

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΙΧΕΛΑΙΟΥ ΣΤΑ
ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ.
(ΜΕΛΕΤΗ ΜΑΣΤΙΝΑ-ΟΙΛ)**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΑΦΕΝΔΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

**ΑΘΗΝΑ
ΜΑΪΟΣ 2024**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

**ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Αφενδούλη Δημητρίου

Εξεταστική Επιτροπή

- Κωνσταντίνος Τούτουζας, Επιβλέπων
- Ελένη Κυρίτση
- Δημήτριος Τούσουλης

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου κ Αφενδούλη Δημητρίου, συνεδρίασε σήμερα...../...../.....

Η Επιτροπή διαπίστωσε ότι η Διπλωματική Εργασία του κ Αφενδούλη Δημητρίου με τίτλο **«ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΙΧΕΛΑΙΟΥ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ. (ΜΕΛΕΤΗ ΜΑΣΤΙΧΑ-OIL)»** είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για τη βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Τούτουζας Κωνσταντίνος, Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) _____
- Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή κύριο Κ. Τούτουζα, επιστημονικό υπεύθυνο του ΠΜΣ «Επεμβατική Καρδιολογία», για την ευκαιρία που μου δόθηκε αλλά και για τις γνώσεις-δεξιότητες που αποκόμισα κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής μου, εμβαθύνοντας περισσότερο σε θέματα που αφορούν τόσο την κλασική αιμοδυναμική όσο και τη σύγχρονη επεμβατική καρδιολογία, αιχμή του δόρατος της σύγχρονης καρδιολογίας.

Θερμές ευχαριστίες στην καθηγήτρια κυρία Κυρίτση για την αμέριστη βοήθειά της καθώς και την καθοδήγησή της στην εκπόνηση και συγγραφή της διπλωματικής αυτής εργασίας.

Βεβαίως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο Κ. Τσιούφη που επί των ημερών της διεύθυνσής του στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο επιλέχθηκα και φοίτησα στο ΠΜΣ «Επεμβατική Καρδιολογία».

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον διευθυντή μου κύριο Α. Καρτάλη, διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής και του Αιμοδυναμικού Εργαστηρίου του Γενικού Νοσοκομείου Χίου, για τη συνεχή στήριξη και ενθάρρυνσή του, και την επιστημονική κατάρτιση που μου παρείχε. Επιπλέον, ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους στην Καρδιολογική Κλινική, χωρίς της συμβολή των οποίων δεν θα ήταν δυνατή η διενέργεια της μελέτης.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου για την ελεύθερη παροχή των καψουλών μαστιχελαίου που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη καθώς και το Κέντρο Έρευνας Μαστίχας για την επιστημονική υποστήριξη.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ	9
Γενικά	9
ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ: ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ	
ΝΟΣΟ	10
ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ ΧΙΟΥ	16
ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΑΣΤΙΧΕΛΑΙΟ	20
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	27
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	28
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	29
Δείγμα της μελέτης	29
Κριτήρια αποκλεισμού	29
Μεθοδολογία	30
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	31
ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ	32
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	34
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	38
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	42
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	42
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	44
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	47

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί παγκοσμίως την κυρίαρχη αιτία θνησιμότητας και θνητότητας. Παρά τη σημαντική πρόοδο της φαρμακευτικής αγωγής, της επεμβατικής αντιμετώπισης και των απεικονιστικών τεχνικών για έγκαιρη διάγνωση, η στεφανιαία νόσος παραμένει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η αθηροσκλήρωση, αποτελεί τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό που οδηγεί στη στεφανιαία νόσο, και ο σχηματισμός της αθηρωματικής πλάκας ξεκινάει ήδη από τα πρώτα χρόνια της ζωής. Οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη, της υπερλιπιδαιμίας, της αρτηριακής υπέρτασης, του καπνίσματος και της παχυσαρκίας συντελούν όλοι στην αθηρωμάτωση^{1,2,3,31}.

Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια η μελέτη της αθηρωματικής πλάκας σε μοριακό επίπεδο έχει καθιερώσει τη φλεγμονή, με αναγνωρισμένες κυτταροκίνες που συμμετέχουν στον σχηματισμό των αθηρωμάτων, ως παράγοντα κινδύνου της στεφανιαίας νόσου με πολυάριθμες μελέτες και νέες θεραπείες να στοχεύουν στην καταπολέμηση της^{34,35}.

Αναφορικά με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, η αποτελεσματική ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη και της αρτηριακής πίεσης και η δραστική μείωση της χοληστερίνης σε δευτερογενές αλλά και σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης αποτέλεσε αντικείμενο πολυάριθμων κλινικών μελετών και αποτελεί ισχυρή ένδειξη των κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για την πρωτογενή καρδιαγγειακή πρόληψη και την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου^{1,2,3,27,28,29,31}.

Ενδεικτικά, δημοσιεύθηκε από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία στο πρόσφατο Πανευρωπαϊκό Καρδιολογικό Συνέδριο, ότι το κόστος αντιμετώπισης της καρδιαγγειακής νόσου στην Ευρώπη για το 2021 ανήλθε στα 282 δισεκατομμύρια Ευρώ, ίσο με το 2% του ακαθάριστου ευρωπαϊκού προϊόντος³². Αυτό καθιστά αναγκαία την μεγαλύτερη έμφαση στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και την εντατικοποίηση της ενημέρωσης του κοινού για τους παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, αναφορικά με την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας ο στόχος των 55 mg/dl για την LDL για τη δευτερογενή πρόληψη και τους ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου δεν μπορεί να επιτευχθεί σε ένα σημαντικό

ποσοστό ασθενών³³. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την δυσανεξία ορισμένων ασθενών στις υψηλές δόσεις στατινών ή και εξετιμίμπης καθιστά αναγκαία την εισαγωγή νέων και αποτελεσματικών θεραπειών σε μοριακό επίπεδο για την μείωση της χοληστερίνης με τους αναστολείς PCSK9 να αποτελούν επανάσταση στον τομέα ρύθμισης των επιπέδων της χοληστερίνης³⁶. Παράλληλα, νέοι μοριακοί στόχοι σε επίπεδο siRNA όπως το inclisiran αναμένεται να ενταχθούν στην κλινική πράξη³⁷.

Σε αυτό το πεδίο της αναγκαιότητας της όλο και πιο εντατικής ρύθμισης των επιπέδων της χοληστερίνης, φυσικά προϊόντα με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά με τη φαρμακευτική αγωγή για την αποτελεσματικότερη επίτευξη των στόχων. Ένα από αυτά τα προϊόντα αποτελεί η Μαστίχα Χίου.

Η Μαστίχα Χίου (Mastiha Chia) είναι ένα φυσικό έκκριμα που παράγεται από τον κορμό και τα κλαδιά του μαστιχόδεντρου- σχίνου (*Pistacia Lentiscus* var. Chia of the Anacardiaceae family). Για χιλιάδες χρόνια, το Νότιο τμήμα του νησιού της Χίου αποτελεί το μόνο μέρος στον κόσμο όπου ευδοκούν τα μαστιχόδεντρα και παράγεται συστηματικά η μαστίχα Χίου με εξαγωγή σε παγκόσμιο επίπεδο. Ιστορικά και αρχαιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν τη χρήση της Μαστίχας Χίου ως φαρμακευτικού, κοσμητικού και διατροφικού μέσου στην περιοχή της Μεσογείου ήδη από τον 7^ο αιώνα Π.Χ. Η Μαστίχα Χίου διαθέτει ποικίλες ευεργετικές βιολογικές ιδιότητες- συμβάλλει στην ομαλή πέψη, έχει αντιελκωτική δράση (δράση εναντίον του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού), αντιμικροβιακή, αντι-οξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντινεοπλασματική και υπολιπιδαιμική δράση, έχοντας αποτελέσει αντικείμενο πολυάριθμων κλινικών μελετών.^{4-13,40}

Το μαστιχέλαιο είναι φυσικό προϊόν που παράγεται ως έλαιο από την απόσταξη της μαστίχας Χίου. Διαθέτει επίσης αντιελκωτική, αντιμικροβιακή, αντι-οξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντινεοπλασματική, υπολιπιδαιμική δράση in-vitro, και το υπολιπιδαιμικό του αποτέλεσμα έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες σε πειραματόζωα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου με εικονικό φάρμακο που να μελετούν την επίδραση του μαστιχελαίου στα επίπεδα χοληστερίνης στον άνθρωπο.^{15-19,40}

Σκοπός της παρούσας μελέτης, που σχεδιάστηκε ως προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου με placebo, ήταν να αξιολογήσει το υπολιπιδαιμικό αποτέλεσμα και την ασφάλεια του μαστιχελαίου σε υγιείς εθελοντές με αυξημένα

επίπεδα χοληστερόλης, που δεν ελάμβαναν ή δεν είχαν σαφή ένδειξη για άλλον υπολιπιδαιμικό παράγοντα με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Στο γενικό μέρος της παρούσας εργασίας παρουσιάζονται λεπτομέρειες σχετικά με τις ευεργετικές δράσεις και την σύσταση της μαστίχας Χίου και του μαστιχελαίου, καθώς και μία σύνοψη της βιβλιογραφίας σχετικά με τις μελέτες που υπάρχουν στην βιβλιογραφία για τα ανωτέρω φυσικά προϊόντα. Εν συνεχεία στο ειδικό μέρος αναλύεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό και οι μέθοδοι, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση των αποτελεσμάτων και τα συμπεράσματα της έρευνας. Τέλος, παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και την αγγλική γλώσσα καθώς και η βιβλιογραφία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΑΣΤΙΧΑ ΧΙΟΥ

Γενικά

Η Μαστίχα Χίου (Mastiha Chia) είναι μία φυσική ρητίνη που παράγεται από τον κορμό και τα κλαδιά του μαστιχόδεντρου- σχίνου (*Pistacia Lentiscus* var. Chia της οικογένειας Anacardiaceae). Για χιλιάδες χρόνια, το Νότιο τμήμα του νησιού της Χίου αποτελεί το μόνο μέρος στον κόσμο όπου ευδοκιμούν τα μαστιχόδεντρα και παράγεται συστηματικά η μαστίχα Χίου με εξαγωγή σε παγκόσμιο επίπεδο. Ιστορικά και αρχαιολογικά δεδομένα καταδεικνύουν τη χρήση της Μαστίχας Χίου ως φαρμακευτικού, κοσμητικού και διατροφικού μέσου στην περιοχή της Μεσογείου ήδη από τον 7^ο αιώνα Π.Χ⁵. (Εικόνες 1,2)



Εικόνα 1. Μαστίχα ονομάζεται η /αρωματική φυσική ρητίνη που εξάγεται από το μαστιχόδεντρο (*Pistacia lentiscus* var. chia), το οποίο καλλιεργείται παραδοσιακά στη νήσο Χίο της Ελλάδας και παράγεται σε "σταγόνες" ή "δάκρυα". Πηγή εικόνας [Μαστίχα - Βικιπαίδεια \(wikipedia.org\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Mastic)



Εικόνα 2. Μαστιχόνενδρο ή σχίνος (*Pistacia lentiscus* var. chia). Πηγή εικόνας <https://www.chiosphotos.gr/index.php>

ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ: ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΣΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Η δυσλιπιδαιμία, αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για την στεφανιαία νόσο. Μια μετα-ανάλυση 27 τυχαιοποιημένων δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν αποκάλυψε ότι για κάθε περίπου 40 mg /dL μείωση της LDL-C που επιτυγχάνεται μέσω της θεραπείας με στατίνες, μειώνεται ο σχετικός κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (όπως καρδιακές προσβολές και εγκεφαλικά επεισόδια) κατά περίπου 20-25%. και η θνησιμότητα από όλες τις αιτίες μειώνεται κατά 10%. Επιπλέον, στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης με στατίνες, η χρήση τους σε ενήλικες ηλικίας 40-75 ετών χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου αλλά με παρουσία παραγόντων κινδύνου όπως δυσλιπιδαιμία, διαβήτη, υπέρταση ή κάπνισμα, μειώνει την πιθανότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων (όπως καρδιακές προσβολές ή ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια) και τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες κατά τουλάχιστον ένα μικρό ποσοστό⁴⁴.

Στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου οι στόχοι της LDL-C έχουν κατέβει, στα 70 mg/dl και 50 % μείωση σε σχέση με την αρχική τιμή, ενώ στους πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς και τους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, και στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης μετά από ένα καρδιαγγειακό συμβάν, οι στόχοι της LDL-C έχουν κατέβει πολύ χαμηλά, στα 55 mg/dl και 50% μείωση σε σχέση με την αρχική τιμή με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας. Μάλιστα, τα όρια μπορεί να φθάσουν και κάτω από τα 40 mg/dl σε περίπτωση νέου εμφράγματος μυοκαρδίου υπο αγωγή σε μικρό χρονικό διάστημα από το προηγούμενο συμβάν, ή σε ασθενείς που θεωρούνται πολύ υψηλού ισχαιμικού κινδύνου^{1,3}.

Οι στατίνες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας, και ιδιαίτερα η υψηλής έντασης στατίνες (ροσουβαστατίνη 20/40 mg και ατορβαστατίνη 40/80 mg) που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση έως και 50% από την αρχική τιμή. Οι στατίνες μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ αναστέλλοντας ανταγωνιστικά το ένζυμο αναγωγή HMG-CoA. Η μείωση της ενδοκυτταρικής χοληστερόλης προάγει την αυξημένη έκφραση του υποδοχέα LDL (LDLR) στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη LDL από το αίμα και μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα λιποπρωτεϊνών που περιέχουν

LDL και άλλες λιποπρωτεΐνες. Ο βαθμός μείωσης της LDL-C εξαρτάται από τη δόση και ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων στατινών. Ένα σχήμα υψηλής έντασης ορίζεται ως η δόση μιας στατίνης που, κατά μέσο όρο, μειώνει την LDL-C κατά $\geq 50\%$. Η θεραπεία μέτριας έντασης ορίζεται ως η δόση που αναμένεται να μειώσει την LDL-C κατά 30-50%. Συγκεκριμένα, υπάρχει σημαντική διατομική διακύμανση στη μείωση της LDL-C με την ίδια δόση φαρμάκου. Η ανεπαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία με στατίνες σε κλινικές μελέτες προκαλείται σε κάποιο βαθμό από την ανεπαρκή συμμόρφωση, αλλά μπορεί επίσης να εξηγηθεί από το γενετικό υπόβαθρο.

Οι στατίνες υφίστανται σημαντικό ηπατικό μεταβολισμό μέσω ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP), εκτός από την πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, και πιταβαστατίνη. Αυτά τα ένζυμα εκφράζονται κυρίως στο ήπαρ και στο τοίχωμα του εντέρου. Αν και οι στατίνες είναι γενικά πολύ καλά ανεκτές, έχουν κάποιες συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν μυοπάθεια, ηπατοτοξικότητα με αύξηση τρανσαμινασών και επηρεασμό του γλυκαιμικού προφίλ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προδιαβήτη (εκτός από την πιταβαστατίνη).

Μεταξύ των ασθενών που δεν μπορούν να ανεχθούν τη συνιστώμενη ένταση μιας στατίνης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ή εκείνων που δεν επιτυγχάνουν το στόχο τους, συνιστάται η προσθήκη ενός άλλου παράγοντα τροποποίησης λιπιδίων αντι για στατίνες, ή ως προσθήκη στην μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης.

Η εξετιμίμπη αναστέλλει την εντερική πρόσληψη διαιτητικής και χολικής χοληστερόλης χωρίς να επηρεάζει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών θρεπτικών ουσιών. Αναστέλλοντας την απορρόφηση της χοληστερόλης, η εξετιμίμπη μειώνει την ποσότητα χοληστερόλης που παρέχεται στο ήπαρ. Σε απάντηση στη μειωμένη παροχή χοληστερόλης, το ήπαρ αντιδρά ρυθμίζοντας προς τα πάνω την έκφραση της LDLR, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αυξημένη κάθαρση της LDL από το αίμα. Σε κλινικές μελέτες, η εξετιμίμπη σε μονοθεραπεία των 10 mg/ημέρα μειώνει την LDL-C σε υπερχοληστερολαιμία ασθενείς κατά 15-22% με σχετικά υψηλή διατομική διακύμανση. Η προσθήκη εξετιμίμπης στη συνεχιζόμενη θεραπεία με στατίνες μειώνει τα επίπεδα της LDL-C κατά επιπλέον 21-27% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία με ή χωρίς εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο.^{1,3} Με βάση την μελέτη IMPROVE-IT, η εξετιμίμπη προστέθηκε στη σιμβαστατίνη (40 mg) σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS). Συνολικά 18144 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε στατίνη ή στατίνη συν εξετιμίμπη και

5314 ασθενείς άνω των 7 ετών εμφάνισαν καρδιαγγειακό επεισόδιο· 170 λιγότερα συμβάντα (32,7 έναντι 34,7%) καταγράφηκαν στην ομάδα που έλαβε σιμβαστατίνη συν εξετιμίμπη. Η μέση LDL-C κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 1,8 mmol/L (70 mg/dL) στην ομάδα της σιμβαστατίνης και 1,4 mmol/L (55 mg/dL) στους ασθενείς που έλαβαν εξετιμίμπη συν σιμβαστατίνη. Επίσης, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μειώθηκε κατά 21% σε αυτή τη δοκιμή. Δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης που προκλήθηκε από την εξετιμίμπη ή την περαιτέρω μείωση της LDL-C. Σε αυτή την ομάδα ασθενών που είχαν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με στατίνες για την επίτευξη στόχων, το απόλυτο καρδιαγγειακό όφελος από την προσθήκη εξετιμίμπης ήταν μικρό, αν και σημαντικό. Επομένως, η μελέτη στηρίζει την άποψη ότι η μείωση της LDL-C με άλλα μέσα πλην των στατινών είναι ευεργετική και ασφαλής⁴⁵.

Πρόσφατα, μια νέα κατηγορία φαρμάκων είναι διαθέσιμη, οι αναστολείς PCSK9, που στοχεύουν την πρωτεΐνη PCSK9 που εμπλέκεται στον έλεγχο της LDLR. Η αυξημένη συγκέντρωση ή λειτουργία αυτής της πρωτεΐνης στο πλάσμα μειώνει την έκφραση της LDLR προωθώντας, κατά τη δέσμευση, τον λυσοσωμικό καταβολισμό της LDLR και την επακόλουθη αύξηση των συγκεντρώσεων LDL στο πλάσμα, ενώ η χαμηλότερη συγκέντρωση ή λειτουργία της PCSK9 σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα LDL-C στο πλάσμα. Ο μηχανισμός δράσης σχετίζεται με τη μείωση του επιπέδου της PCSK9 στο πλάσμα, η οποία με τη σειρά της δεν είναι διαθέσιμη για τη δέσμευση της LDLR. Δεδομένου ότι αυτή η αλληλεπίδραση προκαλεί την ενδοκυτταρική αποδόμηση της LDLR, χαμηλότερα επίπεδα κυκλοφορούντος PCSK9 θα οδηγήσουν σε αυξημένη έκφραση των LDLRs στην κυτταρική επιφάνεια και επομένως σε μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων LDL-C. Επί του παρόντος, οι εγκεκριμένοι αναστολείς PCSK9 είναι δύο πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα, το alirocumab και το evolocumab³.

Σε κλινικές δοκιμές, το alirocumab και το evolocumab – είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με στατίνες και/ή άλλες θεραπείες μείωσης των λιπιδίων – έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα της LDL-C κατά μέσο όρο κατά 60%, ανάλογα με τη δόση. Η αποτελεσματικότητα φαίνεται να είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητη από οποιαδήποτε βασική θεραπεία. Σε συνδυασμό με στατίνες υψηλής έντασης ή μέγιστης ανοχής, το alirocumab και το evolocumab μείωσαν την LDL-C κατά 46-73% περισσότερο από το εικονικό φάρμακο και κατά 30% περισσότερο από την εξετιμίμπη. Μεταξύ των ασθενών στους οποίους δεν μπορούν να

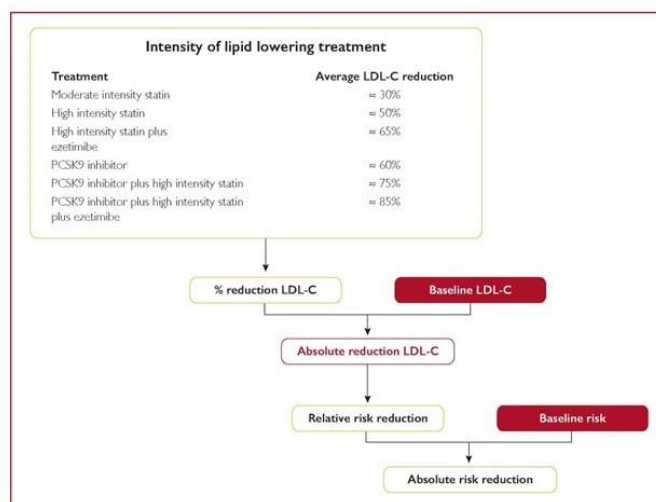
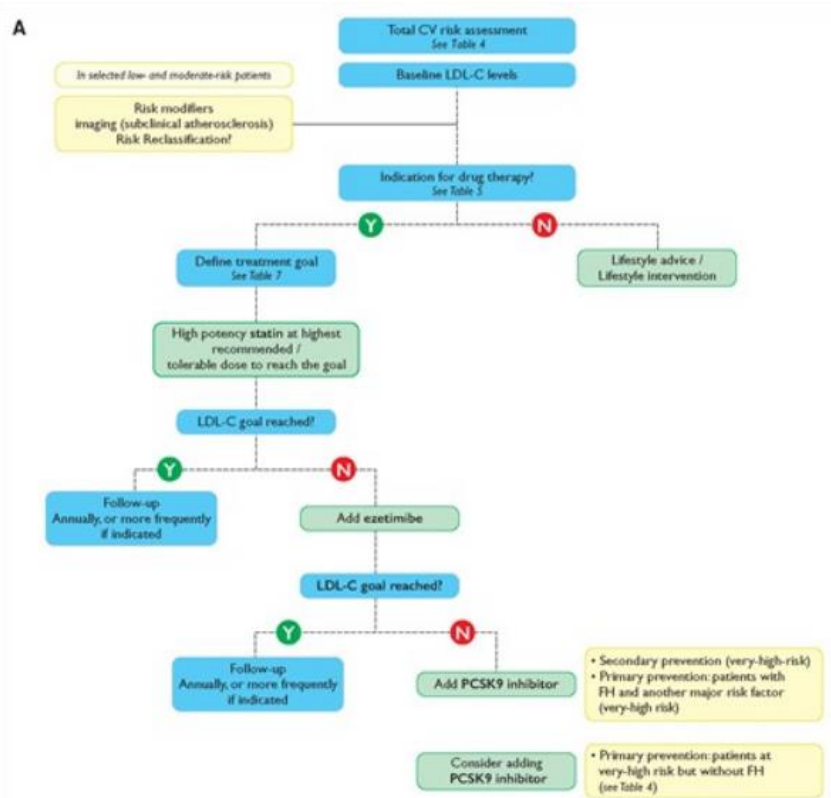
συνταγογραφηθούν στατίνες, η αναστολή της PCSK9 μείωσε την LDL-C όταν χορηγήθηκε σε συνδυασμό με εζετιμίμπη.

Πρόσφατα, ολοκληρώθηκαν δύο μεγάλες μελέτες: οι μελέτες Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subject with Elevated Risk (FOURIER) και Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome during Treatment With Alirocumab (ODYSSEY Outcomes).^{46,47} Τα σχέδια των δοκιμών ήταν παρόμοια όσον αφορά τις ρυθμίσεις της δευτερογενούς πρόληψης και της θεραπείας υποβάθρου. Ωστόσο, οι πληθυσμοί που εντάχθηκαν είχαν είτε σταθερή στεφανιαία νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο (PAD) ή εγκεφαλικό επεισόδιο. ή πρόσφατο (μέσος όρος 2,6 μήνες) ACS, αντίστοιχα. Το σχετικό όφελος κυμαινόταν από 15-20% μειώσεις του κινδύνου των κύριων καταληκτικών σημείων.

Στη μελέτη FOURIER, 27.564 ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο και επίπεδα LDL-C 1,8 mmol/L (70 mg/dL) ή υψηλότερα, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με στατίνες, επιλέχθηκαν τυχαία για να λάβουν enolocumab ή εικονικό φάρμακο. Η κατανομή στο enolocumab μείωσε τη διάμεση LDL-C από 2,38 mmol/L (92 mg/dL) κατά την έναρξη σε μέσο όρο 0,78 mmol/L (30 mg/dL) στις 48 εβδομάδες. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 2,2 ετών, η θεραπεία με enolocumab μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (συνδυασμός καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού επεισοδίου, νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη ή στεφανιαίας επαναγγείωσης) κατά 15% [αναλογία κινδύνου (HR) 0,85, 95% CI 0,79–0,92]. Μια ανάλυση του χρόνου μέχρι τη λήψη οφέλους έδειξε επίσης ότι υπήρχε χαμηλότερο όφελος κατά το πρώτο έτος από ό, τι τα επόμενα χρόνια, σύμφωνα με τις επιδράσεις των στατινών που παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο της μετα-ανάλυσης CTT. Στη μελέτη FOURIER, η χορήγηση του enolocumab δεν μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (HR 1,05, 95% CI 0,88–1,25) ή θνησιμότητας από κάθε αιτία.⁴⁶

Η μελέτη ODYSSEY Outcomes τυχαίοποίησε 18.924 ασθενείς μετά από νοσηλεία για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη, που έλαβαν θεραπεία με στατίνες και με LDL-C $\geq 1,8$ mmol / L (≥ 70 mg / dL), μη HDL χοληστερόλη $\geq 2,6$ mmol / L (≥ 100 mg / dL) ή ApoB ≥ 80 mg / dL, για να λάβουν ενέσεις alirocumab ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο. Η κατανομή στο alirocumab μείωσε τη μέση αρχική τιμή LDL-C από 2,38 mmol/L (92 mg/dL) σε 1,24 mmol/L (48 mg/dL) στους 12 μήνες. Υπήρξε σχετική μείωση κατά 15% της πρωτογενούς έκβασης (σύνθεση θανάτου από στεφανιαία νόσο, μη θανατηφόρου εμφράγματος

του μυοκαρδίου, ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή ασταθούς στηθάγχης που απαιτεί νοσηλεία) (HR 0,85, 95% CI 0,78–0,93) μετά από διάμεση παρακολούθηση 2,8 ετών.⁴⁷ Μολονότι στη μελέτη ODYSSEY σημειώθηκε σημαντική μείωση της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες, το αποτέλεσμα αυτό ήταν διερευνητικό και δεν υποστηρίχθηκε από σημαντική επίδραση στον καρδιαγγειακό θάνατο.



Εικόνα 3. Θεραπευτική προσέγγιση ασθενών υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου με δυσλιπιδαιμία. Αναπαραγωγή εικόνας από Eur Heart J Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, 111-118.

Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3, που προέρχεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για την διαχείριση των ασθενών με δυσλιπιδαιμία, τη βάση της θεραπείας αποτελούν οι στατίνες, και επι μη επίτευξης στόχων σε ασθενείς υψηλού/πολύ υψηλού κινδύνου προστίθεται ezetimίμπη. (Ο συνδυασμός μπορεί να χορηγείται και από την αρχή σε ασθενείς με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα LDL-C). Σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου στα πλαίσια κυρίως της δευτερογενούς πρόληψης, ή σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου με οικογενή υπερχοληστερολαιμία στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης, επί μη επίτευξης στόχων προστίθεται στην θεραπεία αναστολέας PCSK-9.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν διαθέσιμοι και άλλοι υπολιπιδαιμικοί παράγοντες, όπως το του μπεμπεδοϊκό οξύ και το inclisiran.

Υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του μπεμπεδοϊκού οξέος, ενός αναστολέα της τριφωσφορικής-κιτρικής λυάσης αδενοσίνης, για τη μείωση της χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C). Το μπεμπεδοϊκό οξύ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της LDL-C κατά 15-25% σε κλινικές δοκιμές και έως 38% όταν συνδυάζεται με ezetimίμπη. Στην μελέτη CLEAR Harmony Open-Label Extension (OLE) φάσης 3 διάρκειας 78 εβδομάδων οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε μπεμπεδοϊκό οξύ ή εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες. Από τους 1.462 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη OLE, 970 έλαβαν μπεμπεδοϊκό οξύ. Κατά την έναρξη της θεραπείας με μπεμπεδοϊκό οξύ, 492 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη μητρική μελέτη παρουσίασαν μειώσεις στην LDL-C, σε άλλες λιπιδικές παραμέτρους και στην hsCRP, αντικατοπτρίζοντας μειώσεις που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μπεμπεδοϊκό οξύ στη μητρική μελέτη, οι οποίοι παρέμειναν σταθεροί για 78 εβδομάδες θεραπείας. Συμπερασματικά, το μπεμπεδοϊκό οξύ ήταν γενικά καλά ανεκτό και επέδειξε σταθερή αποτελεσματικότητα με έως και 2,5 έτη συνεχούς θεραπείας. Τα προφίλ ασφάλειας του μπεμπεδοϊκού οξέος ήταν παρόμοια μεταξύ της μητρικής μελέτης και της μελέτης OLE⁴⁸.

Μια άλλη θεραπευτική επιλογή αποτελεί το inclisiran, μόριο siRNA δύο φορές ετησίως, η οποία μειώνει την ηπατική παραγωγή PCSK9, οδηγεί σε σταθερές μειώσεις της LDL χοληστερόλης με αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Με τις μελέτες

ORION-1,2,3, φάνηκε ότι η μέση 4ετής μέση μείωση της LDL-C χοληστερόλης ήταν 44,2% με μειώσεις στην PCSK9 που κυμαίνονταν από 62,2% έως 77,8% σε μονοθεραπεία με inclisiran. Ανεπιθύμητες ενέργειες στο σημείο της ένεσης αναφέρθηκαν σε 39 από τους 284 ασθενείς στο σκέλος μόνο με inclisiran, χωρίς σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Επομένως, το δις-ετησίως inclisiran παρείχε σταθερές μειώσεις στις συγκεντρώσεις LDL χοληστερόλης και PCSK9 και ήταν καλά ανεκτή σε διάστημα 4 ετών με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια⁴⁹.

Ωστόσο, ακόμα και με αυτές τις θεραπευτικές επιλογές, αρκετοί ασθενείς δεν επιτυγχάνουν τους στόχους της θεραπείας τους είτε λόγω κακής συμμόρφωσης, είτε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, είτε λόγω μη επαρκούς θεραπείας. Αυτό, καθιστά σημαντική τη συμβολή και φυσικών συμπληρωμάτων με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, καθώς και πλειοτρόπες δράσεις, ως συμπληρωματικής θεραπευτικής επιλογής σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Ένα από αυτά αποτελεί η μαστίχα Χίου.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΑΣΤΙΧΑΣ ΧΙΟΥ

Πολλές φυσικές θεραπείες και βότανα ισχυρίζονται ότι διαθέτουν αποτελέσματα μείωσης των λιπιδίων και της γλυκόζης, αν και συνήθως λείπουν επιστημονικά στοιχεία αποδεδειγμένης αποτελεσματικότητας. Η μαστίχα Χίου έχει αποτελέσει πολλές φορές αντικείμενο επιστημονικής έρευνας και έχουν αναφερθεί πολλές ευεργετικές βιολογικές δραστηριότητες – κατά της δυσπεψίας, κατά του έλκους (που δρα κατά του *ελικοβακτηριδίου του πυλωρού*), αντιμικροβιακών, αντιμυκητιασικών, αντιοξειδωτικών, αντινεοπλασματικών, αντιφλεγμονωδών δράσεων, ευεργετική επίδραση κατά της νόσου του Crohn, ευεργετική δράση σε ασθενείς με λιπώδη διήθηση-μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και υπολιπιδαιμική δράση.^{4-13,40-42}

Τα κύρια συστατικά της μαστίχας Χίου είναι ένα αδιάλυτο πολυμερές (25%) και ένα τριτερπενικό κλάσμα (67%), το οποίο υποδιαιρείται περαιτέρω ως όξινο (39%) και ουδέτερο (28%) κλάσμα. Το όξινο κλάσμα φαίνεται να έχει τη μεγαλύτερη αντιμικροβιακή δράση και τα κύρια συστατικά του είναι το μαστιαδιενονικό οξύ (30%), το ισομαστικάδιενονικό οξύ (30%), το ολεανονικό οξύ (15%) και το μορονικό οξύ (10%). Τα κύρια συστατικά του ουδέτερου κλάσματος περιλαμβάνουν βουτυσπερμόλη, προυκαλόλη, ολεανολική αλδεΐδη, ολεανονική αλδεΐδη και

βετουλονάλη. Ουδέτερες ενώσεις όπως η βουτυσπερμόλη και η τρουκαλόλη παρουσιάζουν μια τυπική φυτοστερολική δομή. Ένα άλλο μονοτερπενικό συστατικό της μαστίχας Χίου, το καμφένιο, φαίνεται να έχει πολλά υποσχόμενη υπολιπιδαιμική δράση. Επιπλέον, η αντιοξειδωτική δράση της μαστίχας Χίου, η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της οξειδωσης της LDL χοληστερόλης, θα μπορούσε να αποδοθεί στην αξιοσημείωτη συγκέντρωση διαφόρων πολυφαινολών στη ρητίνη.⁴⁻¹³

Η μαστίχα Χίου είναι ένα φυσικό αντιοξειδωτικό, εξαιρετικά αποτελεσματικό στην πρόληψη της οξειδωσης της LDL *in vitro* και η υπολιπιδαιμική του δράση έχει αποδειχθεί σε μελέτες σε ζώα και σε ανθρώπους. Η Μαστίχα Χίου θα μπορούσε επιπλέον να είναι ένας πιθανός αντιδιαβητικός παράγοντας, όπως συμβαίνει με πολλά άλλα φυσικά προϊόντα πλούσια σε τερπένια, και παρουσιάζει αξιοσημείωτη αντιφλεγμονώδη δράση.^{4,13-15}

Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί για να εξηγήσουν τις επιδράσεις της μαστίχας Χίου στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Η αποκατάσταση της ενδοκυτταρικής γλουταθειόνης (GSH) και η μείωση της έκφρασης του CD36 είναι πιθανές οδοί για τα τριτερπένια CMG να ασκήσουν τις αντιοξειδωτικές και αντιαθηρογόνες επιδράσεις τους. Το καμφένιο, μία από τις τριτερπενικές ενώσεις της μαστίχας, σε συνέργεια με άλλα συστατικά της CMG επιδεικνύει σημαντική υπολιπιδαιμική δράση, πιθανώς μέσω ενεργοποίησης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL). Η μαστίχα Χίου φαίνεται να δρα ως PPAR-γ (και ενδεχομένως ως PPAR-α) αγωνιστής που επηρεάζει τον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης. Ορισμένα τριτερπενικά συστατικά CMG θα μπορούσαν να δράσουν ως αναστολείς α-γλυκοσιδάσης, ενώ άλλα παρουσιάζουν φυτοστερολικές επιδράσεις. Τα τριτερπένια είναι επίσης γνωστό ότι ασκούν ευεργετικές επιδράσεις στα παγκρεατικά Β-κύτταρα, ενισχύοντας την έκκριση ινσουλίνης και αναστέλλοντας την πρωτεϊνική φωσφατάση τυροσίνης-1B (PTP-1B) ενισχύοντας τη δράση της ινσουλίνης.⁴⁻⁶

Ο Ανδρικόπουλος και συν. συνέκριναν διάφορες φυσικές ρητίνες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μαστίχα Χίου ήταν η πιο αποτελεσματική στην προστασία της ανθρώπινης LDL από την οξειδωση που προκαλείται από χαλκό *in vitro*³⁸. Η Λοϊζου και συν. έδειξαν ότι το ουδέτερο κλάσμα της CMG αναστέλλει σημαντικά *in vitro* την έκφραση των μορίων ενδοθηλιακής προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1) και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών στα ανθρώπινα ενδοθηλιακά

κύτταρα της αορτής, παρεμβαίνοντας έτσι στα αρχικά στάδια της αθηροσκλήρωσης.³⁹

Η χορήγηση Μαστίχας Χίου σε υπερλιπιδαιμικά κουνέλια είχε ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και εμπόδισε την υποκείμενη συσσώρευση λιπιδίων και αφρωδών μακροφάγων¹³. Περιφερικές αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δραστηριότητες της μαστίχας Χίου έχουν επίσης αναφερθεί στα άκρα ποντικών και αρουραίων, αν και ο μηχανισμός δράσης δεν διευκρινίστηκε πλήρως.¹⁰ Η Βαλλιάνου και συν. κατέδειξαν ότι το καμφένιο, μια μονοτερπενική ένωση της μαστίχας Χίου, μείωσε την ολική και LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια σε υπερλιπιδαιμικούς αρουραίους.¹⁴ Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η υπολιπιδαιμική δράση του καμφενίου ήταν ανεξάρτητη από τη δραστηριότητα της αναγωγάσης HMG-CoA, η οποία είναι ο κύριος μηχανισμός δράσης των στατινών. Σε πρόσφατη μελέτη των Γεωργιάδη και συν. η μαστίχα Χίου μείωσε σημαντικά τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL, τριγλυκεριδίων και γλυκόζης, καθώς και βελτίωσε τα επίπεδα HDL χοληστερόλης και ηπατικής στεάτωσης σε διαβητικούς ποντικούς¹¹.

Μια από τις πρώτες ανθρώπινες μελέτες (μη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο) περιελάμβανε 133 εθελοντές και των δύο φύλων, τυχαιοποιημένους σε δύο ομάδες, μία που λάμβανε καθημερινά 5 g σκόνης μαστίχας για περίοδο 18 μηνών και μια δεύτερη ομάδα, που λάμβανε καθημερινά 0,7 g μαστίχας Χίου σε υδατικό διάλυμα για 12 μήνες. Στην ομάδα υψηλής δόσης (των 5 g σκόνης μαστίχας ημερησίως) τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL, ολικής χοληστερόλης/HDL, apoA, apoB, Lp(a), AST, ALT και γ-GT μειώθηκαν σημαντικά, ενώ τα επίπεδα γλυκόζης, HDL και τριγλυκεριδίων δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές. Η ολική χοληστερόλη, η αναλογία ολικής χοληστερόλης/HDL και η AST μειώθηκαν στους άνδρες, ενώ μόνο η Lp(a) μειώθηκε σημαντικά στις γυναίκες. Στην ομάδα χαμηλής δόσης (0,7 g CMG σε διάλυμα) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης μεταξύ των ανδρών.¹²

Ιδιαίτερη μνεία αξίζει να γίνει στην μελέτη CHIOS-MASTIHA, η οποία πραγματοποιήθηκε στο κέντρο μας, το Γενικό Νοσοκομείο Χίου στην Καρδιολογική Κλινική. Αποτέλεσε την πρώτη ανθρώπινη in-vivo, προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πιλοτική μελέτη που συγκρίνει τη δράση τριών διαφορετικών σκευασμάτων μαστίχας στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης κατά τα άλλα υγιών, εθελοντών με υπερχοληστερολαιμία. Μελετήθηκαν

συνολικά 156 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 8 εβδομάδες. Ο πληθυσμός της μελέτης τυχαιοποιήθηκε σε 4 ομάδες: την ομάδα ελέγχου που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1), την ομάδα ολικής μαστίχας (2), που λάμβανε καθημερινά συνολική δόση 1 g ακατέργαστης μαστίχας Χίου (330 mg /καψάκι.), την ομάδα μαστίχας ελεύθερης πολυμερούς (3), που λάμβανε ημερήσια συνολική δόση 1 g μαστίχας ελεύθερης πολυμερούς (330 mg caps)· και την ομάδα μαστίχας σε σκόνη (4), που λάμβανε καθημερινά συνολική δόση 2 g ακατέργαστης μαστίχας Χίου. Στα αποτελέσματα της μελέτης, στην ομάδα 2 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της χοληστερόλης κατά 11,5 mg/dl ($p < 0,05$) και της γλυκόζης πλάσματος κατά 4,5 mg/dl ($p < 0,05$) σε σχέση με το placebo. Στις ομάδες 3,4 δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα 2. Τα αποτελέσματα ήταν πιο ισχυρά στους παχύσαρκους ασθενείς με εκτιμώμενη μέση μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 13,5 mg/dl ($p < 0,05$) και της γλυκόζης κατά 5,1 mg/dl ($p < 0,05$). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία ομάδα από την χορήγηση της μαστίχας. Η μελέτη ανέδειξε με επιτυχία την υπολιπιδαιμική δράση της μαστίχας Χίου σε υγιείς εθελοντές με υπερλιπιδαιμία, την ευεργετική επίδραση στο γλυκαιμικό προφίλ, και την ασφάλεια της δόσης του 1 gr που θεωρήθηκε η πλέον αποτελεσματική.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΑΣΤΙΧΕΛΑΙΟ

Το μαστιχέλαιο είναι φυσικό προϊόν που παράγεται ως αιθέριο έλαιο από την απόσταξη της μαστίχας Χίου με ατμό. Σύμφωνα με τη μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας (01/2008:1876), η Μαστίχα Χίου περιέχει τουλάχιστον 10 ml/kg μαστιχελαίου. Χρησιμοποιείται στη ζαχαροπλαστική, στην κοσμητολογία και ως φαρμακευτικό προϊόν, και έχει αποκτήσει πρόσφατα σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον. Διαθέτει επίσης αντιελκωτική, αντιμικροβιακή, αντι-οξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντινεοπλασματική, υπολιπιδαιμική δράση in-vitro, και το υπολιπιδαιμικό του αποτέλεσμα έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες σε πειραματόζωα.^{15-19,40,41} Το μαστιχέλαιο, είναι ένα φυσικό έλαιο πλούσιο σε μονοτερπένια και θα μπορούσε να διαθέτει την ίδια ή και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με τη μαστίχα Χίου στη μείωση της χοληστερίνης. Ωστόσο δεν υπήρχαν στη βιβλιογραφία μελέτες που να πραγματεύονται την υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου σε ανθρώπους, και αυτό κινητοποίησε τη διοργάνωση της μελέτης μας, MASTIHA-OIL. Άλλωστε, αρκετά άλλα αιθέρια έλαια έχουν τεκμηριωθεί ότι ασκούν in vivo υπολιπιδαιμική δράση, όπως αυτά που προέρχονται από θυμάρι, τζίντζερ, ρίγανη, φασκόμηλο, κύμινο, βάλαμο λεμονιού, μέντα, λεβάντα. Η θεραπεία με αιθέρια έλαια έχει συνδεθεί με χαμηλότερα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σε τρωκτικά που τρέφονται με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά Έχει επίσης αναφερθεί ρύθμιση της ηπατικής λειτουργίας με μείωση των AST, ALT στον ορό⁵⁰. Στη μελέτη του Jafari et al, σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα TG και LDL αναφέρθηκαν σε προδιαβητικούς ασθενείς που καταλάωναν αιθέριο έλαιο κύμινο έναντι μαρτύρων. Η θεραπεία διαβητικών ασθενών με αιθέριο έλαιο φασκόμηλου οδήγησε επίσης σε μειωμένα λιπίδια αίματος⁵¹.

Δύο πιθανοί μηχανισμοί δράσης της δράσης των αιθέρια ελαίων στη μείωση των λιπιδίων έχουν προταθεί. Ο πρώτος είναι ο η δράση αγωνιστή στους υποδοχείς που ενεργοποιούνται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξεισωμάτων και ο δεύτερος περιλαμβάνει άμεση αλληλεπίδραση με περιοχές ανίχνευσης στερολών, οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη μεταγραφή και επιταχυνόμενη αποικοδόμηση της αναγωγάσης HMG-CoA⁵². Αν και οι συνεργικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ στατινών, αντιυπερτασικών και αντιδιαβητικών παραγόντων και αιθέρια ελαίων δεν έχουν διερευνηθεί πλήρως, η μελέτη μας προσφέρει κάποιες πρώτες ενδείξεις ότι αυτή η

παράλληλη χορήγηση μπορεί να είναι ασφαλής για μεταβολικά ανθυγιεινούς ασθενείς.

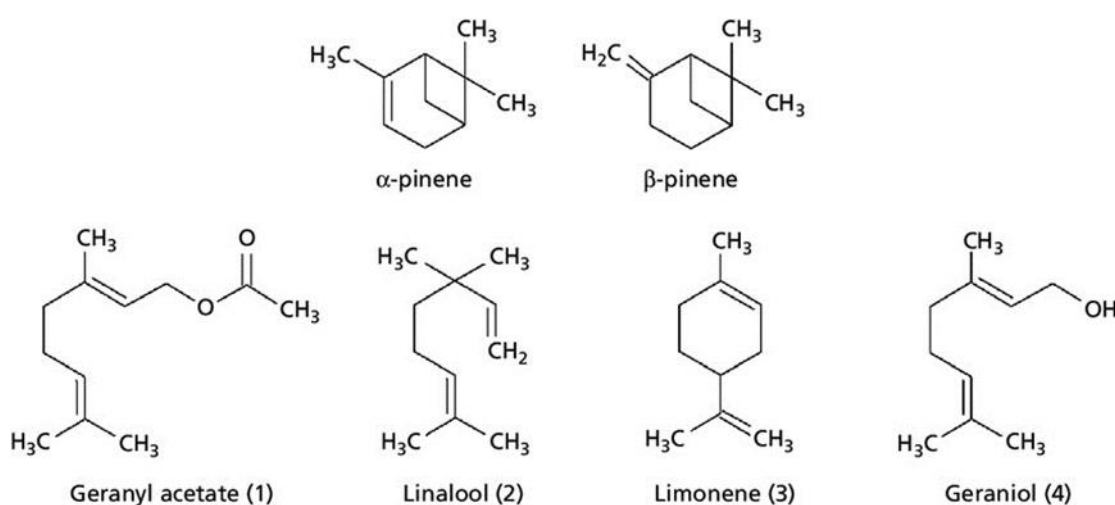


Εικόνα 4. Βιολογικές δράσεις μαστιχελαίου

Αναφορικά με τους βιολογικούς μηχανισμούς δράσης, περισσότερα από 60 συστατικά του μαστιχελαίου έχουν αναγνωριστεί μεταξύ των οποίων τα μονοτερπένια: α-πινένιο, β-πινένιο και μυρκένιο. Αυτά τα μονοτερπένια απορροφώνται από το ανθρώπινο σώμα και είναι βιοδιαθέσιμα στο πλάσμα 30 λεπτά μετά την κατάποση μίας δόσης¹⁶ (Εικόνα 4). Οι αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις των μονοτερπενίων είναι καλά τεκμηριωμένες από *in vitro* και *in vivo* μοντέλα, στα οποία τα μονοτερπένια αύξησαν την απελευθέρωση NO, μείωσαν τα επίπεδα προσταγλανδίνης E2, TNF-α και IL-6 σε μακροφάγα

RAW264.7 που διεγείρονται από λιποπολυσακχαρίτες, καθώς και εξασθενημένη μετανάστευση μακροφάγων σε ζωικά μοντέλα που έλαβαν μονοτερπένια.⁴³

Ένα άλλο μονοτερπένιο, το καμφένιο μελετήθηκε ως υπολιπιδαιμικός παράγοντας σε ποντίκια φυσιολογικά και με προκλητή υπερλιπιδαιμία.¹⁴ Το καμφένιο αποδείχθηκε ότι διέθετε υπολιπιδαιμικές ιδιότητες, έχοντας συνεργική δράση με άλλα συστατικά του μαστιχελαίου, μειώνοντας τη χοληστερόλη του πλάσματος και τα τριγλυκερίδια ανεξάρτητα από το μονοπάτι αναστολής της HMG-CoA ρεδουκτάσης, που αποτελεί τον κύριο μηχανισμό δράσης των στατινών.²⁶ (Εικόνα 4,5)

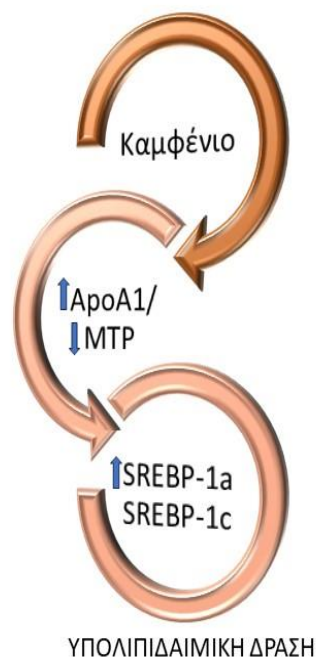


Εικόνα 5. Χημική δομή των κυριότερων μονοτερπενίων που περιέχονται στο μαστιχέλαιο συμβάλλοντας στην βιολογική του δράση.

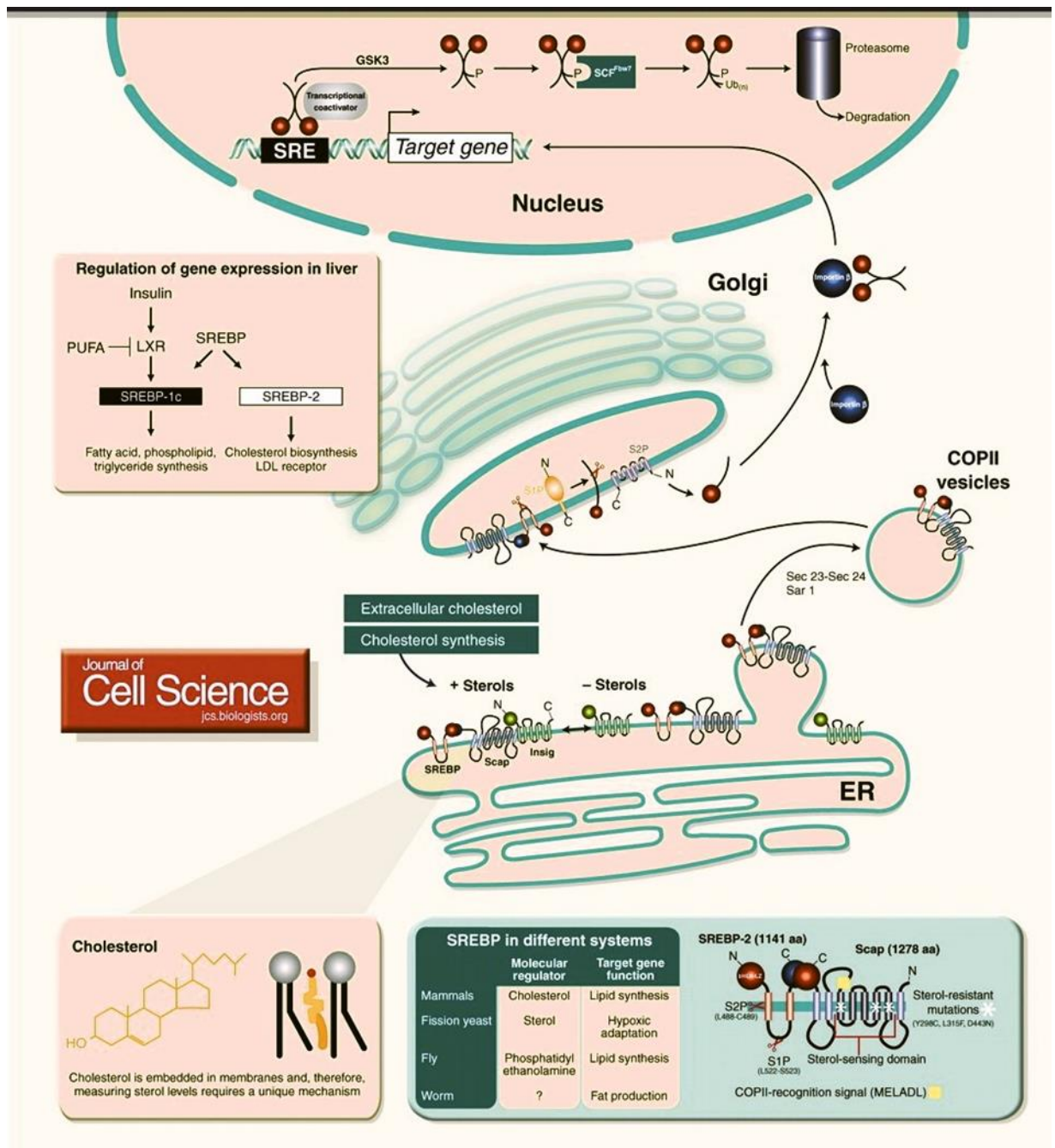
Αναπαραγωγή εικόνας από Semi-Renewable Latex via Step-Photopolymerisation of Dithiol and Dienic Terpenes September 2015 Green Materials 3(July–September):1-26 DOI:10.1680/gmat.15.00015- Bassam Tarablesi

Οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες σύνδεσης των στερολών (SREBPs) είναι μεμβρανικά-συνδεδεμένοι παράγοντες αντιγραφής που ρυθμίζουν τη σύνθεση της χοληστερόλης. Η SREBP-1a στοχεύει γονίδια που εμπλέκονται στα μονοπάτια σύνθεσης της χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου του υποδοχέα της LDL (αυξάνοντας την έκφραση του υποδοχέα της LDL και την κάθαρση της κυκλοφορούσας στο πλάσμα LDL). Η SREBP-1c ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων μεταβολισμού των λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων, ενώ

η SREBP-2 ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων του μεταβολισμού της χοληστερόλης. Η Βαλλιάνου και συν. μελέτησαν τη δράση του καμφένιου στις SREBPs, στη μικροσωματική πρωτεΐνη μεταφοράς των τριγλυκεριδίων (MTP) και στην απολιποπρωτεΐνη A1 (apoA1), που αποτελεί σημαντικό συστατικό της HDL. Το καμφένιο αυξάνει σημαντικά την έκφραση της apoA1, και μειώνει την έκφραση της MTP. Επιπλέον, το καμφένιο αυξάνει την έκφραση των SREBP-1a and SREBP-1c καθώς διεγείρει την πρωτεολυτική διαδικασία της πρόδρομης μορφής της SREBP-1 η οποία στην συνέχεια ενεργοποιεί την αντιγραφή των γονιδίων στόχων στον πυρήνα ^{14,20,25}. (Εικόνα 5,6)



Εικόνα 6. Υπολιπιδαιμική δράση μαστιχελαίου μέσω του μονοτερπενίου καμφένιο που απελευθερώνεται με την κατανάλωση του.



Εικόνα 7. Δράσεις SREBPs

Τροποποίηση εικόνας από Peter J. Espenshade SREBPs: sterol-regulated transcription factors J Cell Sci (2006) 119 (6): 973–976.

Το μαστιχέλαιο, είναι ασφαλές καθώς και υψηλές δόσεις (έως 1 ml) ήταν καλά ανεκτές σε μελέτες σε ανθρώπους¹⁶. Σύμφωνα με in vitro και in vivo έρευνα σχετικά με την τοξικότητα του μαστιχελαίου, δεν ήταν εμφανείς γονιδοτοξικές, μεταλλαξιογόνες ή ανασυνδυασμένες δραστηριότητες²³. Συγκεκριμένα, πειράματα in vitro έδειξαν ότι τα λεμφοκύτταρα που έλαβαν θεραπεία με CΜΕΟ δεν αύξησαν

τη συχνότητα των μικροπυρήνων. Στην ίδια μελέτη, πειράματα *in vivo* με *Drosophila* που τρέφονταν με μαστιχέλαιο, δεν αύξησαν τις συνολικές κηλίδες των πτερυγίων, ενδεικτικές και της ασφάλειας. Επιπλέον, η συμπλήρωση του ψαριού-ζέμπρα με μαστιχέλαιο έδειξε ότι το αιθέριο έλαιο δεν παρεμβαίνει στους νευρομαστούς πλευρικής γραμμής και δεν επηρεάζει τη γαστρεντερική ανάπτυξη υποδηλώνοντας την ασφάλειά του σε συγκέντρωση 20 ppm⁴¹. Επιπλέον, το μαστιχέλαιο όχι μόνο ανέστειλε την ανάπτυξη όγκων καρκινώματος παχέος εντέρου σε ποντίκια, αλλά αποδείχθηκε επίσης ασφαλής, καθώς δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στη δόση των 0,42±0,11 g/kg σωματικού βάρους ζώου¹⁷. Επιπλέον, η θεραπεία ανοσοικανών ποντικών με μαστιχέλαιο (45 mg/kg σωματικού βάρους, ενδοπεριτοναϊκά, 3 φορές την εβδομάδα για περίπου 3 εβδομάδες) ανέστειλε σημαντικά την ανάπτυξη του όγκου χωρίς τοξικότητα. Η επίδραση αυτή σχετιζόταν με αυξημένη απόπτωση, μειωμένη νεοαγγείωση και αναστολή της έκφρασης χημειοκίνης. Ομοίως, το μαστιχέλαιο μείωσε τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα και την απελευθέρωση χημειοκίνης από κύτταρα καρκινώματος του πνεύμονα Lewis. Τα αποτελέσματά αυτά παρείχαν επιπλέον *in vivo* στοιχεία για τις αντινεοπλασματικές επιδράσεις του μαστιχελαίου θέτοντας μια ορθολογική βάση για τη μελλοντική εφαρμογή του στην πρόληψη του καρκίνου¹⁹.

Η χορήγηση του μαστιχελαίου σε δόση 30 mg/gr σωματικού βάρους σε υπερλιπιδαιμικά ποντίκια οδήγησε σε μείωση της ολικής, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Αυτή αποτελεί και την μοναδική κλινική μελέτη σε πειραματόζωα στην βιβλιογραφία με χρήση μαστιχελαίου ως υπολιπιδαιμικού παράγοντα και πραγματοποιήθηκε από την Βαλλιάνου και τους συν. Με βάση τους συγγραφείς η υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου ήταν ανεξάρτητη της HMG-CoA ρεδοκτάσης²⁰

Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι παράλληλα με τη δική μας μελέτη πραγματοποιήθηκε μια μελέτη από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών σε συνεργασία με το Γενικό Νοσοκομείο Γεννηματάς Θεσσαλονίκης με χορήγηση μαστιχελαίου σε παχύσαρκους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο (Γιόχαρη και συν.). Μελετήθηκαν 94 ασθενείς που έλαβαν είτε κάψουλες μαστιχελαίου 200 mg, είτε δεν αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Η μελέτη κατέδειξε την υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου με μείωση της LDL και των τριγλυκεριδίων, καθώς και ευεργετική επίδραση στο σωματικό βάρος και την αρτηριακή πίεση. Οι μηχανισμοί δράσης αφορούν τα δραστικά μονοτερπένια του μαστιχελαίου, όπως το α- και β-

πινένιο με μηχανισμό δράσης στα επίπεδα των λιπιδίων ανάλογους με αυτούς που περιγράφηκαν παραπάνω, και μηχανισμό δράσης στο σωματικό βάρος και την αρτηριακή πίεση μέσω αύξησης της αδιπονεκτίνης και μείωση της οξειδωμένης LDL³⁰.

Η μελέτη αυτή κατέδειξε την υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, και παράλληλα δράση κατά της παχυσαρκίας με μείωση του σωματικού λίπους και ευεργετικό αποτέλεσμα στις τιμές της αρτηριακής πίεσης. Μάλιστα, αυτή η δράση του μαστιχελαίου στη μείωση του σωματικού λίπους φαίνεται να υπεισέρχεται σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς ανάλογους με αυτούς των αγωνιστών των υποδοχέων GLP1. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα σχολιαστούν περαιτέρω στο ειδικό μέρος, μετά την παρουσίαση των δικών μας αποτελεσμάτων.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΙΧΕΛΑΙΟΥ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ. (ΜΕΛΕΤΗ MASTIHA-OIL)

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί όπως προαναφέρθηκε, έναν από τους βασικούς παράγοντες θνητότας σε παγκόσμιο επίπεδο. Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί βασικό παράγοντα αθηροσκλήρωσης, το βασικό παθοφυσιολογικό μονοπάτι που οδηγεί στην ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου. Σαν αποτέλεσμα, η δραστική μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης αποτελεί βασικό στόχο καρδιαγγειακής πρόληψης σε πρωτογενές και δευτερογενές επίπεδο^{1,2,3}.

Η Μαστίχα Χίου (Mastiha Chia) είναι ένα φυσικό έκκριμα που εκκρίνεται από τον κορμό και τα κλαδιά του μαστιχόδεντρου- σχίνου (*Pistacia Lentiscus* var. Chia of the Anacardiaceae family). Για χιλιάδες χρόνια, το Νότιο τμήμα του νησιού της Χίου αποτελεί το μόνο μέρος στον κόσμο όπου ευδοκούν τα μαστιχόδεντρα και παράγεται συστηματικά η μαστίχα Χίου με εξαγωγή σε παγκόσμιο επίπεδο. Η Μαστίχα Χίου διαθέτει ποικίλες ευεργετικές βιολογικές ιδιότητες- συμβάλει στην ομαλή πέψη, έχει αντιελκωτική δράση (δράση εναντίον του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού), αντιμικροβιακή, αντι-οξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντινεοπλασματική, υπολιπιδαιμική δράση, και ευεργετική δράση στην νόσο του Crohn, όπως καταγράφεται από πολλές κλινικές μελέτες.^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13}

Το Μαστιχέλαιο αποτελεί ένα φυσικό προϊόν που παράγεται ως έλαιο από την απόσταξη της Μαστίχα Χίου και διαθέτει επίσης όπως προαναφέρθηκε αντιελκωτική, αντιμικροβιακή, αντι-οξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντινεοπλασματική, υπολιπιδαιμική δράση *in-vitro*, και το υπολιπιδαιμικό του αποτέλεσμα έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες σε πειραματόζωα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου με εικονικό φάρμακο που να μελετούν την επίδραση του μαστιχελαίου στα επίπεδα χοληστερίνης στον άνθρωπο.^{15,16,17,18,19,40,41}

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση του υπολιπιδαιμικού αποτελέσματος και της ασφάλειας του μαστιχελαίου σε υγιείς εθελοντές με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, που δεν ελάμβαναν ή δεν είχαν σαφή ένδειξη για άλλον υπολιπιδαιμικό παράγοντα με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες.

ΥΠΟΘΕΣΗ

Ho: Το μαστιχέλαιο δεν έχει επίδραση στα επίπεδα της χοληστερόλης των ασθενών.

Ha: Το μαστιχέλαιο έχει επίδραση στα επίπεδα της χοληστερόλης των ασθενών.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Χίου "Σκυλίτσειο". Βασιζόμενοι και στην προηγούμενη πιλοτική μας μελέτη σχετικά με την επίδραση της μαστίχας Χίου στα επίπεδα χοληστερόλης υγείων εθελοντών και σε μια προκαθορισμένοι αναλογία μεταξύ μαστιχελαίου και placebo 2:1 υπολογίσαμε ένα συνολικό μέγεθος δείγματος περίπου 150 εθελοντών. Με αυτή την αναλογία και το μέγεθος δείγματος θα υπήρχε δυνατότητα κατά 80% τουλάχιστον να ανιχνευθεί διαφορά 10 mg/dl στην ολική η την LDLχοληστερόλη μεταξύ μαστιχελαίου και placebo. Συνολικά 180 ασθενείς έγιναν screening και από αυτούς οι 160 πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και έλαβαν μέρος στην μελέτη. Τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε μαστιχέλαιο και placebo (ομάδα ελέγχου) το οποίο και έλαβαν για 8 εβδομάδες συνολικά. Η λήψη του φαρμάκου γίνονταν κάθε βράδυ. 113 ασθενείς συνολικά έλαβαν μαστιχέλαιο και 47 τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Η μελέτη ολοκληρώθηκε χωρίς απώλειες ασθενών. Με σκοπό να μελετηθεί το πραγματικό αποτέλεσμα του μαστιχελαίου στα επίπεδα χοληστερόλης δεν δόθηκε κάποια ειδική σύσταση για διατροφή ή άσκηση στους συμμετέχοντες στην μελέτη, απεναντίας ενθαρρύνθηκαν να διατηρήσουν την καθημερινή τους ρουτίνα. Η περίοδος στρατολόγησης ήταν από 1 Ιουλίου 2022 έως και 30 Σεπτεμβρίου 2022.

Κριτήρια εισαγωγής/ αποκλεισμού

Κριτήρια εισαγωγής αποτελούσε η παρουσία αυξημένων επιπέδων ολικής χοληστερόλης >200 mg/dl, σε ενήλικες εθελοντές (>18 ετών) και των δυο φύλων που δεν υπήρχε ανάγκη ή ένδειξη να λάβουν υπολιπιδαιμική αγωγή.

Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν η συμμετοχή των ασθενών σε άλλη μελέτη κατά την περίοδο στρατολόγησης, ή οποιαδήποτε εμπλοκή στον σχεδιασμό της μελέτης, η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, η παρουσία στεφανιαίας νόσου,

νόσου καρωτίδων, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σακχαρώδους διαβήτη, αορτικού ανευρύσματος, περιφερικής αγγειοπάθειας με σαφή ένδειξη για λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, ή ασθενείς υψηλού/πολύ υψηλού κινδύνου με βάση το SCORE2.

Καταληκτικά σημεία

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αποτελούσε η καταγραφή οποιασδήποτε αλλαγής στα επίπεδα χοληστερόλης (ολικής, LDL, HDL) και των τριγλυκεριδίων μετά από συνεχή χορήγηση καψουλών μαστιχελαίου για 8 εβδομάδες. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία αποτελούσαν αλλαγές σε άλλες βιοχημικές παραμέτρους όπως ηλεκτρολύτες, τρανσαμινάσες, ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, γλυκόζη και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, καθώς και τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μεθοδολογία

Χορήγηση μαστιχελαίου και διαμόρφωση κάψουλας: Στην μελέτη μας χρησιμοποιήθηκαν κάψουλες μαστιχελαίου οι οποίες μας παρασχέθηκαν δωρεάν από την Ένωση Μαστιχοπαραγωγών Χίου. Επρόκειτο για κάψουλες μαλακής γέλης που περιλάμβαναν 200 mg μαστιχελαίου και 100 mg από άλλα στοιχεία περιλαμβάνοντας τριγλυκερίδια μέσης αλύσου, ενώ το κάλυμμα αποτελούνταν από βόειο ζελατίνη και γλυκερόλη, με διάρκεια ζωής 2 έτη. Κάθε κάψουλα μαστιχελαίου περιείχε τα ακόλουθα μονοτερπένια: α-πινένιο (82,5%), β-μυρσένιο (10,5%), β-πινένιο (2,52%), λιμονένιο (0,67%), β-καρυοφυλλένιο (0,55%), καμφένιο (0,41%), α-θουγιένιο (0,77%), ο-μεθυλοανισόλη (0,22%). Η δόση καθορίστηκε στα 200 mg σε συνεργασία και με το Κέντρο Έρευνας Μαστίχας Χίου, δεδομένου ότι 2gr μαστίχας Χίου ημερησίως επιτυγχάνουν την αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση και η περιεκτικότητα της μαστίχας σε μαστιχέλαιο είναι 10ml/kg. Η συνιστώμενη δόση ήταν 1 κάψουλα/ ημέρα, 30 λεπτά πριν το βραδινό γεύμα με νερό ή χυμό, και δόθηκε σαν γενική συμβουλή σε όλους τους συμμετέχοντες. Οι κάψουλες χορηγήθηκαν στους ασθενείς σε σφραγισμένο κουτί που περιείχε 60 κάψουλες/ασθενή. Επιπλέον, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να μην χρησιμοποιούν άλλα προϊόντα μαστίχας κατά την διάρκεια της μελέτης. Η συμμόρφωση στην θεραπεία ελέγχονταν με τηλεφωνική επικοινωνία κάθε 15 ημέρες. Η αποθήκευση και διατήρηση των καψουλών μαστιχελαίου ζητήθηκε να είναι σε ξηρό και δροσερό μέρος, σε θερμοκρασίες που δεν ξεπερνούσαν τους 25°C.

Οι κάψουλες της ομάδας ελέγχου είχαν την ίδια σύσταση με τις κάψουλες του μαστιχελαίου, χωρίς να περιέχουν μαστιχέλαιο, και γι' αυτό τον λόγο αρωματίστηκαν με μαστιχέλαιο πριν χορηγηθούν στους ασθενείς.

Η μελέτη ελέγχου της επίδρασης του μαστιχελαίου στα επίπεδα χοληστερόλης σχεδιάστηκε ως προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου με εικονικό φάρμακο. Το πρωτόκολλο της μελέτης, τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού και η σύσταση των καψουλών με το μαστιχέλαιο έχουν περιγραφεί αναλυτικά παραπάνω. Εν συνεχεία, γίνονταν καταγραφή δημογραφικών στοιχείων των ασθενών, ιατρικού ιστορικού, λήψη ζωτικών σημείων, βάρους, ύψους και αιμοληψία που περιλάμβανε γενική αίματος, επίπεδα ολικής, LDL, HDL χοληστερόλης με άμεση μέτρηση, τριγλυκεριδίων, ουρίας, κρεατινίνης, γλυκόζης, τρανσαμινασών, ουρικού οξέος, και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Οι αιματολογικές εξετάσεις πραγματοποιήθηκαν στο μικροβιολογικό εργαστήριο-τμήμα βιοχημείας του Νοσοκομείου Χίου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη μαστιχελαίου ή εικονικού φαρμάκου. Η τυχαιοποίηση έγινε με υπολογιστικό σύστημα τυχαιοποίησης και ούτε οι ερευνητές, ούτε οι συμμετέχοντες γνώριζαν την λίστα τυχαιοποίησης, οπότε επρόκειτο για διπλά τυφλή μελέτη. Έλαβαν την αγωγή για 8 εβδομάδες συνεχόμενα (1 κάψουλα κάθε βράδυ μισή ώρα προ φαγητού) και προσήλθαν για την επόμενη επίσκεψη αμέσως μετά τη λήψη της τελευταίας κάψουλας μαστιχελαίου. Κατά την συμμετοχή τους στην μελέτη οι ασθενείς ενθαρρύνθηκαν να ακολουθήσουν τη ρουτίνα τους ως προς την διατροφή και άσκηση και επίσης ζητήθηκε να μην χρησιμοποιούν άλλα προϊόντα μαστίχας. Κατά την επίσκεψη επανελέγχου καταγράφηκαν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες και έγινε επανεκτίμηση κλινική και εργαστηριακή όλων των παραμέτρων που ελήφθησαν στην πρώτη επίσκεψη. Όλα τα ανωτέρω στοιχεία και ο κωδικός του φαρμάκου που έλαβαν καταγράφηκαν στο ειδικό έντυπο που διαμορφώθηκε για την μελέτη. (Εικόνα 8)

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το σύστημα software IBM SPSS Statistics for Windows, version 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Το τέστ Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο κανονικής κατανομής. Οι μεταβλητές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Οι κατηγορικές μεταβλητές

συγκρίθηκαν με το τεστ χ^2 και παρουσιάζονται ως συχνότητα και ποσοστά εμφάνισης. Οι συγκρίσεις των συνεχών ποσοτικών μεταβλητών οι οποίες παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπική απόκλιση, μεταξύ της ομάδας του μαστιχελαίου και του placebo έγινε με το t-test για τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Οι διαφορές των συνεχών μεταβλητών της κάθε ομάδας μεταξύ της αρχικής επίσκεψης και της επίσκεψης επανελέγχου έγιναν με το paired-samples t-test. Πιο συγκεκριμένα εκτός από την σύγκριση των μεταβλητών μεταξύ της ομάδας ελέγχου και την ομάδας του μαστιχελαίου στις δύο επισκέψεις που ήταν και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης μας, έγινε έλεγχος της μεταβολής των τιμών των μεταβλητών μεταξύ των επισκέψεων και εντός των δύο ομάδων με σκοπό να αναδειχθεί η επίδραση του μαστιχελαίου στα επίπεδα της χοληστερόλης. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $p < 0,05$.

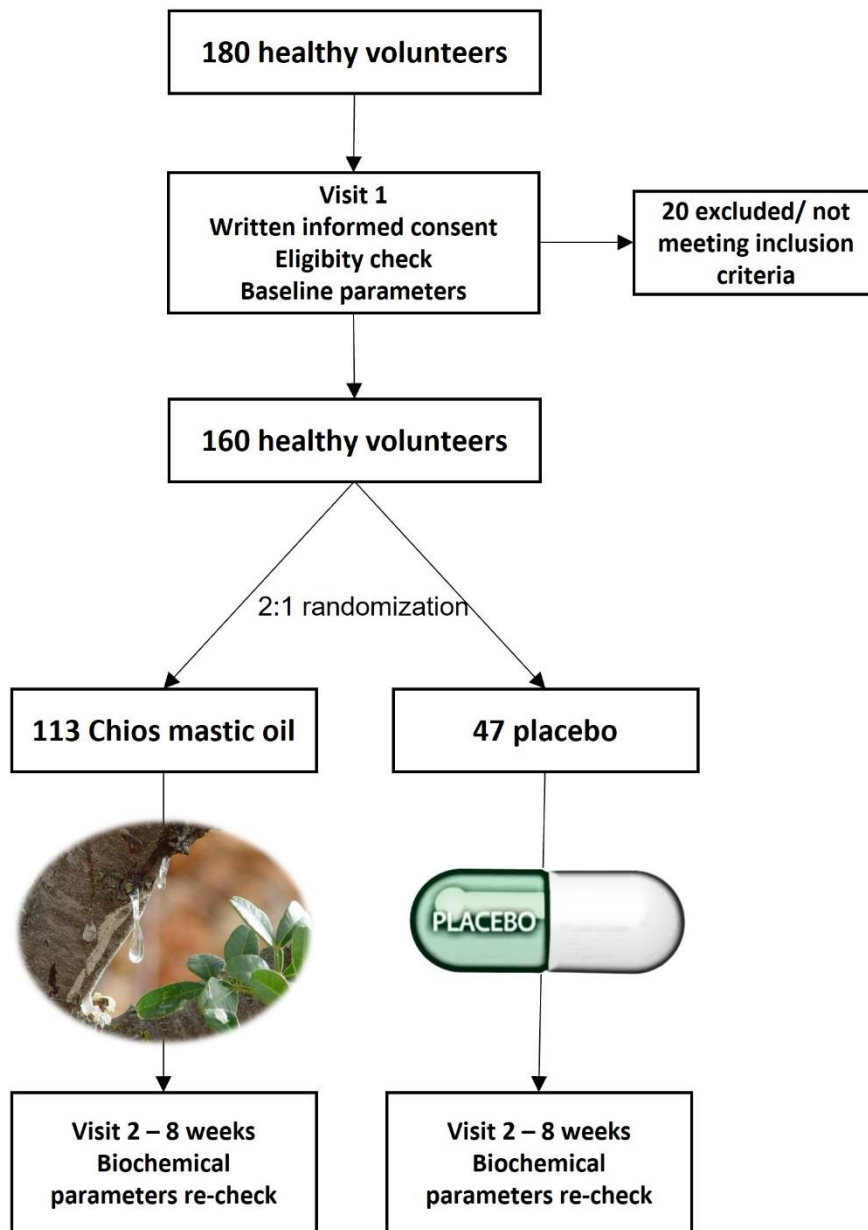
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το πρωτόκολλο της μελέτης μας είναι σύμφωνο με τους κανόνες ηθικής της Διακήρυξης του Ελσίνκι (Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, World Medical Association) και έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο και την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου Χίου²⁴ (αριθμός πρωτοκόλλου 4-19/02/2020)

Οι ασθενείς που επιθυμούσαν να λάβουν μέρος στην μελέτη, αφού ενημερώνονταν πλήρως για το πρωτόκολλο και εφόσον πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και δεν διέθεταν κριτήρια αποκλεισμού υπέγραφαν το έντυπο συγκατάθεσης.

Επιπροσθέτως, η μελέτη είχε καταχωρηθεί στην βάση κλινικών μελετών ClinicalTrials.gov (ID: NCT05858372).

MASTIHA-OIL study



Εικόνα 8. Μεθοδολογία και διάγραμμα ροής της μελέτης. Οι 160 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής τυχαιοποιήθηκαν με ρυθμό 2:1 σε λήψη μαστιχελαίου και εικονικού φαρμάκου. 113 ασθενείς έλαβαν μαστιχέλαιο και 47 εικονικό φαρμακο. Πλήρης κλινικοεργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε στην επίσκεψη 1 και στην επίσκεψης 2 μετά από 8 εβδομάδες λήψης της αγωγής.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 160 ενήλικες υγιείς εθελοντές (102 γυναίκες) μέσης ηλικίας 52±9 ετών με ολική χοληστερόλη > 200 mg/dl. Τα χαρακτηριστικά και οι βιοχημικές παράμετροι του πληθυσμού της μελέτης στην επίσκεψη 1 (baseline- visit 1) παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1). Οι εθελοντές της ομάδας του μαστιχελαίου είχαν μεγαλύτερο σωματικό βάρος, υψηλότερες βασικές τιμές ολικής και LDL χοληστερίνης, τριγλυκεριδίων και γλυκόζης, και χαμηλότερες τιμές HDL, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού της μελέτης (Επίσκεψη 1- 0 εβδομάδες).

Μεταβλητή	Συνολικό δείγμα (n=160)	Placebo-ομάδα ελεγχου (n=47)	Ομάδα μαστιχελαίου (n=113)	P
Ηλικία(έτη)	52±9	51±10	53±10	0.216
Φύλλο				
Θήλυ	102 (63,8%)	32 (68,1%)	70 (61,9%)	0,462
Άρρεν	58 (36,2%)	15 (31,9%)	43 (38,1%)	
Ύψος (m)	1,68±0,1	1,69±0,1	1,67±0,1	0,334
Βάρος (kg)	79,1±15,2	74,5±13,1	81,1±15,6	0,012
BMI (kg/m ²)	28,1±5,2	26,1±4,1	29,0±5,4	0,001
Αρτηριακή υπέρταση	13 (8,1%)	2 (4,3%)	11 (9,7%)	0,248
Οικογενειακό ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου	27 (16,9%)	6 (12,8%)	21 (18,6%)	0,371
Κάπνισμα				
Ποτέ	101 (63,1%)	30 (63,8%)	71 (62,8%)	0,846
Πρώην	21 (13,1%)	7 (14,9%)	14 (12,4%)	
Ενεργός	38 (23,8%)	10 (21,3%)	28 (24,8%)	
Ολική χοληστερόλη(mg/dl)	231,4±23,9	221,0±18,3	235,8±24,6	<0,001
LDL (mg/dl)	148,7±23,8	138,2±19,1	153,1±24,3	<0,001
HDL (mg/dl)	55,1±13,7	60,9±16,0	52,7±12,0	0,002
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	133,7±61,2	110,4±41,9	143,4±65,4	<0,001
Γλυκόζη(mg/dl)	91,9±13,0	87,7±16,0	93,6±11,2	0,008
SGOT (AST) (U/L)	20,5±6,5	21,5±8,6	20,1±5,3	0,311
SGPT (ALT) (U/L)	19,9±9,5	20,0±9,3	19,9±9,7	0,925
gGT (U/L)	22,1±18,1	20,5±14,3	22,7±19,4	0,490
Ουρία ((mg/dl)	32,4±9,4	30,1±6,6	33,4±10,2	0,045
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,8±0,2	0,8±0,1	0,8±0,2	0,094
Νάτριο (mEq/L)	140,2±2,1	140,0±2,1	140,0±2,0	0,387
Κάλιο (mEq/L)	4,5±0,4	4,4±0,3	4,5±0,4	0,694
CRP (mg/dl)	0,3±0,6	0,2±0,2	0,3±0,7	0,367
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,1±1,3	4,8±1,2	5,2±1,4	0,064
BMI: body mass index, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, SGOT: serum glutamic oxaloacetic traninase, AST: aspartate transaminase, SGPT: serum glutamic				

pyruvic transaminase, ALT: alanine transaminase, gGT: gamma-glutamyl transferase, CRP: c-reactive protein.

Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται σαν ποσοστά(%). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέσες τιμές± τυπική απόκλιση.

Παρακάτω στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι βιοχημικές παράμετροι των ασθενών μετά από 8 εβδομάδες χορήγησης μαστιχελαιίου (επίσκεψη 2)

Πίνακας 2. Διαφορές βιοχημικών παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων μετά 8 εβδομάδες χορήγησης φαρμάκου (επίσκεψη 2)

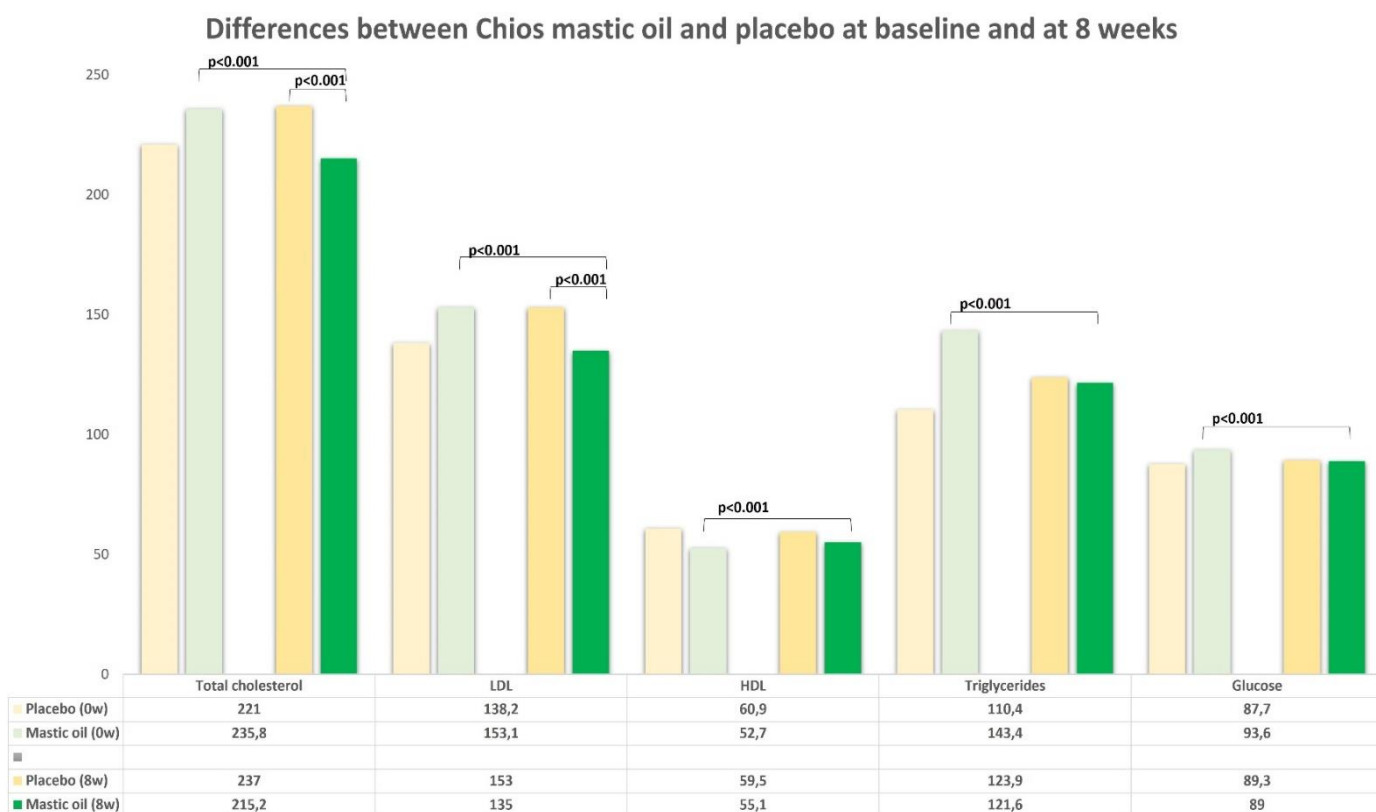
Μεταβλητή	Συνολικό δείγμα (n=160)	Placebo (n=47)	Μαστιχελαιίου (n=113)	P
Ολική χοληστερόλη(mg/dl)	221,6±29,3	237,0±27,9	215,2±27,5	<0,001
LDL (mg/dl)	140,3±26,5	153,0±23,3	135,0±26,1	<0,001
HDL (mg/dl)	56,4±13,8	59,5±16,1	55,1±12,5	0,07
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	122,3±51,6	123,9±47,1	121,6±53,5	0,793
Γλυκόζη (mg/dl)	89,1±12,1	89,3±15,7	89,0±10,4	0,866
SGOT (AST) (U/L)	20,3±5,3	20,4±4,0	20,3±5,8	0,927
SGPT (ALT) (U/L)	19,4±9,3	19,4±8,1	19,4±9,8	1,0
g-GT (U/L)	20,9±19,1	19,1±14,8	21,7±20,6	0,441
Ουρία (mg/dl)	31,3±8,3	30,3±6,5	31,7±8,9	0,258
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,8±0,1	0,8±0,1	0,8±0,2	0,307
Νάτριο (mEq/L)	140,0±2,0	140,3±2,1	140,0±1,9	0,166
Κάλιο (mEq/L)	4,5±0,4	4,5±0,4	4,5±0,4	0,280
CRP (mg/dl)	0,3±0,6	0,2±0,3	0,3±0,7	0,585
Ουρικό οξύ (mg/dl)	4,9±1,3	4,5±1,2	5,0±1,3	0,03

LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, AST: aspartate transaminase, SGPT: serum glutamic pyruvic transaminase, ALT: alanine transaminase, gGT: gamma-glutamyl transferase, CRP: c-reactive protein.

Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται σαν ποσοστά(%). Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέσες τιμές± τυπική απόκλιση.

Μετά από 8 εβδομάδες χορήγησης μαστιχελαιίου, η ολική και η LDL χοληστερόλη μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με το placebo με τιμές 215,2±27,5 έναντι 237,0±27,9 mg/dl (p<0,001) και 135,0±26,1 έναντι 153,0±23,3 mg/dl (p<0,001) αντίστοιχα. Σημειώθηκε επιπλέον στατιστικά σημαντική μεταβολή στο ουρικό οξύ, η οποία όμως λόγω μικρής διαφοράς (0,2 mg/dl) δεν αξιολογήθηκε ως κλινικά σημαντική. Δεν παρατηρήθηκαν γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες,

ή επηρεασμός της ηπατικής ή νεφρικής βιοχημείας. Η επίδραση του μαστιχελαιίου στο σωματικό βάρος ήταν ουδέτερη. (Εικόνα 8)



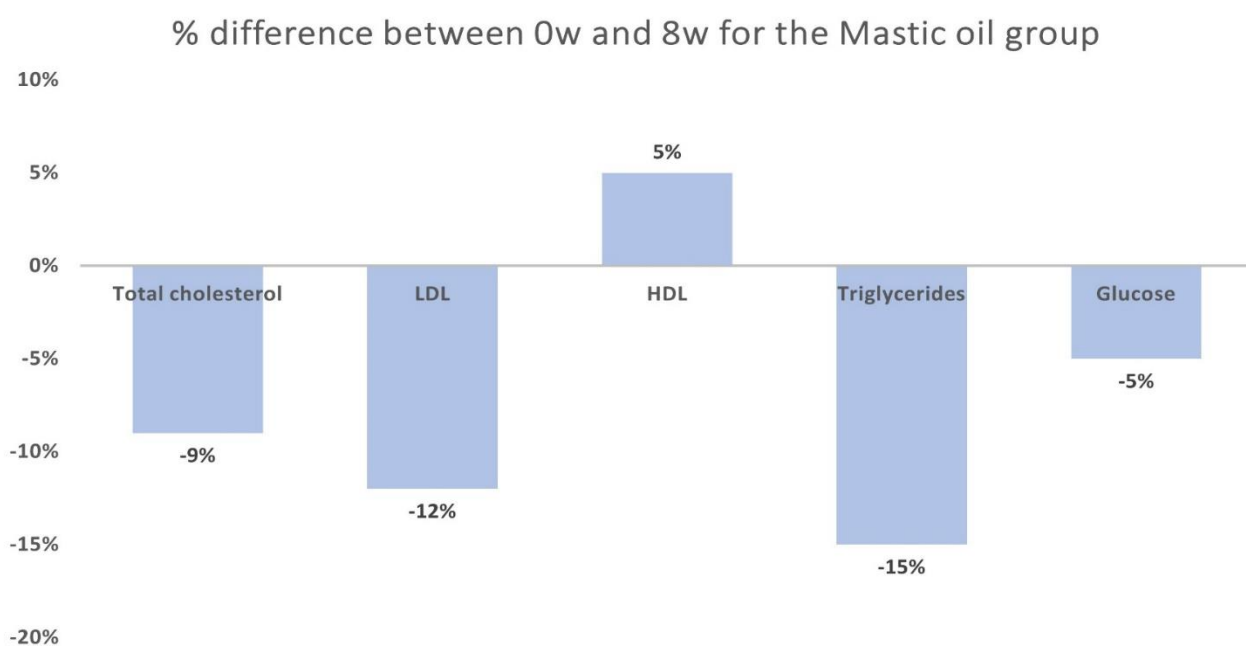
Εικόνα 9. Απεικόνιση των μεταβολών μεταξύ της επίσκεψης 1(0 εβδομάδες) και της επίσκεψης 2 (8 εβδομάδες) της ολικής, LDL, HDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα του μαστιχελαιίου.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε σύγκριση ανάμεσα στην επίσκεψη 1 και στην επίσκεψη 2 στην ομάδα του μαστιχελαιίου. Αξιοσημείωτο ήταν ότι στην ομάδα του μαστιχελαιίου η ολική χοληστερόλη μειώθηκε κατά 20,6 mg/dl (9%), η LDL κατά 18,1 mg/dl (12%), τα τριγλυκερίδια κατά 21,8 mg/dl (15%) και η γλυκόζη κατά 4,6 mg/dl (5%), ενώ η HDL αυξήθηκε κατά 2,4 mg/dl (5%), σε σχέση με τις αρχικές τιμές τους ($p < 0,001$). (Πίνακας 3, Εικόνα 9)

Πίνακας 3. Σύγκριση βιοχημικών παραμέτρων στην ομάδα του μαστιχελαιίου (0-8 εβδομάδες)

Μαστιχέλαιο	Εβδομάδα 0 (mean)	Εβδομάδα8 (mean)	Απόλυτη διαφορά	% διαφορά	P
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	235,8	215,2	-20,6	-9	<0.001
LDL (mg/dl)	153,1	135	-18,1	-12	<0.001
HDL (mg/dl)	52,7	55,1	2,4	5	<0.001
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	143,4	121,6	-21,8	-15	<0.001
Γλυκόζη (mg/dl)	93,6	89	-4,6	-5	<0.001
Ουρία (mg/dl)	33,4	31,7	-1,7	-5	0.004
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,8	0,78	-0,02	-3	0.036
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,2	5	-0,2	-4	<0.001

LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein



Εικόνα 10. Μεταβολή των βιοχημικών παραμέτρων στην ομάδα του μαστιχελαιίου μετά από 8 εβδομάδες χορήγησης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η μελέτη μας MASTIHA-OIL αποτελεί την πρώτη in-vivo, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου με placebo στον άνθρωπο, σχετικά με την υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου σε υγιείς εθελοντές με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης.

Μηχανισμός δράσης και in-vitro μελέτες για το Μαστιχέλαιο

Όπως προαναφέρθηκε και στο γενικό μέρος, το μαστιχέλαιο διαθέτει υπολιπιδαιμική, αντιοξειδωτική, αντινεοπλασματική, αντιφλεγμονώδη και αντιελκωτική δράση. Παραπάνω αναφέρθηκαν τα περιεχόμενα στο μαστιχέλαιο μονοτερπένια: α-πινένιο, β-πινένιο και β-μυρσένιο, τα οποία απορροφώνται από το ανθρώπινο σώμα και είναι βιοδιαθέσιμα στο πλάσμα 30 λεπτά μετά την κατάποση μίας δόσης.^{16,41-43}

Το μαστιχέλαιο περιέχει επίσης το μονοτερπένιο καμφένιο που μελετήθηκε ως υπολιπιδαιμικός παράγοντας σε ποντίκια φυσιολογικά και με προκλητή υπερλιπιδαιμία.¹⁴ Το καμφένιο αποδείχθηκε ότι διέθετε υπολιπιδαιμικές ιδιότητες, έχοντας συνεργική δράση με άλλα συστατικά του μαστιχελαίου, μειώνοντας την χοληστερόλη του πλάσματος και τα τριγλυκερίδια ανεξάρτητα από το μονοπάτι αναστολής της HMG-CoA ρεδοκτάσης, που αποτελεί τον κύριο μηχανισμό δράσης των στατινών.²⁶

Οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες σύνδεσης των στερολών (SREBPs) είναι μεμβρανικά-συνδεδεμένοι παράγοντες αντιγραφής που ρυθμίζουν την σύνθεση της χοληστερόλης. Η SREBP-1a στοχεύει γονίδια που εμπλέκονται στα μονοπάτια σύνθεσης της χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων, συμπεριλαμβανομένου του γονιδίου του υποδοχέα της LDL (αυξάνοντας την έκφραση του υποδοχέα της LDL και την κάθαρση της κυκλοφορούσας στο πλάσμα LDL). Η SREBP-1c ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων μεταβολισμού των λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων, ενώ η SREBP-2 ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων του μεταβολισμού της χοληστερόλης. Η Βαλλιάνου και συνεργάτες μελέτησαν την δράση του καμφένιου στις SREBPs, στην μικροσωματική πρωτεΐνη μεταφοράς των τριγλυκεριδίων (MTP) και στην απολιποπρωτεΐνη A1 (apoA1), που αποτελεί σημαντικό συστατικό της HDL. Το καμφένιο αυξάνει σημαντικά την έκφραση της apoA1, και μειώνει την έκφραση της MTP. Επιπλέον, το καμφένιο αυξάνει την έκφραση των SREBP-1a and SREBP-1c

καθώς διεγείρει την πρωτεολυτική διαδικασία της πρόδρομης μορφής της SREBP-1 η οποία στην συνέχεια ενεργοποιεί την αντιγραφή των γονιδίων στόχων στον πυρήνα^{14,20,25}.

Ασφάλεια της Μαστίχας Χίου και του Μαστιχελαίου

Η κατανάλωση της Μαστίχας Χίου θεωρείται σε γενικές γραμμές ασφαλής, ωστόσο η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της δεν έχει διερευνηθεί πλήρως, και επίσης η μέγιστη ασφαλής δόση παραμένει άγνωστη. Ωστόσο, υψηλές δόσεις μαστίχας ήταν πολύ καλά ανεκτές στις κλινικές μελέτες, και δεν έχουν καταγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες^{4, 22}. Αναφορικά με το μαστιχέλαιο η Παπαδά και συνεργάτες το 2020, έδειξε για πρώτη φορά ότι η κατανάλωση μαστιχελαίου σε δόση 1 mL είναι ασφαλής, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες, και χωρίς να επηρεάζουν τις τιμές της ηπατικής και νεφρικής βιοχημείας¹⁶. Ο Βλαστός και συνεργάτες το 2015, παρείχαν ενδείξεις για την έλλειψη γονιδοτοξικών, μεταλλαξιογόνων, ή ανασυνδυαστικών δράσεων του μαστιχελαίου τόσο σε in vitro όσο και σε in vivo περιβάλλον²³. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία γνωστές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μαστίχας ή του μαστιχελαίου και άλλων φαρμάκων.

Δράση του Μαστιχελαίου στην μελέτη μας

Στην μελέτη μας, η χορήγηση των καψουλών του μαστιχελαίου για διάστημα 8 εβδομάδων οδήγησε σε αξιοσημείωτη μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά **9%**, της **LDL κατά 12%**, και μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 15% και της γλυκόζης κατά 5%, και αύξηση της HDL κατά 5%, σε σχέση με τις αρχικές τιμές τους. Συγκρινόμενη με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου μετά από 8 εβδομάδες χορήγησης η μείωση της ολικής και της LDL-χοληστερόλης ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,001$). (Εικόνα 11)

Chios mastiha essential oil for 8 weeks



Εικόνα 11. Μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με μαστιχέλαιο

Στους συμμετέχοντες στη μελέτη δεν δόθηκαν διατροφικές οδηγίες ή κατευθύνσεις για άσκηση, παρά μόνο αποφυγή κατανάλωσης προϊόντων που περιείχαν μαστίχα. Σαν αποτέλεσμα, καθώς οι ασθενείς διατήρησαν την καθημερινή τους ρουτίνα μελετήθηκε το καθαρό κλινικό όφελος του μαστιχελαίου. Επιπλέον, αξιοσημείωτο είναι ότι στην ομάδα ελέγχου οι τιμές της ολικής και LDL χοληστερόλης αυξήθηκαν μετά από 8 εβδομάδες, ενώ στις 8 εβδομάδες στην ομάδα του μαστιχελαίου η LDL μειώθηκε κατά 18 mg/dl σε σχέση με το placebo ($p < 0,001$). Έτσι καταδεικνύεται ακόμα περισσότερο η υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου στη μελέτη μας. Αυτό εξηγείται πιθανότατα, από το γεγονός ότι η μελέτη μας έλαβε χώρα κατά τους καλοκαιρινούς μήνες όποτε υπήρχε και άρση των περιορισμών του COVID-19, και έτσι ο πληθυσμός της μελέτης μας συμμετείχε σε κοινωνικές εκδηλώσεις, εστίαση και γαμήλιες τελετές.

Η υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου όπως προαναφέρθηκε ήταν γνωστή από μελέτες σε πειραματόζωα, ωστόσο δεν υπήρχαν δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με τη δράση του και την ασφάλεια της χρήσης του σε ανθρώπου. Η μελέτη μας MASTIHA OIL αποτέλεσε την πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη ελέγχου με εικονικό φάρμακο σε ανθρώπους, σχετικά με την υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου χρησιμοποιώντας δεδομένα πραγματικού κόσμου. Το μαστιχέλαιο αποδείχθηκε ότι ήταν αποτελεσματικό στην μείωση της χοληστερόλης οδηγώντας σε στατιστικά σημαντική μείωση της LDL κατά 12% σε 8 εβδομάδες, και ασφαλές καθώς δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό θα μπορούσε

να καθιερώσει το μαστιχέλαιο ως υπολιπιδαιμικό παράγοντα για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, δεδομένης της υψηλής αποτελεσματικότητας του στην μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης^{21,27,28,29,31}. Επιπλέον, το μαστιχέλαιο είναι ένα φυσικό προϊόν, ασφαλές στην κατανάλωση που διαθέτει πλειοτρόπες αντιοξειδωτικές, αντι-μικροβιακές, αντι-φλεγμονώδεις και αντι-ελκωτικές ιδιότητες, έχοντας ποικίλα οφέλη για όσους το καταναλώνουν. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι στην μελέτη μας χρησιμοποιήθηκε μια δόση μαστιχελαίου, αυτή των 200 mg όπως προτάθηκε από το κέντρο έρευνας μαστίχας και την ένωση μαστιχοπαραγωγών. Έτσι, μια δοσοεξαρτώμενη μείωση της χοληστερόλης από το μαστιχέλαιο φαίνεται ελκυστική θεωρία και δεν μπορεί να αποκλειστεί από την μελέτη μας. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι σε μία προηγούμενη μελέτη με την Μαστίχα Χίου ο διπλασιασμός της δόσης της από 1 gr σε 2 gr δεν συνέβαλε σε επιπλέον μείωση της LDL⁴. Επιπλέον, το μαστιχέλαιο είναι γενικά καλά ανεκτό και σε υψηλές δόσεις (έως 1 ml) σε ανθρώπους.¹⁶

Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι παράλληλα με τη δική μας μελέτη πραγματοποιήθηκε μια μελέτη από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών σε συνεργασία με το Γενικό Νοσοκομείο Γεννηματάς Θεσσαλονίκης με χορήγηση μαστιχελαίου (Γιόχαρη και συνεργάτες) . Πιο συγκεκριμένα, αφορούσε τη χορήγησή του σε ασθενείς με κεντρική παχυσαρκία και μεταβολικές διαταραχές, όπως σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία. Μελετήθηκαν 94 ασθενείς για 3 μήνες, μεταξύ των οποίων 47 έλαβαν κάψουλες μαστιχελαίου 200 mg, και οι υπόλοιποι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε φάρμακο. Η μελέτη κατέδειξε επίσης την υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου με μείωση της LDL και των τριγλυκεριδίων, καθώς και ευεργετική επίδραση στο σωματικό βάρος και την αρτηριακή πίεση. Οι μηχανισμοί δράσης αφορούν τα δραστικά μονοτερπένια του μαστιχελαίου, όπως το α- και β-πινένιο με μηχανισμό δράσης στα επίπεδα των λιπιδίων ανάλογους με αυτούς που περιγράφηκαν παραπάνω, και μηχανισμό δράσης στο σωματικό βάρος και την αρτηριακή πίεση μέσω αύξησης της αδιπονεκτίνης και μείωση της οξειδωμένης LDL³⁰. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μείωση της LDL κατά 13,3 mg/dl. Επιπλέον, όπως έγινε εμφανές και από τη μελέτη CHIOS-MASTIHA το υπολιπιδαιμικό αποτέλεσμα είναι πιο έντονο στους παχύσαρκους ασθενείς. Συγκρινόμενη με την ανωτέρω μελέτη, η μελέτη μας MASTIHA-OIL περιλάμβανε μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος και ήταν διπλά τυφλή-τυχαιοποιημένη καθώς χρησιμοποιήθηκε εικονικό φάρμακο αρωματισμένο με

μαστίχα, και ούτε οι ερευνητές, ούτε οι συμμετέχοντες γνώριζαν την λίστα τυχαιοποίησης. Επιπλέον, συμπεριελήφθηκαν υγιείς εθελοντές, χωρίς ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος να αποτελεί κριτήριο εισαγωγής, χορηγήθηκε θεραπεία για μικρότερο χρονικό διάστημα και δεν δόθηκαν διατροφικές συμβουλές ή οδηγίες άσκησης, ώστε να ληφθούν δεδομένα πραγματικού κόσμου. Αυτό, σε συνδυασμό με την αύξηση των τιμών της χοληστερίνης στο σκέλος του placebo, όπως αναλύθηκε παραπάνω, επισημαίνει ακόμα περισσότερο το υπολιπιδαιμικό αποτέλεσμα του μαστιχελαίου, με μείωση της LDL κατά 18 mg/dl (12%). Και οι δύο μελέτες, κατέδειξαν την υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου, και ως κατ' επέκτασιν την ευεργετική του δράση στο μεταβολικό σύνδρομο, ανοίγοντας τον δρόμο για μεγαλύτερες μελέτες στηριζόμενες στα εν λόγω αποτελέσματα.

Μελλοντικές Προοπτικές

Δεδομένης της πρόσφατης ίδρυσης του Κέντρου Έρευνας Μαστίχας Χίου, αναμένεται να πραγματοποιηθούν πολυκεντρικές κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών ώστε να διερευνηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα του μαστιχελαίου ως υπολιπιδαιμικού παράγοντα. Παράλληλα, διαφορετικές δόσεις του μαστιχελαίου πρέπει να ελεγχθούν ώστε να διευκρινιστεί αν υπάρχει δοσοεξαρτώμενο αποτέλεσμα στη μείωση της χοληστερίνης, ή τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες αν υπάρχουν. Τέλος, τυχόν αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα κρίνεται σημαντικό να ελεγχθούν τόσο σε προκλινικό, όσο και σε κλινικό επίπεδο.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι περιορισμοί της μελέτης μας αναφέρθηκαν παραπάνω στο ειδικό μέρος. Ειδικότερα, χρησιμοποιήθηκε μία δόση μαστιχελαίου (αυτή των 200 mg) η οποία χορηγούνταν κάθε βράδυ μισή ώρα πριν από το δείπνο όπως είχε αποφασιστεί σε συνεργασία με το κέντρο έρευνας μαστίχας. Επιπλέον, δεν είναι γνωστές τυχόν αλληλεπιδράσεις του μαστιχελαίου με άλλα φάρμακα. Αυτά όπως προανεφέρθηκε, καθιστούν αναγκαία τη διοργάνωση πολυκεντρικών μελετών ώστε να αποσαφηνισθούν οι παραπάνω παράγοντες, καθώς και αν υπάρχει δοσοεξαρτώμενη μείωση της χοληστερίνης από το μαστιχέλαιο. Τέλος, δεν έγιναν υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις στους συμμετέχοντες στην μελέτη εις γνώση μας με

σκοπό να έχουμε δεδομένα πραγματικού κόσμου σχετικά με το καθαρό κλινικό όφελος του μαστιχελαίου στα επίπεδα της χοληστερόλης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, η μελέτη MASTIHA-OIL κατέδειξε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του μαστιχελαίου στη μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης σε υγιείς εθελοντές με αυξημένα επίπεδα χοληστερίνης, αποτελώντας την πρώτη προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη ελέγχου με placebo σε ανθρώπους στη βιβλιογραφία. Με βάση τη μείωση της LDL χοληστερίνης κατά 12% από την αρχική της τιμή, το μαστιχέλαιο μπορεί να αποτελέσει μια υποσχόμενη επιλογή ως ένας φυσικός υπολιπιδαιμικός συμπληρωματικός παράγοντας με πλειοτρόπες δράσεις σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, στα πλαίσια της πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου³¹. Ο ρόλος του αυτός ως υπολιπιδαιμικού παράγοντα απομένει να επιβεβαιωθεί μέσα από τη διοργάνωση πολυκεντρικών κλινικών μελετών.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΙΧΕΛΑΙΟΥ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ ΜΕ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ.(ΜΕΛΕΤΗ MASTIHA-OIL)

Εισαγωγή: Το μαστιχέλαιο είναι ένα φυσικό προϊόν που παράγεται από την μαστίχα Χίου και διαθέτει αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, αντινεοπλασματικές και αντιελκωτικές ιδιότητες, καθώς και υπολιπιδαιμική δράση σε μελέτες σε πειραματόζωα. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία τυχαίοποιημένες μελέτες σχετικά με την υπολιπιδαιμική επίδραση του μαστιχελαίου σε ανθρώπους.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση του υπολιπιδαιμικού αποτελέσματος και της ασφάλειας του μαστιχελαίου σε υγιείς εθελοντές με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, που δεν ελάμβαναν ή δεν είχαν σαφή ένδειξη για άλλον υπολιπιδαιμικό παράγοντα με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες.

Έτσι, σχεδιάστηκε από το κέντρο μας η μελέτη MASTIHA-OIL (ClinicalTrials.govID: NCT05858372), μία τυχαίοποιημένη, προόπτικη μελέτη ελέγχου με placebo, για να μελετηθεί η υπολιπιδαιμική δράση του μαστιχελαίου σε υγιείς εθελοντές με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης.

Υλικό και Μέθοδος: Μελετήθηκαν 160 ενήλικες εθελοντές (102 γυναίκες) μέσης ηλικίας 52 ± 9 ετών με ολική χοληστερόλη > 200 mg/dl. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούσαν η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής και η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε κάψουλες μαστιχελαίου (200 mg/καψουλα) και εικονικό φάρμακο για 8 εβδομάδες αντίστοιχα. 113 ασθενείς έλαβαν μαστιχέλαιο και 47 εικονικό φάρμακο και η μελέτη ολοκληρώθηκε χωρίς απόσυρση ασθενών.

Αποτελέσματα: Μετά από 8 εβδομάδες χορήγησης μαστιχελαίου, η ολική και η LDL χοληστερόλη μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με το placebo με τιμές 215.2 ± 27.5 έναντι 237.0 ± 27.9 mg/dl ($p < 0.001$) και 135.0 ± 26.1 έναντι 153.0 ± 23.3 mg/dl ($p < 0.001$) αντίστοιχα. Δεν σημειώθηκαν γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες ή επηρεασμός της ηπατικής/νεφρικής λειτουργίας. Επιπλέον, στην ομάδα του μαστιχελαίου η ολική χοληστερόλη μειώθηκε κατά 20.6 mg/dl (9%), η LDL κατά 18.1 mg/dl (12%), τα τριγλυκερίδια κατά 21.8 mg/dl (15%) και η γλυκόζη κατά 4.6 mg/dl (5%), ενώ η HDL αυξήθηκε κατά 2.4 mg/dl (5%), σε σχέση με τις αρχικές τιμές τους.

Συμπεράσματα: Η μελέτη MASTIHA-OIL, ανέδειξε με στατιστική σημαντικότητα την αποτελεσματικότητα του μαστιχελαίου στην μείωση της ολικής και της LDL χοληστερόλης σε κατά τα άλλα υγιείς εθελοντές με δυσλιπιδαιμία, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να καθιερώσουν το μαστεχέλαιο ως υπολιπιδαιμικό παράγοντα.

Λέξεις κλειδιά: Μαστίχέλαιο; Μαστίχα Χίου; Δυσλιπιδαιμία; τερπένια; αθηροσκλήρωση; καρδιαγγειακή νόσος

EFFECTS OF CHIOS MASTIHA ESSENTIAL OIL ON CHOLESTEROL LEVELS OF VOLUNTEERS WITH DYSLIPIDEMIA. (MASTIHA-OIL STUDY)

Introduction: Chios Mastiha essential oil (CMO) is a natural product extracted from the resin of Mastiha, possessing antioxidant, anti-microbial, anti-ulcer, anti-neoplastic and cholesterol lowering capabilities in vitro, and its hypolipidemic effect was confirmed in animal studies. Yet, there are no randomized, placebo-controlled clinical studies in the literature regarding CMO's hypolipidemic effects in humans.

Purpose: The purpose of our study was to evaluate the hypolipidemic effect and safety of CMO, on otherwise healthy volunteers with elevated cholesterol levels, who were not on medication with another hypolipidemic factor, or had no clear indication to receive one according to the current guidelines.

Thus, a prospective, randomized, placebo-controlled study was designed in our center to study the hypolipidemic effect of CMO capsules on volunteers with elevated cholesterol. (MASTIHA-OIL study-ClinicalTrials.govID: NCT05858372)

Material and Methods: 160 adult, otherwise healthy volunteers (102 women) with an average age of 52 ± 9 years and total cholesterol > 200 mg/dl were included in our study. Exclusion criteria were treatment with a hypolipidemic factor and the presence of cardiovascular disease. They were randomized with a 2:1 ratio of receiving CMO capsules (200 mg mastiha-oil/capsule) and placebo for 8 weeks respectively. 113 patients received CMO and 47 were randomized in the control group, and all of them completed the follow-up period.

Results: After 8 weeks of CMO administration, total and LDL cholesterol were significantly lower in the CMO compared to the placebo group 215.2 ± 27.5 vs 237.0 ± 27.9 mg/dl ($p < 0.001$) and 135.0 ± 26.1 vs 153.0 ± 23.3 mg/dl ($p < 0.001$) respectively. No gastrointestinal adverse events, liver or renal toxicity were reported. Additionally, in the CMO group total cholesterol was significantly decreased by 20.6 mg/dl (9%) and LDL by 18.1 mg/dl (12%), triglycerides by 21.8 mg/dl (15%) and glucose by 4.6 mg/dl (5%) and HDL was increased by 2.4 mg/dl (5%), compared to their baseline values.

Conclusions: MASTIHA-OIL study showed with statistical significance the efficacy and safety of CMO in reduction of Total and LDL-cholesterol after 8 weeks of administration in otherwise healthy volunteers with elevated cholesterol levels.

More multicenter clinical studies need to be organized to establish CMOs role as a hypolipidemic agent.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stergiou S, Ntineri A, Menti A et al. Twenty-first century epidemiology of dyslipidemia in Greece: EMENO national epidemiological study. *Hellenic J Cardiol.* 2023 Jan-Feb; 69:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2022.10.002>
2. Vissersen F, Mach F, Smulders Y et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
3. Mach F, Baigent C, Catapano A et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk *Eur Heart J.* 2020 Jan1;41(1):111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
4. Kartalis A, Didagelos M, Georgiadis I et al. Effects of Chios mastic gum on cholesterol and glucose levels of healthy volunteers: A prospective, randomized, placebo-controlled, pilot study (CHIOS-MASTIHA) *Eur J PrevCardiol.* 1 May 2016, Pages 722–729. <https://doi.org/10.1177/2047487315603186>
5. Paraschos S, Mitakou S, Skaltsounis et al. Chios gum mastic: A review of its biological activities *Curr Med Chem.* 2012; 19(14): 2292–2302. <https://doi.org/10.2174/092986712800229014>
6. Dimas KS, Pantazis P, Ramanujam R. Review: Chios mastic gum: A plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties. *In Vivo.* 2012; 26(5): 777–785.
7. Pachi A, Mikropoulou E, Gkiouvetidis P et al. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Chios mastic gum (*Pistacia lentiscus* var. Chia, Anacardiaceae): A review *J Ethnopharmacol.* 2020 May 23;254:112485. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112485>

8. Dabos KJ, Sfika E, VlattaLJet al. The effect of mastic gum on Helicobacter pylori: a randomized pilot study. *Phytomedicine* 2010a; 17(3–4): 296–299. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.09.010>
9. Dimas KS, Pantazis P, Ramanujam R. Review: Chios mastic gum: A plant-produced resin exhibiting numerous diverse pharmaceutical and biomedical properties. *In Vivo* 2012; 26(5): 777–785.
10. Mahmoudi M, Ebrahimzadeh MA, NabaviSFet al. Antiinflammatory and antioxidant activities of gum mastic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14(9): 765–769.
11. Georgiadis I, Karatzas T, KorouLNet al. Beneficial health effects of Chios gum mastic and peroxisome proliferator-activated receptors: indications of common mechanisms. *J Med Food* 2015; 18(1): 1–10. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0021>
12. Triantafyllou A, Chaviaras N, SergentanisTNet al. Chios mastic gum modulates serum biochemical parameters in a human population. *J Ethnopharmacol* 2007;111(1): 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.10.031>
13. Paraschos S, Andreadou I, IliodromitisEet al. Antiatheromatic and hypolipidemic activity of Chios mastic gum in anesthetized rabbits. *Planta Med* 2008; 74: 137–137. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1084340>
14. Vallianou I, Hadzopoulou- Cladaras M. Camphene, a Plant Derived Monoterpene, Exerts Its Hypolipidemic Action by Affecting SREBP-1 and MTP ExpressionPLoS One. 2016 Jan 19;11(1):e0147117. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147117>
15. Xanthis V, Fitsiou E, Voulgaridou G et al. Antioxidant and Cytoprotective Potential of the Essential Oil Pistacia lentiscus var. chia and Its Major Components Myrcene and α -Pinene Antioxidants (Basel). 2021 Jan 18;10(1):127. <https://doi.org/10.3390/antiox10010127>
16. Papada E, Gioxari A, Amerikanou C et al. An Absorption and Plasma Kinetics Study of Monoterpenes Present in Mastiha Oil in Humans Foods. 2020 Jul 30;9(8):1019. <https://doi.org/10.3390/foods9081019>.
17. Spyridopoulou K, Kourpeti A, Lampri E et al. Dietary mastic oil extracted from Pistacia lentiscus var. chia suppresses tumor growth in experimental colon

- cancer models. Sci Rep. 2017 Jun 19;7(1):3782 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-039718>.
18. Miyamoto T, Okimoto T, Kuwano M. Chemical Composition of the Essential Oil of Mastic Gum and their Antibacterial Activity Against Drug-Resistant *Helicobacter pylori*. Nat Prod Bioprospect. 2014 Aug;4(4):227-31 <https://doi.org/10.1007/s13659-014-0033-3>.
 19. Magkouta S, Stathopoulos G, Psallidas I et al. Protective effects of mastic oil from *Pistacia lentiscus* variation chia against experimental growth of lewis lung carcinoma. Nutr Cancer. 2009;61(5):640-8. <https://doi.org/10.1080/01635580902825647>.
 20. Vallianou I, Peroulis N, Pantazis P et al. Camphene, a plant-derived monoterpene, reduces plasma cholesterol and triglycerides in hyperlipidemic rats independently of HMG-CoA reductase activity PLoS One. 2011;6(11):e20516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020516>
 21. Elisaf M, Tzouveleki E, Nikas N et al. Primary prevention of cardiovascular disease in Greece: Greek results of the EURIKA study. Hellenic J Cardiol. 2014 May-Jun;55(3):217-26. PMID: 24862614.
 22. Soulaïdopoulos, S.; Tsiogka, A.; Chrysohoou, Vlachopoulos, C.; et al. Overview Of Chios Mastic Gum (*Pistacia Lentiscus*) Effects on human health. Nutrients 2022, 14, 590. <https://Doi.Org/10.3390/Nu14030590>
 23. Vlastos D, Drosopoulou E, Efthimiou I, et al. (2015) Genotoxic and antigenotoxic assessment of Chios Mastic Oil by the in vitro micronucleus test on Human Lymphocytes and the in vivo Wing Somatic Test On *Drosophila*. PlosOne 10(6): E0130498. doi:10.1371/Journal.Pone .0130498
 24. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
 25. Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, et al. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis Biochimie. 2004 Nov;86(11):839-48. doi: 10.1016/j.biochi.2004.09.018.
 26. Zielińska-Błajet M, Feder-Kubis J Monoterpenes and Their Derivatives—Recent Development in Biological and Medical Applications Int J Mol Sci. 2020 Oct; 21(19): 7078. Published online 2020 Sep 25. doi: 10.3390/ijms21197078

27. Ferrari R, Ford I, Greenlaw Net al. CLARIFY Registry Investigators. Geographical variations in the prevalence and management of cardiovascular risk factors in outpatients with CAD: Data from the contemporary CLARIFY registry. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22(8): 1056–1065
28. Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383–1389.
29. Udell JA, Steg PG, Scirica BM et al. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry Investigators. Metabolic syndrome, diabetes mellitus, or both and cardiovascular risk in outpatients with or at risk for atherothrombosis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21(12): 1531–1540.
30. Gioxari A, Amerikanou C, Valsamidou E, et al. Chios mastiha essential oil exhibits antihypertensive, hypolipidemic and anti-obesity effects in metabolically unhealthy adults - a randomized controlled trial *Pharmacol Res.* 2023 Aug;194:106821. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106821. Epub 2023 Jun 15.
31. Robert A Byrne, Xavier Rossello, J J Coughlan, Emanuele Barbato, Colin Berry, Alaide Chieffo, Marc J Claeys, Gheorghe-Andrei Dan, Marc R Dweck, Mary Galbraith, Martine Gilard, Lynne Hinterbuchner, Ewa A Jankowska, Peter Jüni, Takeshi Kimura, Vijay Kunadian, Margret Leosdottir, Roberto Lorusso, Roberto F E Pedretti, Angelos G Rigopoulos, Maria Rubini Gimenez, Holger Thiele, Pascal Vranckx, Sven Wassmann, Nanette Kass Wenger, Borja Ibanez 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720–3826, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
32. Ramon Luengo-Fernandez, Marjan Walli-Attaei, Alastair Gray, Aleksandra Torbica, Aldo P Maggioni, Radu Huculeci, Firoozeh Bairami, Victor Aboyans , Adam D Timmis, Panos Vardas , Jose Leal Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J.* 2023 Aug 26: ehad583. doi: 10.1093/eurheartj/ehad583.
33. Peter Siostrzonek, Helmut Brath, Robert Zweiker, Heinz Drexel, Robert Hoelzl, Margit Hemetsberger, Kausik K Ray Lipid lowering therapy in primary

- and secondary prevention in Austria: are LDL-C goals achieved?: Results from the DA VINCI study *Wien Klin Wochenschr.* 2022 Apr;134(7-8):294-301. doi: 10.1007/s00508-021-01978-w
34. Michael Y Henein, Sergio Vancheri, Giovanni Longo, Federico Vancheri The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 26;23(21):12906. doi: 10.3390/ijms232112906.
 35. Mahboob Ali, Sameh Girgis, Atif Hassan, Steven Rudick, Richard C Becker Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Coron Artery Dis.* 2018 Aug;29(5):429-437. doi: 10.1097/MCA.0000000000000625.
 36. Robert S Rosenson, Robert A Hegele, Sergio Fazio, Christopher P Cannon The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul 17;72(3):314-329. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.054.
 37. Toshiyuki Nishikido, Kausik K Ray Inclisiran for the treatment of dyslipidemia *Expert Opin Investig Drugs.* 2018 Mar;27(3):287-294. doi: 10.1080/13543784.2018.1442435
 38. Andrikopoulos NK, Kaliora AC, Assimopoulou AN et al. Biological activity of some naturally occurring resins, gums and pigments against in vitro LDL oxidation. *Phytother Res* 2003; 17(5): 501–507.
 39. Loizou S, Paraschos S, Mitakou S et al. Chios mastic gum extract and isolated phytosterol tirucallol exhibit anti-inflammatory activity in human aortic endothelial cells. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009; 34(5): 553–561.
 40. Daphne Phillips Daifas, James P Smith, Burke Blanchfield, Greg Sanders, John W Austin, John Koukoutisis Effects of mastic resin and its essential oil on the growth of proteolytic *Clostridium botulinum*. *Int J Food Microbiol.* 2004 Aug 1;94(3):313-22. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.01.017.
 41. Iliana Serifi, Eleni Tzima, Haido Bardouki, Evangeliki Lampri, Thomais Papamarcaki Effects of the Essential Oil from *Pistacia lentiscus* Var. chia on the Lateral Line System and the Gene Expression Profile of Zebrafish (*Danio rerio*). *Molecules.* 2019 Oct 30;24(21):3919. doi: 10.3390/molecules24213919.
 42. Charalampia Amerikanou, Stavroula Kanoni, Andriana C Kaliora, et al. Effect of Mastiha supplementation on NAFLD: The MAST4HEALTH Randomised,

- Controlled Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2021 May;65(10): e2001178. doi: 10.1002/mnfr.202001178
43. Jing Yang, Chao Zhong, Jun Yu Natural monoterpenes as potential therapeutic agents against atherosclerosis *Int. J. Mol. Sci.*, 24 (2023), p. 2429, 10.3390/ijms24032429
44. Michael G. Silverman, Brian A. Ference, Kyungah Im, et al; Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1289-97. doi: 10.1001/jama.2016.13985.
45. Robert P Giugliano, Christopher P Cannon, Michael A Blazing, José C Nicolau, Ramón Corbalán, Jindřich Špinar, Jeong-Gun Park, Jennifer A White, Erin A Bohula, Eugene Braunwald ; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators; Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial); *Circulation*. 2018 Apr 10;137(15):1571-1582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950. Epub 2017 Dec 20.
46. abatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
47. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
48. Christie M Ballantyne, Maciej Banach, Harold E Bays, Alberico L Catapano, Ulrich Laufs, Erik S G Stroes, Paula Robinson, Lei Lei, Kausik K Ray; Long-Term Safety and Efficacy of Bempedoic Acid in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and/or Heterozygous Familial Hypercholesterolemia

- (from the CLEAR Harmony Open-Label Extension Study); *Am J Cardiol.* 2022 Jul 1;174:1-11. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.03.020. Epub 2022 Apr 26.
49. Kausik K Ray, Roel P T Troquay, Frank L J Visseren, Lawrence A Leiter, R Scott Wright, Sheikh Vikarunnessa, Zsolt Talloczy, Xiao Zang, Pierre Maheux, Anastasia Lesogor, Ulf Landmesser; Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial; *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 Feb;11(2):109-119. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9. Epub 2023 Jan 5.
50. M. Bunse, R. Daniels, C. Gründemann, J. Heilmann, D.R. Kammerer, M. Keusgen, U. Lindequist, M.F. Melzig, G.E. Morlock, H. Schulz, et al. Stintzing, M. Wink. Essential oils as multicomponent mixtures and their potential for human health and well-being *Front. Pharmacol.*, 13 (2022), Article 956541, 10.3389/fphar.2022.956541.
51. T. Jafari, L. Mahmoodnia, P. Tahmasebi, M.R. Memarzadeh, M. Sedehi, M. Beigi, A.A. Fallah; Effect of cumin (*Cuminum cyminum*) essential oil supplementation on metabolic profile and serum leptin in pre-diabetic subjects: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial *J. Funct. Foods*, 47 (2018), pp. 416-422, 10.1016/j.jff.2018.06.009
52. T. Bahr, G. Butler, C. Rock, K. Welburn, K. Allred, D. Rodriguez; Cholesterol-lowering activity of natural mono- and sesquiterpenoid compounds in essential oils: a review and investigation of mechanisms using in silico protein-ligand docking *Phytother. Res*, 35 (2021), pp. 4215-4424, 10.1002/ptr.7083