflammatory response? *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2004;24:834-838
36. Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, Pippen AM, Annex BH, Dong C, Taylor DA. Aging progenitor cell exhaustion and atherosclerosis. *Circulation.* 2003;108:457-46330
37. Szasz T, Thakali K, Fink GD, Watts SW. A comparison of arteries and veins in oxidative stress: producers, destroyers, function and disease. *Exp Biol med (Maywood)* 2007;232(1):27-37
38. Lubrano V, Baldi S, Ferranini E, L'Abbate A, Natali A. Role of thromboxane A2 receptor on the effects of oxidized LDL on microvascular endothelium nitric oxide, endothelin-1 and IL-6 production. *Microcirculation.* 2008;15(6):543-53
39. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol fed rabbits II. Selective retention of LDL vs selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Atherosclerosis.* 1989;9(6):908-18
40. Katsuda S, Kaji T. Atherosclerosis and extracellular matrix. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(5):267-74
41. Oörni K, Pentikäinen MO, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions. *J Lipid Res.* 2000 Nov;41(11):1703-14.
42. Muller J, Tofler GH, Willich SN, Stone PH. Circadian variation of cardiovascular disease and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10 Suppl 2:S104-9; Discussion S110-1
43. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-40
44. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:2408-6
45. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA* 2009;302:2345-52

46. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Use of reclassification for assessment of improved prediction: an empirical evaluation. *Int J Epidemiol* 2011;40:1094-105
47. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators *Circulation* 1998;98:839–844
48. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:e584-636
49. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007;28:2375-414
50. NACB LMPG Committee Members, Myers GL, Christenson RH, Cushman M, Ballantyne CM, Cooper GR, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:378-84.
51. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-11
52. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation and coronary risk. *Cardiol Clin* 2003;21:315-325] και [Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med.* 2008; 264(4):295-314
53. Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:228-232
54. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.htm>

55. Jun M, Foote C, Lu J, Patel A, Nicholls SJ, Grobbee DE, Cass A, Chalmers J, Perkovic V. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-1884.
56. Εθνικό Συνταγολόγιο 2007.
57. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol* 2008;101:20B-26B
58. Reinoso, R. F., Sanchez Navarro, A. , Garcia, M. J. , Prous, J. R. Preclinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002, 24(9): 593.
59. Hoffman R, Brook G. J., Aviram M. Hypolipidemic drugs reduce lipoprotein susceptibility to undergo lipid peroxidation: in vitro and ex vivo studies, *Atherosclerosis*, 93: 105-13, 1992.
60. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta*. 1993;1165:335–338.
61. Wagner A. H. , Kohler T. , Ruckschloss U. , Just I. ,Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* , 20: 61-9, 2000
62. Chen L. , Haught W. H. , Yang B. , Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanisms of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodipine, *J. Am. Coll. Cardiol.*
63. Geneviève Martin, Hélène Duez, Christophe Blanquart, Vincent Berezowski, Philippe Poulain, Jean-Charles Fruchart, Jamila Najib-Fruchart, Corine Glineur, Bart Staels Statin-induced inhibition of the Rho-signaling pathway activates PPAR α and induces HDL apoA-I. *J Clin Invest.* 2001; 107(11):1423–1432
64. Van de Garde EM, Hak E, Souverein PC, Hoes AW, van den Bosch JM, Leufkens HG. Statin treatment and reduced risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006;61:957-61.
65. Gupta R, Plantinga LC, Fink NE, Melamed ML, Coresh J, Fox CS, et al. Statin use and sepsis events [corrected] in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2007;297:1455-64.
66. Schlienger RG, Fedson DS, Jick SS, Jick H, Meier CR. Statins and the risk of pneumonia: a population-based, nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2007;27:325-32.

67. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet*. 1995;346:1647–1653
68. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med*. 2006;119:400–409
68. Βάρσου - Παπαδημητρίου Α. Εφαρμογή Εργαστηριακών Μεθόδων στη Διάγνωση. Σημειώσεις από τις παραδόσεις. Αθήνα 2004.
69. British National Formulary, September 2009
70. Lucas and Synge, *Plant Red Data Book*, 1978.
71. Langley P. Why a pomegranate? *BMJ* 2000;321:1153-4.
72. Longtin R. The pomegranate nature's power fruit? *J Natl Cancer Inst* 2003;95:346-8.
73. *New Larousse encyclopedia of mythology*. London: Hamlyn, 1983.
74. Gunter RT. *The Greek herbal of Dioscorides*. Oxford University Press, 1934:80-1.
75. Chevallier A. *Encyclopedia of medicinal plants*. London: Dorling Kindersley, 1996:257.
76. Jurenka JS. Therapeutic application of pomegranate (*Punica granatum*): a review. *Altern Med Rev*. 2008Jun;13(2):128-44.
77. Navindra P. Seeram, Risa N. Schulman, David Heber, *Pomegranates: Ancient Roots to Modern Medicine*, CRC/Taylor & Francis, 2006.
78. Gurkan E. Elemental and nutritional analysis of *Punica granatum* from Turkey. *J Med Food*. 2007 Jun;10(2):392-5.
79. Gill MI, Tomas-Barberan FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem* 2000;48:4581-9.
80. Noda Y, Kaneyuki T, Mori A, Packer L. Antioxidant activities of pomegranate fruit extract and its anthocyanidins: delphinidin, cyaniding, and pelargonidin. *J Agric Food Chem*. 2002 Jan 2;50(1):166-71.
81. Lansky EP, Newman RA. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J Ethnopharmacol* 2007;109:177-206.
82. Naqvi SA, Khan MS, Vohora SB. Antibacterial, antifungal, and antihelminthic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia* 1991;62: 221-228.

83. Trombold JR, Barnes JN, Critchley L, Coyle EF. Ellagitannin Consumption Improves Strength Recovery 2-3 Days after Eccentric Exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Nov 23.
84. González-Sarrías A, Giménez-Bastida JA, García-Conesa MT, Gómez-Sánchez MB, García-Talavera NV, Gil-Izquierdo A, Sánchez-Álvarez C, Fontana-Compiano LO, Morga-Egea JP, Pastor-Quirante FA, Martínez-Díaz F, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Occurrence of urolithins, gut microbiota ellagic acid metabolites and proliferation markers expression response in the human prostate gland upon consumption of walnuts and pomegranate juice. *Mol Nutr Food Res* 2010 March;54(3):311-322.
85. Jimenez Del Rio M, Ramazanov A, Sikorski S, Ramazanov Z, Chkhikvishvili I. A new method of standartization of health-promoting pomegranate fruit (*Punica granatum*) extract. *Georgian Med News.* 2006 Nov;140:70-7.
86. Seeram NP, Lee R, Heber D. Bioavailability of ellagic acid in human plasma after consumption of ellagitannins from pomegranate (*Punica granatum L.*) juice. *Clin Chim Acta* 2004; 348:63-68.
87. Seeram NP, Henning SM, Zhang Y, et al. Pomegranate juice ellagitannins metabolites are present in human plasma and some persist in urine for up to 48 hours. *J Nutr* 2006, 136: 2481-2485.
88. Mertens-Talcott SU, Jilma-Stohlawetz P, Rios J, Hingorani L, Derendorf H. Absorption, metabolism, and antioxidant effects of pomegranate (*Punica granatum L.*) polyphenols after ingestion of a standardized extract in healthy human volunteers. *J Agric Food Chem.* 2006 Nov 15;54(23):8956-61.
89. Tzulker R, Glazer I, Bar-Ilan I, Holland D, Aviram M, Amir R. Antioxidant activity, polyphenol content, and related compounds in different fruit juices and homogenates prepared from 29 different pomegranate accessions, *J Agric Food Chem.* 2007 Nov 14;55(23):9559-70.
90. Aviram M, Rosenbalt M, Gaitini D, et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr* 2004;23:423-33.
91. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:41-8.
92. Aviram M, Dornfield L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis* 2001;158:195-8.

93. Gugliucci A. Beyond the antioxidant properties: Pomegranate juice polyphenols increase hepatocyte paraoxonase 1 secretion. *Atherosclerosis*. 2010 Jan;208(1):28-9.
94. Ilbey YO, Ozbek E, Simsek A, Cekmen M, Somay A, Tasci AI. Effects of pomegranate juice on hyperoxaluria – Induced oxidative stress in the rat kidneys. *Ren Fail*. 2009;31(6):522-31.
95. Bialonska D, Kasimsetty SG, Schrader KK, Ferreira D. The effect of pomegranate (*Punica granatum*) byproducts and ellagitannins on the growth of human gut bacteria. *J Agric Food Chem*. 2009 Sep 23;57(18):8344-9
96. Choi JG, Kang OH, Lee YS, Chae HS, Oh YC, Brice OO, Kim MS, Sohn DH, Kim HS, Park H, Shin DW, Rho JR, Kwon DY. In vitro and In vivo Antibacterial Activity of *Punica granatum* Peel Ethanol Extract Against *Salmonella*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009 Aug 17.
97. West T, Atzeva M, Holtzman DM. Pomegranate polyphenols and resveratrol protect the neonatal brain against hypoxic-ischemic injury. *Dev Neurosci*. 2007;29(4-5):363-72.
98. Salahuddin A, Naizhen W, Bilal BH, Vinay K. Cheruvu, Tariq M. Haqqi. *Punica granatum* L. Extract inhibits IL-1 β -induced expression of Matrix Metalloproteinases by Inhibiting the Activation of MAP Kinases and NF- κ B in Human chondrocytes in vitro. *JN* 2005 September;135(9): 2096–2102.
99. Meenakshi S, Kalpana G, Zafar R, Khursheed A Khan, Tariq M Haqqi. Bioavailable constituents/metabolites of pomegranate (*Punica granatum* L) preferentially inhibit COX2 activity *ex vivo* and IL-1 β -induced PGE₂ production in human chondrocytes *in vitro* *J Inflamm (Lond)* 2008; 5:9.
100. Allan J. Pantuck, et al. Phase II Study of Pomegranate Juice for Men with Rising Prostate – Specific Antigen following Surgery or Radiation for Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2006 July 1;12(13).
101. Arshi Malik, Farrukh Afaq, Sami Sarfaraz, Vaqar M. Adhami, Deeba N. Syed, Hasan Mukhtar. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *PNAS* October 11, 2005;102(41):14813-14818.
102. Farrukh Afaq, Mohammad Saleem, Christian G. Krueger, Jess D. Reed, Hasan Mukhtar. Anthocyanin- and Hydrolyzable Tannin-Rich Pomegranate Fruit Extract Modulates MAPK and NF- κ B Pathways and Inhibits Skin Tumorigenesis in CD-1 Mice *Int J Cancer* 2005;113:423–433

103. Mirmiran Parvin, Reza Fazeli Mohammad, Asghari Golaleh, Shafiee Abbas, Azizi Fereidoun. Effect of pomegranate seed oil on hyperlipidaemic subjects: a double blind placebo-controlled clinical trial. *British Journal of nutrition* (2010) 104, 402-406.
104. Sartippour MR, Seeram NP, Rao JY, Moro A, Harris DM, Henning SM, Firouzi A, Rettig MB, Aronson WJ, Pantuck AJ, Heber D. Ellagitannin-rich pomegranate extract inhibits angiogenesis in prostate cancer in vitro and in vivo. *Int J Oncol.* 2008 Feb;32(2):475-80
105. Hadaegh F, Khalili D, Ghasemi A, et al. Triglyceride/HDL-cholesterol ratio is an independent predictor for coronary heart disease in a population of Iranian men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2009) 19, 401-408
106. Nair D, Carrigan TP, Curtin RJ, et al. Association of total cholesterol/high density lipoprotein cholesterol ratio with proximal coronary atherosclerosis detected by multislice computed tomography. *Prev Cardiol* (2009) 12, 19-26
107. Hatmi ZN, Mahdavi-Mazdeh M, Hashemi-Nazari SS, Hajighasemi E, Nozari B, Jalilian N, Mahdavi A. Relationship between the pattern of coronary artery disease risk factors and lipid ratios with five groups of body mass index in 28566 healthy adults. *Acta Med Iran.* 2011;49(11):730-6
108. Kim H, Yoon YJ, Shon JH, Cha IJ, Shin JG, Liu KH. Inhibitory effects of fruit juices on CYP3A activity. *Drug Metab Dispos* 2006 Apr; 34(4):521-3
109. Σουλελες Ν. Χρήστος. Φαρμακογνωσία. Εκδόσεις Πήγασος. Θεσσαλονίκη 2000
110. de Nigris F, Williams Ignarro, Sira V, Lerman LO, D'Armiento FP, Byrns RE, Casamassini A, Carpentiero D, Schiano C, Sumi D, Fiorito C, Ignarro LJ, Napoli C. Effects of a pomegranate fruit extract rich in punicalagin on oxidation sensitive genes and eNOS activity at sites of perturbed shear stress and atherogenesis. *Cardiovasc Res* 2007 Jan 15;73(2):414-23
111. Chong MF, Macdonald R, Lovegrove JA. Fruit polyphenols and CVD risk: a review of human intervention studies. *Br J Nutr.* 2010 Oct;104 Suppl 3:528-39
112. Rosenblat M, Aviram M. Pomegranate juice protects macrophages for triglyceride accumulation: inhibitory effect on DGAT1 activity and on triglyceride biosynthesis. *Ann Nutr Metab.* 2011;58(1):1-9
113. Bagri P, Ali M, Aeri V, Bhowmik M, Sultana S. Antidiabetic effect of *Punica granatum* flowers: effect on hyperlipidemia, pancreatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Food Chem Toxicol.* 2009 Jan;47(1):50-4

114. Aviram M, Volkova N, Coleman R, Dreher M, Reddy MK, Ferreira D, Rosenblat M. Pomegranate phenolics from the peels, arils, and flowers are antiatherogenic: studies in vivo in atherosclerotic apolipoprotein e-deficient (E 0) mice and in vitro in cultured macrophages and lipoproteins. *J Agric Food Chem.* 2008 Feb 13;56(3):1148-57
115. Rosenblat M, Volkova N, Attias J, Mahamid R, Aviram M. Consumption of polyphenolic rich beverages (mostly pomegranate and black currant juices) by healthy subjects for a short term increased serum antioxidant status, and the serum's ability to attenuate macrophage cholesterol accumulation. *Food Funct.* 2010 Oct;1(1):99-109
116. Abidov M, Jimenez Del Rio M, Pamazanov A, Kalyuzhin o, Chkhikvishvili I. Efficiency of pharmacologically-active antioxidant phytomedicine radical fruits in treatment hypercholesterolemia at men. *Georgian Med News* 2006 Nov;(140):78-83
117. Sorokin AV, Duncan B, Panetta R, Thompson PD. Rhabdomyolysis associated with pomegranate juice consumption. *Am J Cardiol.* 2006 Sep 1;98(5):705-6.
118. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev.* 2002 Winter;20(4):303-28.
119. Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Int J Vitam Nutr Res.* 2006 May;76(3):147-51
120. <http://circ.ahajournals.org/content/123/4/e18>.
121. Yu Qin, Min Xia, Jing Ma, YuanTao Hao, Jing Liu, HaiYing Mou, Li Cao, WenHua Ling. Anthocyanin supplementation improves serum LDL- and HDL-cholesterol concentrations associated with the inhibition of cholesteryl ester transfer protein in dyslipidemic subjects. *Am J Clin Nutr* September 2009 vol. 90 no. 3 485-492
122. Chen ZY, Lam CK, Huang Y, Tsang SY, Yu H, Zhang Z. Apple polyphenols inhibit plasma CETP activity and reduce the ratio of non-HDL to HDL cholesterol. *Mol Nutr Food Res* 2008;52:950-8
123. Alan R. Tall, Laurent Yvan-Charvet, Nan Wang. The Failure of Torcetrapib. Was it the Molecule or the Mechanism? *Arter Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 257-260

ΠΕΡΙΛΗΨΗ:

Υπόβαθρο: Η κατανάλωση χυμού ροδιού μειώνει την οξείδωση της LDL, ενώ ο συμπυκνωμένος χυμός ροδιού βελτιώνει τους λιπιδαιμικούς δείκτες σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Μελετήσαμε αν ο χυμός ροδιού εμπλουτισμένου με ανθοκυανίνες βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ υγιών εθελοντών και υπερλιπιδαιμικών ασθενών υπό θεραπεία με στατίνες.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε 27 υγιείς εθελοντές και υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν σε 3 ομάδες. Η πρώτη ομάδα (ομάδα Α) αποτελούνταν από 9 υγιείς εθελοντές, η δεύτερη (ομάδα Β) από 8 ασθενείς και η τρίτη (ομάδα Γ) και 10 ασθενείς με υπερλιπιδαιμία, υπό αγωγή με ατορβαστατίνη 10 mg και σιμβαστατίνη 20 mg αντίστοιχα. Κατά την έναρξη και 40 ημέρες μετά τη θεραπεία, μετρήσαμε την ολική χοληστερόλη, HDL-C, LDL-C, τριγλυκερίδια και τη γλυκόζη ώστε να εκτιμηθεί το λιπιδαιμικό προφίλ του ορού.

Αποτελέσματα: Σε σύγκριση με την έναρξη, υπήρξε βελτίωση των επιπέδων LDL ($p = 0.0022$), γλυκόζης ορού ($p = 0.0054$) και μείωση των λόγων ολική χοληστερόλη/HDL ($p = 0.0272$) και LDL/HDL ($p = 0.0168$) στην ομάδα Α. Η ομάδα Β σε σύγκριση με την έναρξη, παρουσίασε βελτίωση της ολικής χοληστερόλης ($p = 0.0033$), HDL ($p = 0.0321$), LDL ($p = 0.0036$), γλυκόζης ορού ($p = 0.0079$) και μείωση των λόγων ολική χοληστερόλη / HDL ($p = 0.0036$), LDL / HDL ($p = 0.0102$). Ομοίως, η ομάδα Γ παρουσίασε βελτίωση της ολικής χοληστερόλης ($p = 0.023$), HDL ($p = 0.0007$), LDL ($p = 0.0008$) και μείωση των λόγων ολική χοληστερόλη / HDL ($p = 0.0081$), TAG / HDL ($p = 0.0091$), LDL / HDL ($p = 0.0054$). Η διαφορά στην ανταπόκριση στη θεραπεία ήταν σημαντική για τις ομάδες Α και Β, στη μείωση της ολικής χοληστερόλης και του λόγου ολική χοληστερόλη / HDL.

Συμπεράσματα: Ο χυμός ροδιού υψηλής περιεκτικότητας σε ανθοκυανίνες φαίνεται να βελτιώνει τους λιπιδαιμικούς δείκτες υγιών εθελοντών και ασθενών με υπερλιπιδαιμία που βρίσκονται υπό αγωγή με στατίνες.

Λέξεις κλειδιά: χυμός ροδιού, ανθοκυανίνες, υπερλιπιδαιμία, LDL, HDL, ολική χοληστερόλη, στατίνες.

ABSTRACT

Background: Pomegranate juice consumption has been found to reduce LDL oxidation and concentrated juice to improve cholesterol and low density lipoprotein levels in type II diabetic patients with hyperlipidemia. We investigated whether anthocyanin-rich pomegranate juice may benefit the lipid profiles of healthy subjects and hyperlipidemic, statin-treated patients.

Methods: We studied 27 healthy volunteers and hyperlipidemic patients, divided in three groups. The first group (group A) included 9 healthy subjects, the second (group B) and the third (group C) 8 and 10 hyperlipidemic, atorvastatin and simvastatin treated patients, respectively. At baseline and 40 days after treatment we measured serum total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides and glucose to assess their lipid profiles.

Results: Compared to baseline, there was an improvement in serum LDL ($p = 0.0022$), glucose ($p = 0.0054$) levels and a reduction in total cholesterol/HDL ratio ($p = 0.0272$) and LDL/HDL ratio ($p = 0.0168$) in group A healthy volunteers. In Group B patients, compared to baseline, there was an improvement in serum total cholesterol ($p = 0.0033$), HDL ($p = 0.0321$), LDL ($p = 0.0036$) and glucose ($p = 0.0079$) levels and a reduction in total cholesterol/ HDL ($p = 0.0036$) and LDL / HDL ratios ($p = 0.0102$). Similarly in group C, serum total cholesterol ($p = 0.023$), HDL ($p = 0.0007$), LDL ($p = 0.0008$) levels were improved and the total cholesterol/ HDL ($p = 0.0081$), TAG / HDL ($p = 0.0091$) and LDL / HDL ratios ($p = 0.0054$) were reduced. A significant difference in response to treatment was noted only between groups A and B, with respect to the effect of pomegranate juice on total cholesterol levels and the total cholesterol/HDL ratio.

Conclusions: Anthocyanin-rich pomegranate juice appears to improve lipidemic parameters in both healthy volunteers and hyperlipidemic, statin-treated patients.

Key words: pomegranate juice, anthocyanins, hyperlipidemia, LDL, HDL, total cholesterol, statins