

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200758





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. Α. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

69

**Χημική Ανάλυση Φυτικού Προϊόντος
και Μελέτη της Επίδρασής του
στην Τροποποίηση των Λιπιδίων
του Αίματος Πειραματόζων**

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ Α.ΣΚΑΦΙΔΑ
Χημικός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003



61 ΔΑ
610
ΣΕΑ
31
2003

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΕΡΕΥΝΑΣ
ΜΕΤΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΕΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙΝΟΤΟΜΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΕΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΚΑΙΝΟΤΟΜΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

Χημική Ανάλυση Οργανικού Προϊόντος
και Μέλλου της Επεξεργασίας του
στην Τροποποίηση των Λιπιδίων
και Αποδοξ Περιορισμών

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΑΣΚΑΘΙΑ
Χημικός

ΕΙΔΙΚΤΟΠΟΙΗΜΕΝΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003





38 2904

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ-ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. Α. ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

**Χημική Ανάλυση Φυτικού Προϊόντος
και Μελέτη της Επίδρασής του
στην Τροποποίηση των Λιπιδίων
του Αίματος Πειραματόζων**

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ Α.ΣΚΑΦΙΔΑ
Χημικός

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2003



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα, Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).



Ημερομηνία Αιτήσεως: 20.05.1998

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 06.10.1998

Μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Κ. Ευαγγέλου Άγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας, επιβλέπων

Κ. Μάλαμας Μιχαήλ, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας, μέλος

Κ. Βεζυράκη Πατρώνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας, μέλος

Ημερομηνία Ορισμού του Θέματος: 03.11.1998

Ημερομηνία Καταθέσεως της Διδακτορικής Διατριβής: 27.10.2003

Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων:

Κ. Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:

Κ. Ευαγγέλου Άγγελος, Καθηγητής Φυσιολογίας, επιβλέπων

Κ. Χατζηλιάδης Νικόλαος, Καθηγητής Χημικού Τμήματος, μέλος

Κ. Πομώνης Φίλιππος, Καθηγητής Χημικού Τμήματος, μέλος

Κ. Μάλαμας Μιχαήλ, Αναπληρωτής Καθηγητής, μέλος

Κ. Βεζυράκη Πατρώνα, Επίκουρη Καθηγήτρια, μέλος

Κ. Κιόρτσος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής, μέλος

Κ. Καρκαμπούνας Σπυρίδων, Λέκτορας Φυσιολογίας, μέλος

Η διατριβή έγινε αποδεκτή με το βαθμό: «ΑΡΙΣΤΑ»

Η Γραμματέας της Σχολής

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΑΓΓΑΛΑ



Στην αδελφή μου Φωτεινή
Στο γιο μου Στέφανο



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στο σύγχρονο κόσμο, επικρατεί το εξής παράδοξο σχετικά με τη διατροφή του ανθρώπου: σε ορισμένα μέρη του πλανήτη άνθρωποι νοσούν και πεθαίνουν διότι η τροφή τους δεν είναι επαρκής σε ποσότητα και απαραίτητα θρεπτικά συστατικά, ενώ σε άλλα μέρη του πλανήτη άνθρωποι νοσούν και πεθαίνουν εξαιτίας της αφθονίας που οδηγεί στη λήψη υπερβολικών ποσοτήτων τροφής και θρεπτικών συστατικών, τα οποία καταλήγουν να είναι άχρηστα ή και επιβλαβή για τον οργανισμό.

Η αναγκαιότητα για την παρούσα μελέτη προέκυψε από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ζωής του σύγχρονου ανθρώπου των αναπτυγμένων χωρών (γρήγοροι ρυθμοί ζωής, στρες, υποκινητικότητα, κακή διατροφή, κάπνισμα, κατανάλωση οινοπνεύματος), τα οποία οδηγούν στην εμφάνιση καρδιοπαθειών σε ένα πολύ σημαντικό ποσοστό συνανθρώπων μας. Ακολουθώντας τις σύγχρονες τάσεις για τον εμπλουτισμό της διατροφής με φυσικά προϊόντα, που έχουν ιδιαίτερα ευεργετική δράση στον ανθρώπινο οργανισμό, καθώς και την αποφυγή της πολυφαρμακίας, η παρούσα μελέτη αποτελεί το εναρκτήριο ερέθισμα για την εισαγωγή ενός συγκεκριμένου φυτικού εκχυλίσματος στη διατροφή των ανθρώπων που παρουσιάζουν υπερλιπιδαιμία. Η υπερλιπιδαιμία αποτελεί τον πρώτο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιοπαθειών, αλλά και συσχετίζεται με άλλες πολύ σοβαρές νόσους.

Στο γενικό μέρος της παρούσας μελέτης παρατίθενται βασικές έννοιες (π.χ. λιπίδια) και μηχανισμοί (π.χ. απορρόφηση και μεταφορά των λιπιδίων στον οργανισμό), γίνεται αναφορά σε νόσους που σχετίζονται άμεσα με τις διαταραχές στο λιπιδαιμικό προφίλ του ατόμου (π.χ. ισχαιμική καρδιοπάθεια) και παρουσιάζονται, με συντομία, οι μέχρι σήμερα γνωστοί τρόποι αντιμετώπισης της υπερλιπιδαιμίας (π.χ. δίαιτα, διατροφικά συμπληρώματα, φάρμακα, άσκηση).

Στο ειδικό μέρος παρουσιάζονται αναλυτικά πέντε μελέτες, οι οποίες έχουν ως σκοπό την ανάλυση του αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού της ποικιλίας *Cupressus Sempervirens* για την ταυτοποίηση των συστατικών ουσιών του, τη διερεύνηση της αντιλιπιδαιμικής δράσης του συγκεκριμένου εκχυλίσματος σε επίμυες *Wistar*, καθώς και τη διερεύνηση της αντιαιμοπεταλιακής δράσης του σε ανθρώπινα αιμοπετάλια.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω ορισμένους ανθρώπους, οι οποίοι συνέβαλαν στην επιτυχή ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής και συγκεκριμένα:



Τον Καθηγητή Φυσιολογίας κ. Ευαγγέλου Άγγελο, επιβλέποντα καθηγητή μου, για την επιστημονική καθοδήγηση και αμέριστη συμπαράσταση που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου, διαδραματίζοντας καθοριστικό ρόλο στην ολοκλήρωση του παρόντος έργου.

Τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής μου, Αναπληρωτή Καθηγητή Φαρμακολογίας κ. Μάλαμα Μιχάλη και Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Βεζυράκη Πάτρα, για την άψογη συνεργασία και την ενθάρρυνση που μου παρείχαν, καθώς και για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους.

Τα μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής μου, Καθηγητές Χημικού Τμήματος, κ. Χατζηλιάδη Νικόλαο και κ. Πομώνη Φίλιππο, για τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις τους.

Το Λέκτορα κ. Καρκαμπούνα Σπύρο, μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής μου, για την πολύτιμη συμβολή του στη συλλογή των δεδομένων από τις μετρήσεις στα πειραματόζωα. Επίσης, τον Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας, κ. Κιόρτση Δημήτρη, μέλος της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής μου, για τη βοήθεια που μου παρείχε.

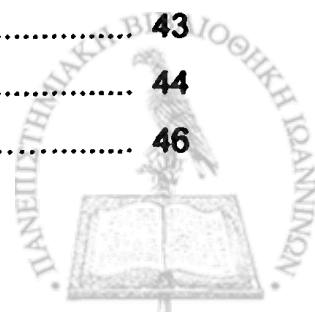
Τον Αναπληρωτή Καθηγητή, κ. Δεμέτσο Κωνσταντίνο, για την πολύτιμη συμβολή του στη συλλογή των δεδομένων της χημικής ανάλυσης.

Το γεωπόνο και υποψήφιο διδάκτορα Φυσιολογίας, κ. Ζελοβίτη Γιάννη, για την ουσιαστική συμβολή του στη διαδικασία παρασκευής του εκχυλίσματος.

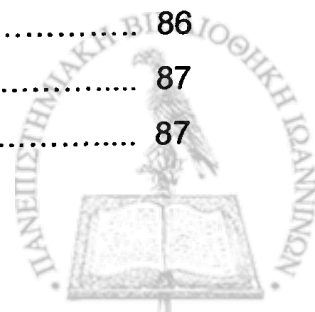


ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

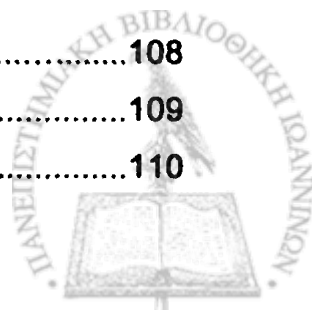
	ΣΕΛ.
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	19
1. Λιπίδια	19
1.1. Λειτουργίες των λιπιδίων	19
1.2. Αφομοίωση των λιπιδίων της διατροφής απο τον ανθρώπινο οργανισμό	22
1.2.1. Πέψη των λιπιδίων	22
1.2.2. Απορρόφηση των λιπιδίων	24
1.2.3. Μεταφορά των λιπιδίων στο αίμα	25
2. Λιποπρωτεΐνες	27
2.1. Είδη λιποπρωτεϊνών	27
2.1.1. Χυλομικρά	27
2.1.2. Λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL)	28
2.1.3. Λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL)	28
2.1.4. Λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL)	30
2.2. Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών	30
2.3. Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης	35
2.4. Βιοσύνθεση της χοληστερόλης	36
3. Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και νόσοι με τις οποίες σχετίζονται οι διαταραχές αυτές	38
3.1. Διαταραχές στη μεταφορά των λιπιδίων	39
3.1.1. Πρωτογενείς υπερλιποπρωτεϊναιμίες	39
3.1.2. Δευτερογενείς υπερλιποπρωτεϊναιμίες	43
3.1.3. Υπολιποπρωτεϊναιμίες	43
3.2. Νόσοι με τις οποίες σχετίζονται οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων	43
3.2.1. Παχυσαρκία	43
3.2.2. Σακχαρώδης διαβήτης	44
3.2.3. Μεταβολικό σύνδρομο	46



3.2.4.	Αλλοιώσεις των αιμοφόρων αγγείων	47
3.2.4.1.	Περιγραφή του μηχανισμού της ισχαιμικής καρδιοπάθειας	47
3.2.4.2.	Πιθανή αιτιολογία πρόκλησης καρδιοπαθειών	50
3.3.	Επιδημιολογικά στοιχεία	50
4.	Αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας	53
4.1.	Αλλαγές στον τρόπο διαβίωσης	53
4.1.1.	Διατροφή	56
4.1.1.1.	Αλλαγές στο καθημερινό διαιτολόγιο	56
4.1.1.1.1.	Δίαιτες I και II της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (AHA I & II)	58
4.1.1.1.2.	Μεσογειακή δίαιτα	60
4.1.1.1.3.	Δίαιτα Ornish	61
4.1.1.1.4.	Αντικατάσταση των κορεσμένων με ακόρεστα λιπαρά οξέα, ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα	62
4.1.1.1.5.	Αποφυγή των trans λιπαρών οξέων	64
4.1.1.2.	Συμπληρώματα διατροφής	65
4.1.1.2.1.	Σόγια	65
4.1.1.2.2.	Σκόρδο	65
4.1.1.2.3.	Ίνες	66
4.1.1.2.4.	Αντιοξειδωτικά	67
4.1.1.2.4.1.	Πολυφαινόλες	67
4.1.1.2.4.2.	Βιταμίνες	69
4.1.1.2.5.	Μαγιά	71
4.1.1.3.	Βότανα	71
4.1.2.	Άσκηση	74
4.1.3.	Μείωση καπνίσματος, κατανάλωσης οινόπνευματος και του στρες	79
4.2.	Φαρμακευτική αγωγή	80
4.2.1.	Στατίνες	85
4.2.1.1.	Ενδείξεις	85
4.2.1.2.	Μηχανισμός δράσης	86
4.2.1.3.	Χορήγηση	87
4.2.1.4.	Αντενδείξεις	87



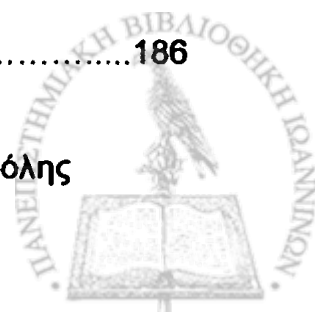
4.2.1.5.	Παρενέργειες	87
4.2.1.6.	Προφυλάξεις	88
4.2.2.	Φιβράτες	88
4.2.2.1.	Ενδείξεις	88
4.2.2.2.	Μηχανισμός δράσης	89
4.2.2.3.	Χορήγηση	89
4.2.2.4.	Αντενδείξεις	90
4.2.2.5.	Παρενέργειες	90
4.2.2.6.	Προφυλάξεις	91
4.2.3.	Ρητίνες ανταλλαγής ανιόντων	91
4.2.3.1.	Ενδείξεις	91
4.2.3.2.	Μηχανισμός δράσης	92
4.2.3.3.	Χορήγηση	93
4.2.3.4.	Αντενδείξεις	93
4.2.3.5.	Παρενέργειες	93
4.2.3.6.	Προφυλάξεις	93
4.2.4.	Νικοτινικό οξύ και τα παράγωγά του	94
4.2.4.1.	Ενδείξεις	94
4.2.4.2.	Μηχανισμός δράσης	95
4.2.4.3.	Χορήγηση	95
4.2.4.4.	Αντενδείξεις	95
4.2.4.5.	Παρενέργειες	95
4.2.4.6.	Προφυλάξεις	96
4.2.5.	Χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων	96
4.3.	Άλλες ιατρικές μέθοδοι παρέμβασης	98
4.4.	Φυτοστερόλες	99
4.4.1.	Δομή και λειτουργία	100
4.4.2.	Απορρόφηση και μεταβολισμός	102
4.4.3.	Μηχανισμός δράσης	103
4.4.4.	Υπολιπιδαιμική δράση	104
4.4.5.	Σύγκριση της αποτελεσματικότητας φυτοστερολών και φυτοστανολών	108
4.4.6.	Συνδυασμός χορήγησης φυτοστερολών και φαρμάκων	109
4.4.7.	Παρενέργειες από τη χρήση των φυτοστερολών	110



5. Κυπαρίσσι <i>Cupressus Sempervirens</i>	112
5.1. Ιστορία	113
5.2. Περιγραφή	114
5.3. Γνωστή χρήση	118
5.4. Γνωστές περιεχόμενες ουσίες	120
5.5. Προφυλάξεις	120
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	123
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	125
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	127
1. Εκχύλισμα	127
1.1. Συλλογή των καρπών	127
1.2. Παρασκευή του εκχυλίσματος	127
1.3. Εκχύλιση των καρπών κυπαρισσιού σε άλλους διαλύτες	128
2. Πειραματόζωα	129
2.1. Περιγραφή των επίμυων <i>Wistar</i>	129
2.2. Τυποποίηση των πειραματόζωων	130
3. Πειραματικά πρωτόκολλα	133
3.1. Χημική ανάλυση του εκχυλίσματος, ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός συστατικών ουσιών του	133
3.2. Χορήγηση και μέτρηση της δράσης του εκχυλίσματος σε 63 νορμοχοληστερολαιμικούς επίμυες <i>WISTAR</i>	134
3.2.1. Μελέτη βιωσιμότητας των νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων	135
3.3. Χορήγηση και μέτρηση της δράσης του εκχυλίσματος σε 24 υπερχοληστερολαιμικούς επίμυες <i>WISTAR</i>	135



3.4. Πιλοτική χορήγηση και μέτρηση της δράσης της κεδρόλης σε 29 υπερχοληστερολαιμικούς επίμυες WISTAR	137
3.5. Ex vivo μελέτη αντι-αιμοπεταλικής δράσης του εκχυλίσματος και της κεδρόλης επί αιμοπεταλίων υγιών ανθρώπων	137
4. Καταγραφείσες παράμετροι	139
4.1. Βιοχημικές παράμετροι	139
4.2. Αιματολογικές παράμετροι	141
4.3. Παθολογοανατομική εξέταση	142
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	143
1. Μελέτη 1η: Χημική ανάλυση του εκχυλίσματος. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός συστατικών ουσιών	143
2. Μελέτη 2η: Χορήγηση αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού σε νορμοχοληστερολαιμικούς επίμυες WISTAR	147
2.1. Βιοχημικά δεδομένα	147
2.2. Αιματολογικά δεδομένα	157
2.3. Παθολογοανατομική /ιστολογική εξέταση	163
2.4. Εκτίμηση των αποτελεσμάτων	164
2.4.1. Βιοχημικά δεδομένα	164
2.4.2. Αιματολογικά δεδομένα	166
2.4.3. Παθολογοανατομική /ιστολογική εξέταση	167
2.5. Μελέτη βιωσιμότητας	168
2.5.1. Αποτελέσματα	168
2.5.2. Εκτίμηση των αποτελεσμάτων	168
3. Μελέτη 3η: Χορήγηση αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού σε υπερχοληστερολαιμικούς επίμυες WISTAR.....	169
3.1. Βιοχημικά δεδομένα	169
3.2. Αιματολογικά δεδομένα	177
3.3. Εκτίμηση των αποτελεσμάτων	183
3.3.1. Βιοχημικά δεδομένα	183
3.3.2. Αιματολογικά δεδομένα	185
4. Μελέτη 4η: Μέτρηση δράσης της κεδρόλης σε νορμοχοληστερολαιμικούς επίμυες WISTAR	186
5. Μελέτη 5η: Ex vivo μελέτη αντι-αιμοπεταλιακής δράσης του αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού και της κεδρόλης	



σε αιμοπετάλια υγιών ανθρώπων	188
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	191
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	199
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	203
SUMMARY	205
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	207



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

1. Λιπίδια

1.1. Λειτουργίες των λιπιδίων

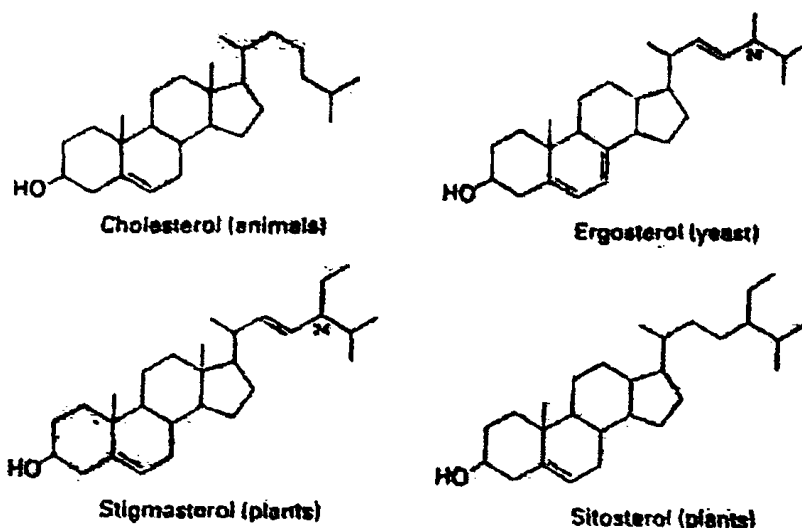
Με τον όρο «λιπίδια» αναφερόμαστε στα κυρίως λίπη αλλά και σε μια ευρύτερη, χημικά ετερογενή, ομάδα ουσιών, οι οποίες έχουν κοινό χαρακτηριστικό το ότι είναι αδιάλυτες στο νερό, αλλά διαλύονται σε μη-πολικούς διαλύτες, όπως το βενζόλιο, ο αιθέρας, το χλωροφόρμιο, υδρογονάνθρακες ή αλκοόλες (1,2).

Τα λίπη, από χημική άποψη, ανήκουν στην κατηγορία των εστέρων. Τα οργανικά οξέα που περιέχονται στα ουδέτερα λίπη ονομάζονται λιπαρά οξέα. Τα λιπαρά οξέα περιέχουν μια τριτοταγή αλκοόλη με τρεις υδροξυλομάδες, τη γλυκερίνη. Η γλυκερίνη σχηματίζει μονοακυλογλυκερόλες, διακυλογλυκερόλες, τριακυλογλυκερόλες, με τη σύνδεση ενός ή περισσότερων λιπαρών οξέων. Τα λίπη αποτελούνται συνήθως από συνδυασμό τριακυλογλυκερολών (1). Τα λιπαρά οξέα περιέχουν πάντα άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα, καθώς συντίθενται από διανθρακικές ομάδες οξικού οξέος. Τα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε κεκορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα (1).

Τα λιπίδια συμμετέχουν σε πολλές και σημαντικές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού, όπου ο ρόλος τους μπορεί να χαρακτηριστεί ως (α) δομικός, (β) αποθηκευτικός και (γ) μεταβολικός, αν και συγκεκριμένα λιπίδια μπορεί να έχουν παραπάνω από ένα ρόλους είτε σε διαφορετικές διαδικασίες ή στην ίδια διαδικασία (2).

Ως προς το δομικό τους ρόλο, τα λιπίδια έχουν σημαντική συμμετοχή στις βιολογικές δομές. Όλα τα ζώοντα κύτταρα περιβάλλονται από μια μεμβράνη, που δημιουργεί ένα φράγμα μεταξύ του κυττάρου και του περιβάλλοντός του. Τα λιπίδια συγκροτούν ένα αναπόσπαστο τμήμα των βιολογικών μεμβρανών (1,2), προσδιορίζοντας και τις ιδιότητες των μεμβρανών αυτών (1). Τα λιπίδια δημιουργούν, επίσης, μία δομή εντός του κυττάρου, στην οποία λαμβάνουν χώρα πολλές μεταβολικές αντιδράσεις. Στα θηλαστικά, τα λιπίδια που λαμβάνουν μέρος στις δομές των μεμβρανών είναι κυρίως τα γλυκεροφωσfolιπίδια και η μη-εστεροποιημένη (ελεύθερη) χοληστερόλη. Αντίθετα, στα φυτά υπερισχύουν τα γλυκοζυλογλυκερίδια, ειδικά στους χλωροπλάστες, και η β-σιτοστερόλη, η οποία είναι η στερόλη που υπάρχει σε αφθονία στα φυτά αντί της χοληστερόλης, που υπάρχει σε αφθονία στα θηλαστικά (Σχήμα 1).

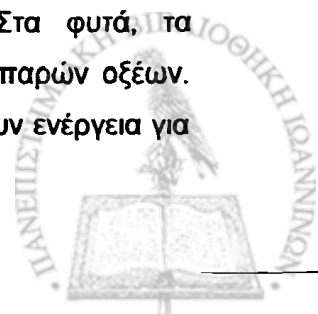




Σχήμα 1: Δομή των κυριότερων στερολών των δομικών μεμβρανών ζώων και φυτών. Από: Gurr M.I., Harwood J.L.: Functions of lipids, Dietary lipids: implications for health and disease, in Lipid Biochemistry, An Introduction. 4th edn, pp. 263, 1991.

Οι φυσικές ιδιότητες κάθε μεμβράνης επηρεάζονται έντονα από την σύσταση των λιπιδίων που περιέχει η μεμβράνη. Όταν συμβαίνουν αλλαγές στο περιβάλλον των μεμβρανών (θερμοκρασία, διαίτα κ.λ.π.), οι φυσικές τους ιδιότητες ρυθμίζονται με εκλεπτυσμένες αλλαγές στις αναλογίες των φωσφογλυκεριδίων, στερολών και λιπαρών οξέων. Παρόμοιες αλλαγές στις φυσικές ιδιότητες μπορεί να ρυθμίζουν τις δράσεις των πρωτεϊνών των μεμβρανών, όπως είναι τα ένζυμα, οι μεταφορείς μικρών μορίων διαμέσου της μεμβράνης ή οι υποδοχείς ουσιών όπως ορμόνες, αντιγόνα ή θρεπτικές ουσίες (2).

Όσον αφορά στον αποθηκευτικό ρόλο των λιπιδίων, οι τριακυλογλυκερόλες, λόγω της συμπυκνωμένης ενέργειάς τους, είναι η πιο σημαντική μορφή με την οποία αποθηκεύεται για μεγάλο διάστημα η ενέργεια στον οργανισμό. Τα λιπαρά οξέα, στην μορφή των απλών γλυκεριδίων, αποτελούν σημαντική πηγή καυσίμου για τα θηλασικά και για πολλά φυτά. Ενώ τα δομικά λιπίδια έχουν σχετικά συγκεκριμένη σύσταση λιπαρών οξέων με υψηλή αναλογία ακόρεστων οξέων, η σύσταση των λιπαρών οξέων των αποθηκευτικών λιπιδίων ποικίλει περισσότερο, αντικατοπτρίζοντας σε μεγάλο βαθμό τη σύσταση των τροφών σε ζώα με απλό στομάχι, όπως είναι ο άνθρωπος. Γενικά, στα αποθηκευτικά λιπίδια των θηλαστικών υπερισχύουν τα κορεσμένα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Στα φυτά, τα αποθηκευτικά λιπίδια στα έλαια των σπόρων περιέχουν ποικιλία λιπαρών οξέων. Στον άνθρωπο, η μεγαλύτερη αποθήκη λιπαρών οξέων που παρέχουν ενέργεια για



την κάλυψη των μακροχρόνιων αναγκών του είναι ο λιπώδης ιστός. Άλλοι ιστοί, όπως το ήπαρ των θηλαστικών, μπορούν να περιέχουν λίπος με τη μορφή μικρών σφαιριδίων αλλά μόνο για μικρό χρονικό διάστημα. Η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο ήπαρ των θηλαστικών χαρακτηρίζεται ως παθολογική κατάσταση (2).

Το αποθηκευτικό λίπος των ζώων είτε προέρχεται κατευθείαν από το λίπος των τροφών ή συντίθεται στο λιπώδη ιστό, στους μαστικούς αδένες ή στο ήπαρ από απλά σάκχαρα. Η τροφή του ανθρώπου προέρχεται από ζώντες οργανισμούς. Ως εκ τούτου, τα λιπίδια που λαμβάνουμε με την τροφή προέρχονται από τα δομικά και αποθηκευτικά λιπίδια φυτών και ζώων. Τα λιπίδια αυτά πέπτονται στον πεπτικό σωλήνα από υδρολυτικά ένζυμα. Τα προϊόντα της πέψης παραλαμβάνονται από κύτταρα του πεπτικού σωλήνα και επανασυντίθενται σε πολυσύνθετα λιπίδια. Τα λιπίδια, τα οποία έχουν απορροφηθεί από τον πεπτικό σωλήνα και επανασυντεθεί, μεταφέρονται σε σημεία του οργανισμού, όπου είτε θα αποθηκευθούν ή θα μεταβολισθούν, ανάλογα με τις τρέχουσες ενεργειακές ανάγκες. Η μεταφορά των λιπιδίων πραγματοποιείται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Το αίμα είναι ουσιαστικά ένα υδατικό μέσο εντός του οποίου τα μικρά μόρια διαλύονται ενώ τα μακρομόρια και τα κύτταρα διαχέονται δημιουργώντας εναιώρημα. Οι λιπαρές ουσίες είναι αδιάλυτες στο νερό και, προκειμένου για τη μεταφορά τους μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, πρέπει να συνδεθούν με πρωτεΐνες και να δημιουργήσουν σωματίδια τα οποία ονομάζονται λιποπρωτεΐνες. Τα λιπίδια, τα οποία μεταφέρονται ως λιποπρωτεΐνες, παραλαμβάνονται από τους ιστούς όπου δύνανται να αποθηκευτούν ως ενεργειακά αποθέματα στον λιπώδη ιστό, να ενσωματωθούν στα δομικά λιπίδια των μεμβρανών ή να οξειδωθούν για να παράγουν ενέργεια, ανάλογα με την τρέχουσα διατροφική και φυσιολογική κατάσταση του οργανισμού. Σημαντικό μέρος των λιπιδίων στον οργανισμό δύναται να συντεθεί από τους ιστούς του σώματος. Όμως, ορισμένα λιπαρά οξέα καθώς και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες δεν συντίθενται από τους ιστούς του σώματος, οπότε ο οργανισμός πρέπει να τα προμηθευτεί με την τροφή. Ελλείψεις στην διατροφή ή γενετικά καθορισμένα σφάλματα στο μεταβολισμό δημιουργούν καταστάσεις νοσηρότητας, στις οποίες τα λιπίδια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο, είτε στην αιτιολογία ή στη θεραπεία τους (2).

Τα λιπίδια δεν συνεισφέρουν μόνο στην δομή των κυττάρων και στην αποθήκευση ενέργειας, αλλά συμμετέχουν, επίσης, στη μεταφορά των χημικών μηνυμάτων μέσα στον οργανισμό, και εμπλέκονται στον έλεγχο του μεταβολισμού. Πολλά είδη λιπιδίων συμμετέχουν σε διαφορετικές λειτουργίες του μεταβολισμού και του ελέγχου του: πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και οι μεταβολίτες τους, λιποδιαλυτές βιταμίνες (ρετινόλη-βιταμίνη Α και τοκοφερόλη-βιταμίνη Ε), στερόλες (όπως η



χοληστερόλη) που ρυθμίζουν την λειτουργία των μεμβρανών και δρουν σαν πρόδρομοι μορίων με ποικίλες μεταβολικές δράσεις όπως η χολεκαλσιφερόλη (βιταμίνη D), τα χολικά οξέα (τα οποία εμπλέκονται στην απορρόφηση των λιπιδίων) και οι στεροΐδεις ορμόνες (2).

1.2. Αφομοίωση των λιπιδίων της διατροφής από τον ανθρώπινο οργανισμό

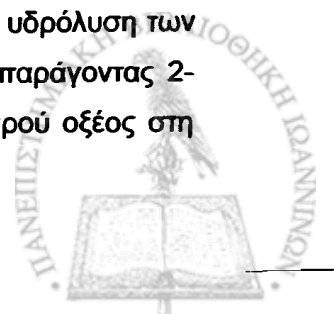
1.2.1. Πέψη των λιπιδίων

Ο σημαντικός ρόλος των λιπών της διατροφής αναφέρεται στη μεγάλη θερμιδική τους αξία αλλά και στο ρόλο τους ως εφεδρικές ουσίες, οι οποίες αποθηκεύονται ή αποικοδομούνται ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού (1).

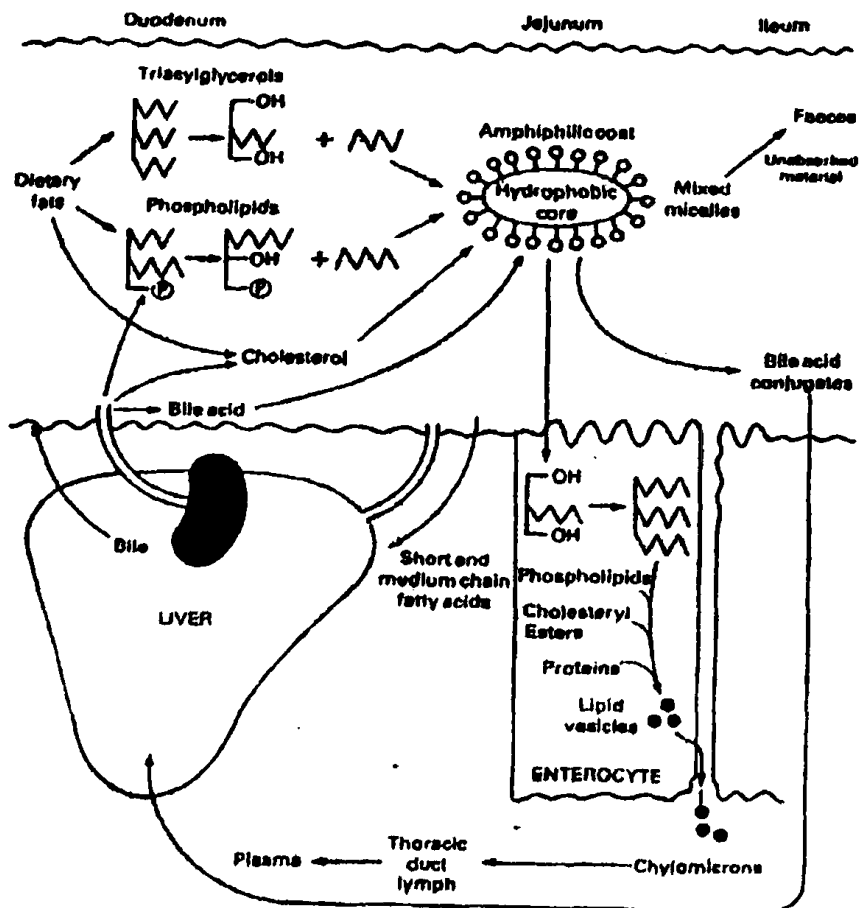
Τα λιπαρά που λαμβάνουμε με την τροφή πρέπει αρχικά να διασπασθούν στα συστατικά τους στοιχεία (από διάφορα ένζυμα της πέψης), έτσι ώστε να απορροφηθούν και να χρησιμοποιηθούν από τον οργανισμό. Το μεγαλύτερο ποσοστό των λιπαρών που λαμβάνουμε με την διατροφή μας είναι τριακυλογλυκερόλες, οι οποίες πρέπει να υδρολυθούν στα συστατικά τους λιπαρά οξέα, πριν να αφομοιωθούν από τον οργανισμό. Η υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών σχεδόν ολοκληρώνεται στο λεπτό έντερο από μια λιπάση η οποία εκκρίνεται από το πάγκρεας (2).

Η τροφή στο στομάχι (πριν ακόμα εισέλθει στο έντερο) μετατρέπεται σε γαλάκτωμα (σταγόνες ελαίου μέσα σε νερό), το οποίο σταθεροποιείται από φωσφολιπίδια. Στην τροφή, τα λιπίδια βρίσκονται συνήθως συνδεδεμένα με πρωτεΐνες με την μορφή λιποπρωτεϊνικών συμπλόκων (στο στομάχι πραγματοποιείται, επίσης, διάσπαση των πρωτεϊνών των λιποπρωτεϊνικών συμπλόκων, έτσι ώστε να απελευθερωθούν τα λιπίδια από τα σωματίδια της τροφής) (2).

Το γαλάκτωμα των λιπιδίων από το στομάχι εισέρχεται στο έντερο, όπου και αναμιγνύεται με τα υγρά της χολής και του παγκρέατος. Η χολή παρέχει χολικά άλατα, τα οποία σχηματίζονται από τη χοληστερόλη στο ήπαρ, καθώς και φωσφολιπίδια. Το μεγαλύτερο ποσοστό των φωσφολιπιδίων του εντέρου προέρχεται από τη χολή, ενώ ένα μικρό ποσοστό φωσφολιπιδίων προέρχεται από την τροφή. Όσο αυξάνεται το ποσοστό του λίπους στη διατροφή, αυξάνονται και οι εκκρίσεις της χολής. Τα παγκρεατικά υγρά παρέχουν ένζυμα που καταλύουν την υδρόλυση των λιπαρών οξέων από τις τριακυλογλυκερόλες, τα φωσφολιπίδια και τους εστέρες της χοληστερόλης. Η παγκρεατική λιπάση καταλύει την υδρόλυση των λιπαρών οξέων από τις θέσεις 1 και 3 των τριακυλογλυκερολών, παράγοντας 2-μονογλυκερόλες. Η φωσφολιπάση καταλύει την υδρόλυση του λιπαρού οξέος στη

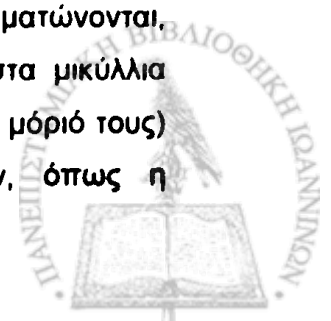


θέση 2 των φωσφολιπιδίων, των οποίων το μεγαλύτερο ποσοστό είναι φωσφατιδυλοχολίνη. Τα κυριότερα προϊόντα της πέψης, τα οποία συσσωρεύονται στο περιεχόμενο του εντέρου, είναι τα λυσοφωσφολιπίδια. Κάθε εστέρα χοληστερόλης, που εισέρχεται στο λεπτό έντερο, υδρολύεται από μια παγκρεατική υδρολάση του εστέρα της χοληστερόλης (2)(Σχήμα 2).



Σχήμα 2: Η πέψη και απορρόφηση των λιπιδίων. Από: Gut M.I., Harwood J.L.: Functions of lipids, Dietary lipids: implications for health and disease, in Lipid Biochemistry, An Introduction. 4th ed., pp. 192, 1991.

Με την πρόοδο της πέψης, τα μεγάλα σωματίδια του γαλακτώματος μειώνονται σε μέγεθος, καθώς τα προϊόντα της πέψης δημιουργούν μοριακά συσσωματώματα τα οποία ονομάζονται μικτά μικύλλια (mixed micelles). Τα κυριότερα συστατικά των μικυλλίων είναι μονοακυλογλυκερόλες, λυσοφωσφολιπίδια και λιπαρά οξέα που αποσπώνται από την επιφάνεια των σωματιδίων λίπους του γαλακτώματος για να ενσωματωθούν στα μικύλλια. Στα μικύλλια ενσωματώνονται, επίσης, χολικά άλατα. Η παρουσία παρόμοιων αμφίφιλων ουσιών στα μικύλλια (δηλαδή ουσιών που έχουν ένα υδρόφιλο και ένα υδρόφοβο τμήμα στο μόριό τους) βοηθά στην ενσωμάτωση πολύ αδιάλυτων μη πολικών μορίων, όπως η



χοληστερόλη και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες, και διευκολύνει την απορρόφησή τους (2).

1.2.2. Απορρόφηση των λιπιδίων

Η πρώτη φάση της απορρόφησης των λιπιδίων είναι η εισχώρηση και διέλευση των προϊόντων της πέψης μέσα από τα κύτταρα του εντέρου. Η απορρόφηση των λιπιδίων πραγματοποιείται κυρίως στο μέσο λεπτό έντερο. Τα κύρια είδη μορίων, τα οποία περνούν διαμέσου της μεμβράνης του εντεροκυττάρου, είναι οι μονοακυλογλυκερόλες και τα μη-εστεροποιημένα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας. Τα χολικά άλατα δεν απορροφώνται στα πρώτα τμήματα του λεπτού εντέρου αλλά περνούν προς τον ειλεό, όπου απορροφώνται και ανακυκλοφορούν στο αίμα προς το ήπαρ και μετά στην χολή για να εισέλθουν εκ νέου στον δωδεκαδάκτυλο (1,2).

Στη δεύτερη φάση της απορρόφησης των λιπιδίων, τα απορροφηθέντα προϊόντα της πέψης ανασυντίθενται μέσα στα εντεροκύτταρα. Τα λιπαρά οξέα ενώνονται με 2-μονοακυλογλυκερόλες και μονοακυλοφωσφατιδολοχολίνη, έτσι ώστε σχηματίζουν τριακυλογλυκερόλες και φωσφολιπίδια, αντίστοιχα. Τα φωσφολιπίδια σταθεροποιούν τα σωματίδια των λιπιδίων, τα οποία σωματίδια είναι πλούσια σε τριακυλογλυκερόλες και ονομάζονται χυλομικρά. Τα σωματίδια αυτά εξέρχονται από τα εντεροκύτταρα (1,2).

Η απορρόφηση της χοληστερόλης είναι βραδύτερη και μη πλήρης. Το μεγαλύτερο ποσοστό της απορροφούμενης στερόλης εστεροποιείται παρουσία ενζύμων, τα οποία ενεργοποιούνται από υψηλές συγκεντρώσεις χοληστερόλης στην διατροφή (2).

Κατά την διάρκεια της απορρόφησης των λιπών, εντός του εντεροκυττάρου πραγματοποιείται βιοσύνθεση ουσιών, όπως τα φωσφολιπίδια και οι απολιποπρωτεΐνες. Οι απολιποπρωτεΐνες παρέχουν ένα κάλυμμα που σταθεροποιεί τα σταγονίδια των απορροφημένων και ανασυντεθιμένων λιπιδίων, σε μια μορφή με την οποία μπορούν να μεταφερθούν μέσα στο υδατικό περιβάλλον του αίματος. Τα σταθεροποιημένα αυτά σωματίδια των λιπιδίων είναι τα χυλομικρά, τα οποία μεταφέρονται στην άκρη του εντεροκυττάρου και εκκρίνονται στο μεσοκυττάριο χώρο με εξωκύτωση (2).

Τα χυλομικρά είναι ο κύριος τρόπος μεταφοράς των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας. Τα λιπαρά οξέα που έχουν αλυσίδες με λιγότερα από 12 άτομα άνθρακα, απορροφώνται σε μη-εστεροποιημένη μορφή, μεταφέρονται κατευθείαν στο αίμα και μεταβολίζονται με β-οξειδωση στο ήπαρ (2).



1.2.3. Μεταφορά των λιπιδίων στο αίμα

Για να μεταφερθούν τα υδρόφοβα λιπίδια, διαμέσου του υδατικού περιβάλλοντος του αίματος στους διάφορους ιστούς του οργανισμού, πρέπει να σταθεροποιηθούν τα σωματίδια των λιπιδίων με ένα κάλυμμα αμφίφιλων ουσιών, οι οποίες είναι φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες. Τα σταθεροποιημένα σωματίδια που προκύπτουν είναι οι λιποπρωτεΐνες. Τα πρωτεϊνικά τμήματα των λιποπρωτεϊνών ονομάζονται απολιποπρωτεΐνες και ο ρόλος τους δεν είναι μόνο η σταθεροποίηση των λιπαρών σωματιδίων. Συγκεκριμένες απολιποπρωτεΐνες αναγνωρίζονται από συγκεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων, ρυθμίζοντας έτσι τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (1,2).

Υπάρχουν διάφοροι τύποι λιποπρωτεϊνών με διαφορετική χημική σύσταση, φυσικές ιδιότητες και μεταβολική δράση. Οι λιποπρωτεΐνες διαφέρουν ως προς το ποσοστό των λιπιδίων έναντι των πρωτεϊνών μέσα στο σωματίδιο, καθώς και ως προς την περιεκτικότητα στα διάφορα είδη λιπιδίων όπως τριακυλογλυκερόλες, εστεροποιημένη και μη-εστεροποιημένη χοληστερόλη και φωσφολιπίδια. Οι διαφορές σύστασης επηρεάζουν την πυκνότητα των σωματιδίων των λιποπρωτεϊνών και την βιολογική τους δράση(1,2).

Καθώς υπάρχει ισχυρή σχέση μεταξύ της βιολογικής δράσης και της πυκνότητάς τους, οι λιποπρωτεΐνες ταξινομούνται σύμφωνα με την πυκνότητά τους. Ξεκινώντας από τη μικρότερη προς τη μεγαλύτερη πυκνότητα, οι λιποπρωτεΐνες είναι οι εξής: χυλομικρά, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL). Όσο η πυκνότητα αυξάνει, τόσο μειώνονται: το μέγεθος του σωματιδίου, η αναλογία λιπιδίων προς πρωτεΐνες και η αναλογία τριακυλογλυκερολών προς φωσφολιπίδια και χοληστερόλη (2) (Πίνακας 1).



Πίνακας 1. Σύνθεση και χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα του αίματος του ανθρώπου. Από: Gurr M.I., Harwood J.L.: Functions of lipids, Dietary lipids:

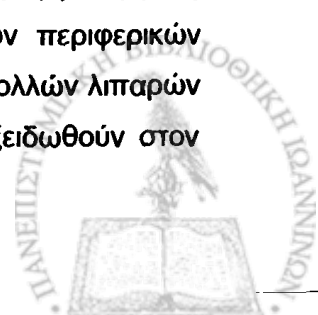
implications for health and disease, in Lipid Biochemistry, An Introduction. 4th edn (eds Chapman & Hall), London, pp. 4-9 & 162-241 & 263-265, 1991.

	ΧΥΛΟΜΙΚΡΑ	VLDL	LDL	HDL
Πρωτεΐνη (% της μάζας του σωματιδίου)	2	7	20	50
Τριακυλογλυκερόλες (% της μάζας του σωματιδίου)	83	50	10	8
Χοληστερόλη (% της μάζας του σωματιδίου) (ελεύθερη + εστεροποιημένη)	8	22	48	20
Φωσφολιπίδια (% της μάζας του σωματιδίου)	7	20	22	22
Μάζα σωματιδίου (daltons)	0,4-30x10⁶107	10-100x10⁶	2-3,5x10⁶	1,75-3,6x10⁵
Εύρος πυκνότητας (g/ml)	> 0,95	0,95-1,006	1,019-1,063	1,063-1,210
Διάμετρος (nm)	> 70	30-90	18-22	5-12
Απολιποπρωτεΐνες	A₁, B-48 C₁, C₂, C₃	B-100, E	B-100	A₁, A₂

Για την αναγνώριση των πρωτεϊνικών τμημάτων των λιποπρωτεϊνών (απολιποπρωτεΐνες) χρησιμοποιούνται τα γράμματα A – E, τα οποία χαρακτηρίζουν κατηγορίες απολιποπρωτεϊνών, οι οποίες στη συνέχεια χωρίζονται και σε υποκατηγορίες. Είναι ήδη γνωστές οι ακολουθίες αμινοξέων των απολιποπρωτεϊνών A₁, A₂, A₄, C₁, C₂, C₃ και E. Το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει εστιαστεί τελευταία στις ιδιότητες της απολιποπρωτεΐνης B, η οποία είναι κοινή στις λιποπρωτεΐνες VLDL (που έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε τριακυλογλυκερόλες) και στις λιποπρωτεΐνες LDL (που έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε χοληστερόλη) (Πίνακας 1).

Η απολιποπρωτεΐνη B είναι σημαντική για την αναγνώριση των λιποπρωτεϊνών από τους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων και χρησιμοποιείται, επίσης, ως δείκτης για τις αγγειακές νόσους. Υπάρχουν δύο είδη απολιποπρωτεΐνης B, με διαφορετικές μοριακές μάζες. Η απολιποπρωτεΐνη B με μοριακή μάζα περίπου 100 kDaltons ονομάζεται απολιποπρωτεΐνη B-100 και η απολιποπρωτεΐνη B με μοριακή μάζα περίπου 48 kDaltons ονομάζεται απολιποπρωτεΐνη B-48. Η ανθρώπινη VLDL λιποπρωτεΐνη περιέχει, σχεδόν αποκλειστικά, την απολιποπρωτεΐνη B-100 (2).

Η αποικοδόμηση των λιπαρών οξέων με σκοπό την παραγωγή ενέργειας ονομάζεται β-οξειδωση. Επειδή η ικανότητα του ήπατος και των περιφερικών οργάνων για β-οξειδωση είναι περιορισμένη, με την κινητοποίηση πολλών λιπαρών οξέων δημιουργούνται τα κετονοσώματα, τα οποία δύνανται να οξειδωθούν στον



εγκέφαλο και τους περιφερικούς ιστούς. Η σύνθεση λιπαρών οξέων και λιπών πραγματοποιείται κυρίως από υδατάνθρακες (1).

2. Λιποπρωτεΐνες

2.1. Είδη λιποπρωτεϊνών

2.1.1. Χυλομικρά

Τα χυλομικρά είναι οι μεγαλύτερου μεγέθους και χαμηλότερης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (2). Είναι σταγονίδια λίπους που περιβάλλονται από πρωτεΐνες σε μορφή δικτύου. Σχηματίζονται από τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου και ο ρόλος τους αφορά στη μεταφορά των υδρόφοβων λιπών μέσω της λέμφου (1).

Τα χυλομικρά έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε τριακυλογλυκερόλες και μεταφέρουν τα λιπίδια που προέρχονται από τη διατροφή. Το μέγεθος τους εξαρτάται από την ταχύτητα απορρόφησης των λιπιδίων, την ποσότητα του λίπους στην διατροφή, καθώς και το είδος των λιπαρών οξέων. Όταν τα λιπαρά οξέα στη διατροφή είναι κυρίως ακόρεστα, τότε το μέγεθος των χυλομικρών είναι μεγαλύτερο σε σύγκριση με το αντίστοιχο μέγεθος στην περίπτωση των κορεσμένων λιπαρών οξέων (2).

Επειδή ο ρόλος των χυλομικρών είναι η μεταφορά των λιπιδίων που προέρχονται από την διατροφή, γι' αυτό και περιέχουν κυρίως τριακυλογλυκερόλες καθώς και μικρές ποσότητες φωσφολιπιδίων και πρωτεϊνών, που επαρκούν για να καλύψουν την επιφάνεια του σωματιδίου. Ο λιπαρός πυρήνας του σωματιδίου των χυλομικρών περιέχει, επίσης, εστέρες χοληστερόλης καθώς και λιποδιαλυτές ουσίες που απορροφούνται μαζί με τα λιπαρά της διατροφής, όπως λιποδιαλυτές βιταμίνες, καροτενοειδή και, σε ορισμένες περιπτώσεις, επιμολυντές από το περιβάλλον όπως ίχνη εντομοκτόνων (2).

Σε μικρό χρονικό διάστημα μετά την κατανάλωση ενός λιπαρού γεύματος, η παρουσία των χυλομικρών είναι εμφανής σε δείγμα πλάσματος του αίματος (λιπαιμία). Τα πολύ μεγάλα σωματίδια των χυλομικρών διαχέουν το φως και κάνουν θολό το πλάσμα του αίματος (2).

Στην επιφανειακή στοιβάδα των χυλομικρών υπάρχουν διάφορες απολιποπρωτεΐνες όπως η απολιποπρωτεΐνη A1 (15-35%), η A4 (10%), οι απολιποπρωτεΐνες B (10%), οι C (45-50%) και η απολιποπρωτεΐνη E (5%) (2). Η C III, που παραλαμβάνεται από την HDL, ενεργοποιεί τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, η οποία υδρολύει τα λίπη των χυλομικρών. Τα λιπαρά οξέα που απελευθερώνονται παραλαμβάνονται από το λιπώδη ιστό ή από τη λευκωματίνη του αίματος (1).

Τα χυλομικρά αποικοδομούνται στην κυκλοφορία του αίματος σε σύντομο χρονικό διάστημα (1).



2.1.2. Λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL)

Οι VLDL είναι σφαιρικά σωματίδια των οποίων ο πυρήνας αποτελείται κυρίως από τριακυλογλυκερόλες και εστέρες χοληστερόλης ενώ η επιφάνεια των σωματιδίων αποτελείται κυρίως από χοληστερόλη, φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες (2). Οι VLDL έχουν τον ίδιο ρόλο με τα χυλομικρά, δηλαδή τη μεταφορά και κατανομή στον οργανισμό των λιπών που συντίθενται στο ήπαρ (1).

Οι VLDL συντίθενται κυρίως στο ήπαρ, ενώ λίγες VLDL παράγονται στα εντεροκύτταρα (2).

Οι VLDL λιποπρωτεΐνες έχουν μεγάλη περιεκτικότητα σε τριακυλογλυκερίδια (όπως και τα χυλομικρά), αλλά μεταφέρουν λιπίδια τα οποία είναι κυρίως ενδογενούς προέλευσης. Έχουν δηλαδή συντεθεί στο ήπαρ ή στο έντερο. Η ποσότητα απολιποπρωτεΐνης Β ανά σωματίδιο VLDL είναι ανεξάρτητη της μάζας του σωματιδίου και είναι η ίδια με την ποσότητα απολιποπρωτεΐνης Β ανά σωματίδιο LDL. Αντίθετα, οι ποσότητες των απολιποπρωτεϊνών C1, C2, C3 και E κυμαίνονται και μειώνονται, σε σχέση με την Β, καθώς αυξάνει η πυκνότητα του σωματιδίου της λιποπρωτεΐνης. Ο μηχανισμός απελευθέρωσης των λιπαρών οξέων από τις VLDL είναι παρόμοιος με των χυλομικρών. Η αποικοδόμηση των VLDL δημιουργεί τις LDL (1).

2.1.3. Λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL)

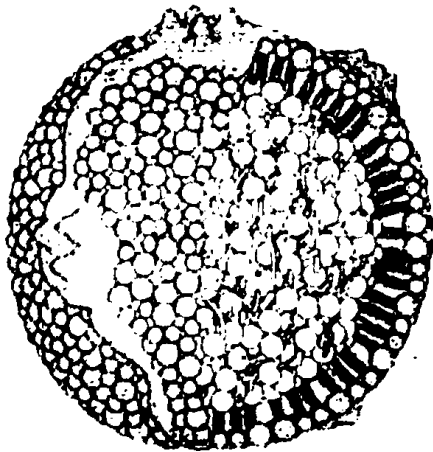
Οι LDL λιποπρωτεΐνες είναι οι κύριοι μεταφορείς της χοληστερόλης στους ιστούς (στον άνθρωπο αλλά όχι σε όλα τα θηλαστικά), διαμέσου του πλάσματος του αίματος. Στους ιστούς, η χοληστερόλη μπορεί να αξιοποιηθεί στην κατασκευή μεμβρανών ή να μετατραπεί σε διάφορους μεταβολίτες όπως οι στεροειδείς ορμόνες (2).

Οι LDL παράγονται σε μεγάλο βαθμό από τις VLDL με μια σειρά από στάδια αποικοδόμησης κατά τα οποία αφαιρούνται τριακυλογλυκερόλες, καταλήγοντας σε μια σειρά σωματιδίων που έχουν μικρότερο ποσοστό τριακυλογλυκερολών και περισσότερη χοληστερόλη και φωσφολιπίδια. Αυτά τα ενδιάμεσα σωματίδια ονομάζονται ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL). Οι παραπάνω αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα πρώτα στα τριχοειδή αγγεία του αίματος που συνδέονται με τον λιπώδη ιστό και τελευταία στο ήπαρ. Κατά την διάρκεια των μετατροπών, η απολιποπρωτεΐνη Β παραμένει στα σωματίδια LDL, ενώ οι απολιποπρωτεΐνες C και E σταδιακά χάνονται. Η απολιποπρωτεΐνη Β κατέχει σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση των LDL από τα κύτταρα, εφόσον πρέπει να αλληλεπιδράσει με συγκεκριμένους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων, πριν



το σωματίδιο LDL να έχει τη δυνατότητα να παραληφθεί και να μεταβολισθεί από το κύτταρο (2).

Χρησιμοποιώντας συνδυασμό αναλυτικών μεθόδων, έχει βρεθεί ότι το σωματίδιο της LDL έχει ένα πυρήνα που αποτελείται από ουδέτερα λιπίδια (κυρίως εστέρες χοληστερόλης και τριακυλογλυκερόλες) με την απολιποπρωτεΐνη Β στην επιφάνειά του να αλληλεπιδρά τόσο με τα συστατικά της επιφάνειας (κυρίως φωσfolιπίδια και μη-εστεροποιημένη χοληστερόλη) όσο και με τα λιπίδια του πυρήνα (Σχήμα 3). Τα ουδέτερα (άπολα) λιπίδια του πυρήνα συνδέονται στα υδρόφοβα τμήματα (συγκεκριμένες ακολουθίες αμινοξέων) της απολιποπρωτεΐνης Β, ενώ τα φωσfolιπίδια και το νερό (του περιβάλλοντος) αλληλεπιδρούν με τα υδρόφιλα (πολικά) τμήματα της απολιποπρωτεΐνης Β. Καθώς αυξάνουν τα λιπίδια που περιέχονται στο σωματίδιο της LDL, αυξάνει επίσης η δομή β-έλικος της απολιποπρωτεΐνης Β (2).



- Μη εστεροποιημένη χοληστερόλη
- Φωσfolιπίδια
- Εστεροποιημένη χοληστερόλη
- Πρωτεΐνη Β-100

Σχήμα 23-18
Μοντέλο της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL). Η στερεοδιαταγή της πρωτεΐνης Β-100 δεν είναι γνωστή. Η διάμετρος του σωματιδίου της LDL είναι 22 nm (220 Å).

Σχήμα 3: Δομή του σωματιδίου της LDL. Από: Stryer Lubert: Βιοχημεία, Τόμος II, έκδοση 2^η, σελ. 611, 1997.

Ένα μέρος των LDL δεσμεύεται από ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων και επιδρά στη βιοσύνθεση της χοληστερόλης. Η κατάληξη του υπολοίπου μέρους των LDL παραμένει αδιευκρίνιστη (2). Κατά την αποικοδόμηση των LDL, απελευθερώνεται χοληστερόλη, η οποία δρά ανασταλτικά στο μηχανισμό βιοσύνθεσης αυτής στα περιφερειακά κύτταρα, μέσω της καταστολής της δράσης της 3 - υδροξυ - 3 - μεθυλο - γλουταρυλο - CoA - αναγωγάσης. Η υπέρμετρη συγκέντρωση χοληστερόλης στο πλάσμα του αίματος, οδηγεί στην αυξημένη πρόσληψη εστέρων χοληστερόλης από τα κύτταρα των αγγείων του αίματος, η οποία στη συνέχεια δημιουργεί αθηρωματικές πλάκες. Οι πλάκες αυτές προκαλούν



αρτηριοσκληρωτικές αλλοιώσεις, οι οποίες οδηγούν συχνά σε απόφραξη των στεφανιαίων, κυρίως, αγγείων, και πρόκληση εμφράγματος του μυοκαρδίου (1).

2.1.4. Λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL)

Οι HDL λιποπρωτεΐνες μεταφέρουν την περίσσεια της χοληστερόλης από τα περιφερειακά κύτταρα στο ήπαρ για επανεπεξεργασία. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης. Οι HDL, κατά την δημιουργία τους (στο ήπαρ και στην εντερική λέμφο) έχουν σχήμα δίσκου και αποτελούνται από διπλή στοιβάδα κυρίως φωσφατιδυλοχολίνης με απολιποπρωτεΐνες A1 και E στις άκρες του δίσκου. Μετά την απέκκριση στο πλάσμα, οι HDL αποκτούν επιπλέον συστατικά στην επιφάνειά τους, όπως φωσφολιπίδια, χοληστερόλη και αποπρωτεΐνες με μεταφορά από τα χυλομικρά και τις VLDL (κατά τον καταβολισμό των χυλομικρών και των VLDL από λιποπρωτεϊνικές λιπάσες) (2).

Οι HDL συνήθως διαιρούνται σε δύο υποομάδες, τις HDL2 και τις HDL3, εκ των οποίων οι HDL2 φαίνεται να έχουν ισχυρότερη αντίστροφη σχέση με τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι κυριότερες απολιποπρωτεΐνες των HDL είναι οι A1 και A2 αλλά στην επιφάνεια των σωματιδίων των HDL υπάρχουν, επίσης, απολιποπρωτεΐνες C, E και D (η απολιποπρωτεΐνη D συναντάται μόνο στις HDL) (2).

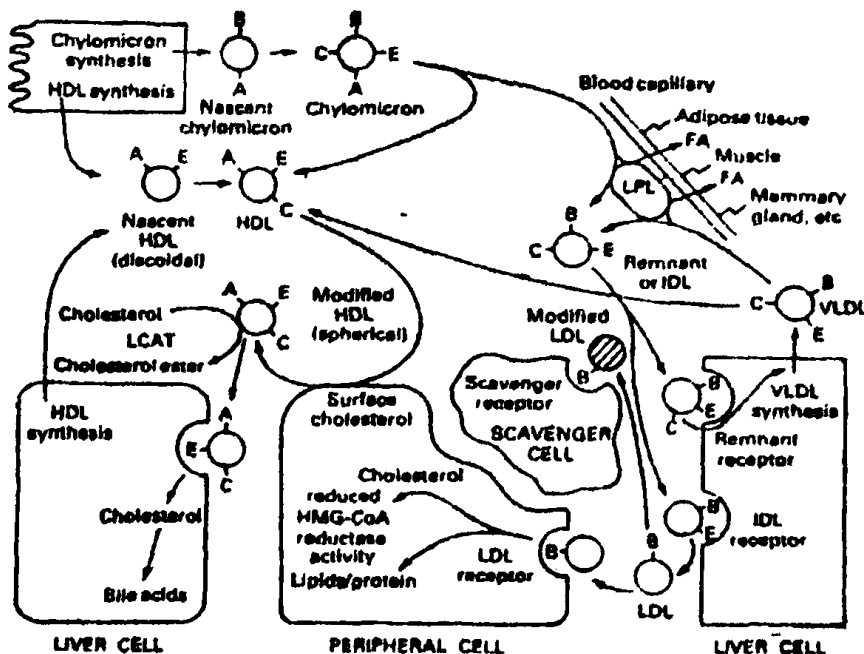
Στο πλάσμα του αίματος, το τμήμα εκείνο της HDL το οποίο περιέχει τις απολιποπρωτεΐνες A1 και D, συνδέεται με το ένζυμο λεκιθίνο-χολεστερολ-ακυλ-τρανσφεράση (LCAT). Η δράση του ενζύμου αυτού είναι να μεταφέρει ένα λιπαρό οξύ από την φωσφατιδυλοχολίνη στη χοληστερόλη, στην επιφάνεια της δισκοειδούς HDL, σχηματίζοντας εστέρα της χοληστερόλης, ο οποίος μεταφέρεται στον πυρήνα του σωματιδίου της HDL. Αυτή η ανακατανομή των λιπιδίων (καθώς ουδέτερα λιπίδια όπως οι εστέρες χοληστερόλης και οι τριακυλογλυκερόλες ενσωματώνονται στον πυρήνα), μετατρέπει το σχήμα του σωματιδίου της HDL από δίσκο σε σφαιρικό. Οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις των λιπιδίων του πυρήνα με τις κυριότερες απολιποπρωτεΐνες της HDL, σταθεροποιούν την δομή α-έλικος των απολιποπρωτεϊνών αυτών (1,2).

2.2. Μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

Κατά το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, οι απολιποπρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με ένζυμα ή υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων, με αποτέλεσμα την αποσύνθεση των λιποπρωτεϊνών και την πρόσληψη των προϊόντων της αποσύνθεσης στα κύτταρα. Κατά τη διαδικασία αυτή, οι λιποπρωτεΐνες δεν αποσυντίθενται πλήρως, αλλά μετατρέπονται από μια μορφή λιποπρωτεΐνης σε άλλη μορφή λιποπρωτεΐνης (2).

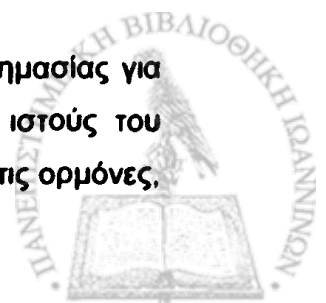


Όπως προαναφέρθη, μετά την κατανάλωση ενός γεύματος που περιέχει λιπαρά, οι απορροφημένες και ανασυνθεμένες τριακυλογλυκερόλες μεταφέρονται διαμέσου του αίματος ως χυλομικρά. Τα χυλομικρά αρχικά συνδέονται με το ένζυμο λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) στην επιφάνεια του ενδοθηλίου των τριχοειδών αγγείων του αίματος στο λιπώδη ιστό, αλλά και στους μύες και σε άλλα όργανα. Το ένζυμο LPL καταλύει την υδρόλυση (λιπόλυση) των τριακυλογλυκερολών, με την οποία απελευθερώνονται λιπαρά οξέα (Σχήμα 4). Η απολιποπρωτεΐνη C2 έχει καθοριστικό ρόλο στην ενεργοποίηση του ενζύμου LPL, για την επιτυχή υδρόλυση των λιποπρωτεϊνικών τριακυλογλυκερολών. Το ένζυμο LPL καταλύει την υδρόλυση, κυρίως, των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας. Στο στάδιο αυτό, οι απολιποπρωτεΐνες A και C καθώς και τα φωσfolιπίδια μεταφέρονται από τα χυλομικρά στις λιποπρωτεΐνες HDL. Το σωματίδιο που απομένει, περιέχει λιγότερες τριακυλογλυκερόλες και περισσότερους εστέρες χοληστερόλης από το αρχικό χυλομικρό και ονομάζεται υπόλειμμα χυλομικρού. Τα υπολείμματα χυλομικρών προσλαμβάνονται από τα ηπατοκύτταρα, όπου αποικοδομούνται με πλήρη υδρόλυση των λιπιδίων και των πρωτεϊνικών συστατικών τους (3).



Σχήμα 4: Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών. Από: Gurr M.I., Harwood J.L.: Functions of lipids, Dietary lipids: implications for health and disease, in Lipid Biochemistry, An Introduction. 4th edn, pp. 208, 1991.

Η ρύθμιση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης είναι αποφασιστικής σημασίας για τον έλεγχο του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών στους διάφορους ιστούς του σώματος. Η δράση του ενζύμου αυτού ρυθμίζεται από την διατροφή και τις ορμόνες,



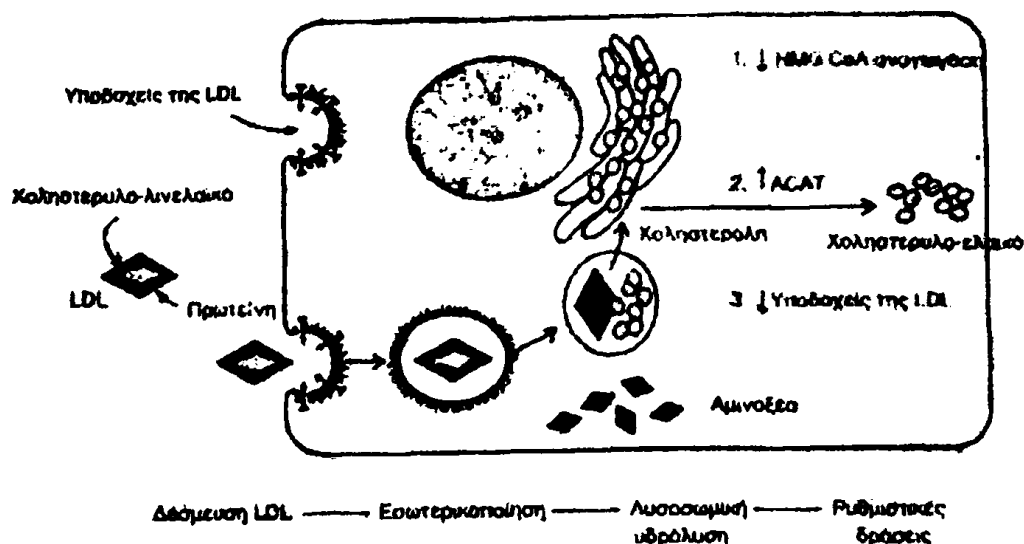
εκ των οποίων η πιο σημαντική είναι η ινσουλίνη. Μετά την κατανάλωση ενός γεύματος, όταν η παροχή ενέργειας από την τροφή είναι πιθανόν να υπερβεί τις άμεσες ανάγκες του σώματος, η έκκριση ινσουλίνης ενεργοποιεί την λιποπρωτεϊνική λιπάση του λιπώδους ιστού, ενώ καταστέλλεται η δράση του αντίστοιχου ενζύμου των μυών. Σε κατάσταση νηστείας, καταστέλλεται η δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης του λιπώδους ιστού, ενώ ενεργοποιείται η ορμονο-ρυθμιζόμενη λιπάση, επιτρέποντας την κινητοποίηση των μη-εστεροποιημένων λιπαρών οξέων. Συγχρόνως, αυξάνεται η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης των μυών, έτσι ώστε τα λιπαρά οξέα των λιποπρωτεϊνών που κυκλοφορούν στο αίμα, να δύνανται να χρησιμοποιηθούν ως καύσιμο (2).

Ο καταβολισμός των VLDL λιποπρωτεϊνών είναι, σε γενικές γραμμές, ο ίδιος όπως και στα χυλομικρά. Οι VLDL συνδέονται με τις λιποπρωτεϊνικές λιπάσες του ενδοθηλίου των τριχοειδών αγγείων, έτσι ώστε γίνεται υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών. Όσο μεγαλύτερα είναι τα σωματίδια (και κατά συνέπεια όσο περισσότερη απολιποπρωτεΐνη C περιέχουν) τόσο μεγαλύτερος είναι ο ρυθμός της υδρόλυσης. Οι απολιποπρωτεΐνες Β και Ε παραμένουν στα σωματίδια των VLDL, ενώ τα φωσφολιπίδια και οι υπόλοιπες απολιποπρωτεΐνες μεταφέρονται στις HDL. Τα σωματίδια που προκύπτουν από τον καταβολισμό των VLDL, περιέχουν λιγότερες τριακυλογλυκερόλες και περισσότερους εστέρες της χοληστερόλης και ονομάζονται υπολείμματα των VLDL ή ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL) καθώς η περαιτέρω αποικοδόμησή τους οδηγεί στον σχηματισμό των LDL. Ενώ σε πολλά είδη ζώων το μεγαλύτερο ποσοστό των IDL προσλαμβάνονται από το ήπαρ, όπου και αποικοδομούνται πλήρως με τον ίδιο τρόπο όπως και τα υπολείμματα χυλομικρών, στον άνθρωπο σχεδόν οι μισές IDL λιποπρωτεΐνες μετατρέπονται σε LDL λιποπρωτεΐνες (2).

Ο σχηματισμός των LDL λιποπρωτεϊνών είναι το τελευταίο στάδιο των μετατροπών των, πλούσιων σε τριακυλογλυκερόλες, λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνες Β. Κατά το στάδιο αυτό επέρχεται (καταλυόμενη από ηπατικές λιπάσες) περαιτέρω απώλεια τριακυλογλυκερολών, φωσφολιπιδίων και απολιποπρωτεΐνης Ε, έτσι ώστε δημιουργούνται οι LDL που διατηρούν μόνο την απολιποπρωτεΐνη Β-100 (1).

Σε αντίθεση με τις IDL και τα υπολείμματα λιποπρωτεϊνών, τα οποία προσλαμβάνονται σχεδόν εξ ολοκλήρου από το ήπαρ, οι λιποπρωτεΐνες LDL δεν προσλαμβάνονται εξίσου αποτελεσματικά από τους ηπατικούς υποδοχείς. Οι LDL προσλαμβάνονται κυρίως από ειδικούς εξω-ηπατικούς υποδοχείς (2) (Σχήμα 5, Φωτογραφία 1).





Σχήμα 5: Ο μηχανισμός πρόσληψης των LDL στα κύτταρα. Από: Stryer Lubert: Βιοχημεία, Τόμος II, έκδοση 2^η, σελ. 612, 1997.



Φωτογρ. 1: Ενδοκυττάρωση LDL, δεσμευμένης στον υποδοχέα της πάνω στην επιφάνεια ινοβλαστών ανθρώπινου καλλιέργεια. Από: Stryer Lubert: Βιοχημεία, Τόμος II, έκδοση 2^η, σελ. 612, 1997: (Anderson, Brown, & Goldstein: Cell 10, pp.351, 1977).

Η κατανομή των LDL στους διάφορους ιστούς εξαρτάται τόσο από την ταχύτητα της μεταφοράς τους, διαμέσου των τριχοειδών αγγείων, όσο και από τη δραστικότητα των υποδοχέων LDL στην επιφάνεια των κυττάρων. Ο λιπώδης ιστός και οι μύες έχουν λίγους υποδοχείς LDL, έτσι ώστε η πρόσληψη LDL είναι πολύ αργή, σε αντίθεση με τα επινεφρίδια. Τα επινεφρίδια είναι αδένες σημαντικός στην



σύνθεση των στεροϊδών ορμονών που παράγονται από την χοληστερόλη και έχουν αφθονία υποδοχέων LDL στο επιθήλιο, έτσι ώστε προσλαμβάνουν LDL σε μεγάλη ποσότητα και με μεγάλη ταχύτητα. Οι υποδοχείς LDL λειτουργούν με τρόπο παρόμοιο με τους υποδοχείς των υπολειμμάτων λιποπρωτεϊνών στα ηπατοκύτταρα. Οι υποδοχείς LDL «αναγνωρίζουν» ένα τμήμα του μορίου των απολιποπρωτεϊνών Β αλλά και των απολιποπρωτεϊνών Ε. Ο υποδοχέας LDL, στους ανθρώπους, είναι μια πρωτεΐνη 839 αμινοξέων, η οποία βρίσκεται στην εξωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Ένα αρνητικά φορτισμένο τμήμα της πρωτεΐνης αυτής συνδέεται ηλεκτροστατικά με ένα θετικά φορτισμένο τμήμα της απολιποπρωτεΐνης Ε. Η απολιποπρωτεΐνη αυτή συνδέεται με διάφορα τμήματα του υποδοχέα, ενώ η απολιποπρωτεΐνη Β αλληλεπιδρά μόνο με ένα συγκεκριμένο τμήμα του υποδοχέα. Σημειώνεται ότι με τον υποδοχέα LDL συνδέεται η λιποπρωτεΐνη LDL (η οποία περιέχει μόνο απολιποπρωτεΐνη Β και όχι Ε) αλλά και η λιποπρωτεΐνη HDL1 (η οποία περιέχει μόνο απολιποπρωτεΐνη Ε και όχι Β). Όταν η LDL συνδεθεί με τον υποδοχέα, το σύμπλοκο που δημιουργείται εισέρχεται στο κύτταρο, με ενδοκύτωση, και τα συστατικά του αποικοδομούνται από ένζυμα των λυσοσωμάτων. Οι υποδοχείς LDL ανακυκλώνονται μέσα σε λεπτά της ώρας από την ενδοκύτωση και ξαναχρησιμοποιούνται πολλές φορές πριν από τον καταβολισμό τους. Οι υποδοχείς LDL ρυθμίζονται ανάλογα με την ποσότητα της εισερχόμενης LDL: Υψηλή συγκέντρωση της LDL στο πλάσμα του αίματος μειώνει τον αριθμό των ειδικών υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων, ενώ, αντίθετα, όταν υπάρχει έλλειψη LDL ο αριθμός των ειδικών υποδοχέων αυξάνεται (2).

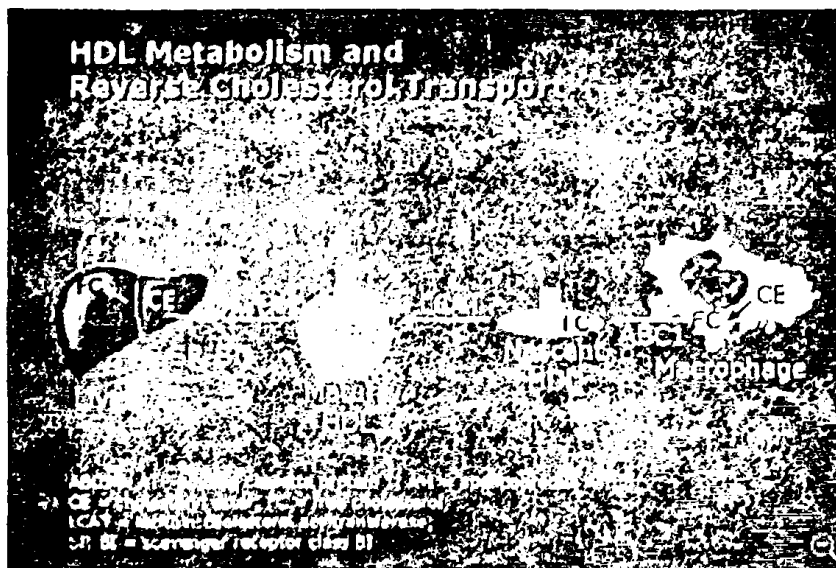
Μέσα στο κύτταρο πραγματοποιείται υδρόλυση των εστέρων της χοληστερόλης, η οποία καταλύεται από την αντίστοιχη υδρολάση. Η ενσωμάτωση της χοληστερόλης στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου χρησιμεύει στην παρεμπόδιση της αναγωγής του υδροξυμεθυλο-γλουταρυλο-CoA, ένζυμο το οποίο ελέγχει τον ρυθμό βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Συνεπώς, η άφθονη παροχή χοληστερόλης στο πλάσμα του αίματος μπορεί να μειώσει την ενδογενή βιοσύνθεσή της, έτσι ώστε αποφεύγεται η συσσώρευση υπερβολικών ποσοτήτων χοληστερόλης (2).

Περίπου το 65% της πρόσληψης LDL από τα κύτταρα πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση των ειδικών υποδοχέων. Μικρό ποσοστό LDL προσλαμβάνεται στο ήπαρ και σε άλλους ιστούς με ενδοκύτωση, αλλά χωρίς την μεσολάβηση υποδοχέων. Επίσης, πολλές τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες (οι οποίες δεν αναγνωρίζονται από τους κατάλληλους υποδοχείς) αναγνωρίζονται από τους ονομαζόμενους «καθαριστές» υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται σε κύτταρα όπως τα μακροφάγα (2).



2.3. Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης

Μια κύρια λειτουργία της λιποπρωτεΐνης HDL είναι να παραλαμβάνει την μη-εστεροποιημένη χοληστερόλη (το ποσό εκείνο της μη-εστεροποιημένης χοληστερόλης το οποίο είναι σε περίσσεια, σχετικά με τις ανάγκες του οργανισμού, έτσι ώστε συσσωρεύεται στις κυτταρικές μεμβράνες και στις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος) και να τη μεταφέρει στο ήπαρ, όπου δύναται να αποικοδομηθεί και να χρησιμοποιηθεί, μεταξύ άλλων, στη σύνθεση των χολικών οξέων. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης (2) (Σχήμα 6).



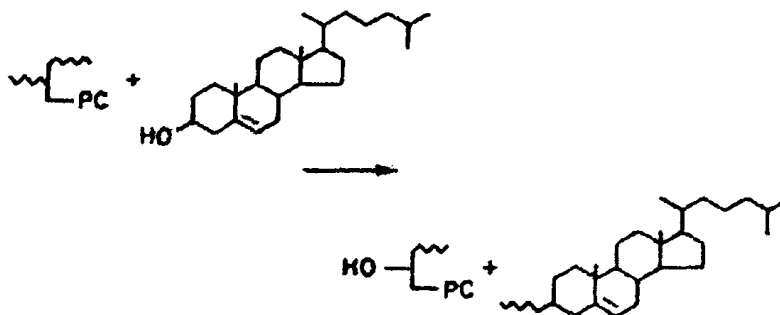
Σχήμα 6: Ο μεταβολισμός της HDL και η αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>.

Ένα καθοριστικό βήμα της διαδικασίας αυτής καταλύεται από το ένζυμο λεκιθίνο-χολεστερολ-ακυλ-τρανσφεράση (LCAT). Το ένζυμο καταλύει την μεταφορά ενός λιπαρού οξέος από την φωσφατιδυλοχολίνη στην χοληστερόλη, έτσι ώστε σχηματίζεται εστέρας της χοληστερόλης (2).

Όπως προαναφέρθη, στο πλάσμα του αίματος του ανθρώπου, το ένζυμο LCAT συνδέεται με το τμήμα εκείνο της HDL, το οποίο περιέχει τις απολιποπρωτεΐνες A1 και D. Το φωσφολιπίδιο που συμμετέχει στην αντίδραση ευρίσκεται στο σωματίδιο της HDL, κατόπιν μεταφοράς του από τα υπολείματα χυλομικρών ή από τις ενδιάμεσες πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (IDL), κατά τη διάρκεια της αποικοδόμησης των χυλομικρών ή των λιποπρωτεϊνών VLDL, αντίστοιχα (Σχήμα 7). Η χοληστερόλη, που συμμετέχει στην αντίδραση, προέρχεται από την επιφάνεια των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος ή από τις κυτταρικές



μεμβράνες. Μόρια μη-εστεροποιημένης χοληστερόλης και μόρια εστέρα της χοληστερόλης (προϊόν της αντίδρασης) ανταλλάσσουν εύκολα θέσεις μεταξύ λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, καθώς και μεταξύ λιποπρωτεϊνών και κυτταρικών μεμβρανών (2).



Σχήμα 7: Η αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο LCAT.

Από: Gurr M.I., Harwood J.L.: Functions of lipids, Dietary lipids: implications for health and disease, in Lipid Biochemistry, An Introduction. 4th edn, pp. 206, 1991.

Το ένζυμο LCAT, καταλύοντας την κατανάλωση χοληστερόλης, προωθεί τη μεταφορά της χοληστερόλης από τα μη-ηπατικά κύτταρα στο πλάσμα καθώς και από άλλες λιποπρωτεΐνες στη θέση όπου πραγματοποιείται η εστεροποίηση της χοληστερόλης. Ο παραγόμενος εστέρας της χοληστερόλης αναδιανέμεται μεταξύ των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος, καταλήγοντας σε λιποπρωτεΐνες οι οποίες περιέχουν απολιποπρωτεΐνες B-100 ή E και προσλαμβάνονται από το ήπαρ, ολοκληρώνοντας έτσι τη διαδικασία της αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης (2).

2.4. Βιοσύνθεση της χοληστερόλης

Η σύνθεση της χοληστερόλης πραγματοποιείται κατά το μεγαλύτερο μέρος στο ήπαρ και λιγότερο στο βλεννογόνο του εντέρου, τα επινεφρίδια, τους όρχεις και τις ωοθήκες (1). Στο βλεννογόνο του εντέρου η σύνθεση της χοληστερόλης ρυθμίζεται από τα χολικά οξέα, τα οποία συγκαταλέγονται μεταξύ των σπουδαιότερων μεταβολιτών της χοληστερόλης (2). Η ρύθμιση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης πραγματοποιείται με το ένζυμο 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουταρυλο-CoA-αναγωγάση. Το ένζυμο έχει χρόνο ημιζωής μόνο 3 ώρες και η βιοσύνθεσή του καταστέλλεται από την χοληστερόλη. Στους περιφερικούς ιστούς στη ρύθμιση παίρνουν μέρος οι λιποπρωτεΐνες (2).

Η βιοσύνθεση της χοληστερόλης αρχίζει με τη συμπύκνωση 3 μορίων ακετυλο-CoA προς 3-υδροξυ-μεθυλ-γλουταρυλο-CoA, που, με το ένζυμο κλειδί,



ανάγεται προς μεβαλονικό οξύ (2) (Σχήμα 8). Πιο αναλυτικά, δύο μόρια ενεργοποιημένου οξικού οξέος σχηματίζουν το ακετυλοακετυλοCoA. Στα δύο αυτά μόρια προστίθεται και ένα τρίτο ως πλάγια αλυσίδα. Τα τρία μόρια σχηματίζουν το 3 - υδροξυ - 3μεθυλο - γλουταρικό οξύ. Η 3 - υδροξυ - 3μεθυλο - γλουταρικό - CoA - αναγωγή (το ένζυμο που καθορίζει την ταχύτητα βιοσύνθεσης της χοληστερόλης) αποσπά με αναγωγή τη μία ομάδα CoA, σχηματίζοντας έτσι μια αλκοολική ομάδα και καταναλώνοντας 2 NADPH, έτσι ώστε δημιουργείται το μεβαλονικό οξύ (2). Η δράση της 3 - υδροξυ - 3μεθυλο - γλουταρικό - CoA-αναγωγής καταστέλλεται από τη χοληστερόλη. Η βιοσύνθεση του μεβαλονικού οξέος πραγματοποιείται στο διαλυτό κυτταρόπλασμα (1,2).

Το μεβαλονικό οξύ είναι η βασική ένωση της σύνθεσης των ισοπρενοειδών (1). Το μεβαλονικό οξύ μετά από φωσφορύλωση σε δύο στάδια, κατανάλωση ATP και απόσπαση CO_2 και H_2O , δίνει το βιολογικό πρόδρομο του ισοπρενίου, το διφωσφορικό ισοπεντενύλιο. Το διφωσφορικό ισοπεντενύλιο ονομάζεται και «ενεργό ισοπρένιο». Ο πολυμερισμός του «ενεργού ισοπρενίου» ξεκινά με μια μετάθεση προς διφωσφορικό πρενύλιο, με τη βοήθεια μιας ειδικής ισομεράσης. Με την απόσπαση ενός πυροφωσφωρικού ανιόντος, το καρβονιο-κατιόν του πρενυλίου που παραμένει ξεκινά τον πολυμερισμό, ο οποίος σταματά στο διφωσφορικό φαρνεσύλιο. Δύο μόρια διφωσφορικού φαρνεσυλίου συμπυκνώνονται με μια πολύπλοκη αντίδραση προς τον υδρογονάνθρακα σκουαλένιο ($\text{C}_{30}\text{H}_{50}$). Το σκουαλένιο αποτελείται από δύο συμμετρικά μισά και έχει τη δυνατότητα κυκλοποίησης (1,2). Μέσω του εποξειδίου γίνεται το κλείσιμο των δακτυλίων προς λανοστερίνη. Τέλος, με οξειδωτική απομάκρυνση των υπεράριθμων μεθυλομάδων και υδρογόνωση ή μετατόπιση των διπλών δεσμών, παράγεται η χοληστερόλη (1,2).



φορές, ο έλεγχος της διατροφής αρκεί για να μπορέσει ο ασθενής να ζήσει μια κανονική ζωή (2).

Οι ασθένειες που προκαλούνται εξαιτίας των διαταραχών του μεταβολισμού των λιπιδίων κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες: στις ασθένειες μεταφοράς, οι οποίες περιλαμβάνουν ατέλειες στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (πρωτογενείς και δευτερογενείς υπερλιποπρωτεϊναιμίες, υπολιποπρωτεϊναιμίες) και στις ασθένειες σύνθετης και πολυπαραγοντικής αιτιολογίας (σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία κ.α.) στις οποίες οι μεταβολές στον μεταβολισμό των λιπιδίων διαδραματίζουν άμεσο ή έμμεσο ρόλο (2).

3.1. Διαταραχές στη μεταφορά των λιπιδίων

Ως αποτέλεσμα γενετικών ατελειών, που καταλήγουν στην δημιουργία ελαττωματικών απολιποπρωτεϊνών ή των κυτταρικών υποδοχέων τους, οι συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών στο αίμα μπορεί να είναι υπερβολικά υψηλές ή, σπανιότερα, χαμηλές. Υψηλές συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα του αίματος σχετίζονται με αρκετές νόσους, στις οποίες περιλαμβάνονται ο διαβήτης και η-ισχαιμική καρδιοπάθεια (2).

3.1.1. Πρωτογενείς υπερλιποπρωτεϊναιμίες

Οι πρωτογενείς υπερλιποπρωτεϊναιμίες (ονομάζονται και συγγενείς ή βασικές υπερλιποπρωτεϊναιμίες ή υπερλιπιδαιμίες) κατατάσσονται σε πέντε κατηγορίες, σύμφωνα με σύστημα που εισήγαγε ο Αμερικανός κλινικός και βιοχημικός Fredrickson (Πίνακας 2). Κάθε κατηγορία χαρακτηρίζεται από την αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα του αίματος συγκεκριμένων κατηγοριών λιποπρωτεϊνών, που έχει ως αποτέλεσμα τις ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις τριακυλογλυκερολών ή χοληστερόλης ή και των δύο, στο πλάσμα του αίματος. Οι λιποπρωτεϊναιμίες, οι κύριες διαταραχές λιπιδίων στον κάθε τύπο λιποπρωτεϊναιμίας, τα κλινικά χαρακτηριστικά τους και η θεραπευτική αγωγή παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Οι βασικές αιτίες των πρωτογενών υπερλιποπρωτεϊναιμιών είναι:

- η απουσία ενός συγκεκριμένου ενζύμου (όπως η λιποπρωτεϊνική λιπάση στον Τύπο I)
- η απουσία μιας συγκεκριμένης λιποπρωτεΐνης (όπως η απολιποπρωτεΐνη C2 σε άλλη μορφή του Τύπου I),
- η απουσία, μείωση ή βλάβη της λειτουργίας συγκεκριμένου υποδοχέα στην επιφάνεια του κυττάρου (όπως ο υποδοχέας των LDL στον Τύπο IIa)



- η υπερπαραγωγή συγκεκριμένων απολιποπρωτεϊνών (όπως η απολιποπρωτεΐνη Β στον Τύπο ΙΙβ)
- η υπερπαραγωγή λιπιδίων στο ήπαρ (όπως οι τριακυλογλυκερόλες στους Τύπους IV και V)(2)

Διαφορετικά γονιδιακά σφάλματα δύνανται να έχουν ως αποτέλεσμα παρόμοια συγκέντρωση λιποπρωτεϊνών, παρόλο που ο μηχανισμός πρόκλησης είναι διαφορετικός. Επίσης, παράγοντες όπως το σωματικό βάρος και το είδος της διατροφής, δύνανται να τροποποιήσουν την φαινοτυπική έκφραση ενός συγκεκριμένου γονότυπου (2).

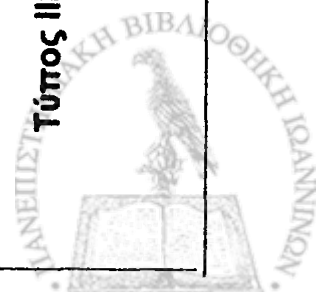


Πίνακας 2. Ασθένειες που περιλαμβάνουν μη-φυσιολογικές συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα του αίματος: Λιποπρωτεϊναιμίες.

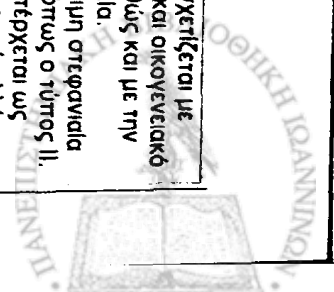
Από: Gurr M.I., Harwood J.L.: Lipid Biochemistry, an Introduction. 4th edn, Chapman & Hall (Eds), London, 1991.

* Από: Desai, U: Anti-hyperlipidemic agents. Virginia Commonwealth University, School of Pharmacy, Department of Medicinal Chemistry, 2002.

Ταξινόμηση	Συγκέντρωση Λιποπρωτεϊνών	Εμπλεκόμενα Λιπίδια	Θεραπευτική Αγωγή	Κλινικά Χαρακτηριστικά
Υπερλιποπρωτεϊναιμίες				
Τύπος I	Αυξημένα χυλομικρά στο πλάσμα νηστείας	Τριακυλογλυκερόλες Ελεύθερη χοληστερόλη	Διαίτα με περιορισμένα λιπαρά. Αντικατάσταση των λιπαρών μακράς αλυσίδας με τριακυλογλυκερόλες μεσαίας αλυσίδας (MCT)	Σχετικά σπάνια. Η διάγνωση γίνεται συνήθως πριν την ηλικία των 10 ετών.
Τύπος II	Οι LDL είναι αυξημένες αλλά έχουν κανονική σύσταση	Εστέρες χοληστερόλης	α) Περιορισμός της χοληστερόλης (που λαμβάνεται με την τροφή) με μείωση της κατανάλωσης κρέκων αυγού, σικωπιού και γαλακτοκομικών προϊόντων. Υποκατάσταση των παραπάνω τροφών με πολυακόρεστα έλαια, μαργαρίνες από πολυακόρεστα έλαια και αποβουτυρωμένο γάλα. β) Χορήγηση αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων (Στατίνες, Ρητίνες ανταλλαγής ανιόντων, Νικοτικό Οξύ, Φιβράτες) *	Συνθισμένη διαταραχή. Συσχετίζεται έντονα με πρώιμη ισχαιμική καρδιοπάθεια (CHD). Παιδιά που είναι ομόζυμα για τη διαταραχή αυτή, εμφανίζουν χαρακτηριστικά CHD στην πρώτη δεκαετία της ζωής τους. Τα ξανθώματα (ογκώδης συσσώρευση χοληστερόλης στο δέρμα) και προβλήματα στον κερατοειδή του ματιού είναι κοινά χαρακτηριστικά της ασθένειας. Η ασθένεια αυτή επέρχεται ως κληρονομούμενη διαταραχή αλλά και ως δευτερεύουσα διαταραχή στον υποθυρεοειδισμό.
Τύπος III	Οι LDL είναι αυξημένες και δεν έχουν κανονική σύσταση	Εστέρες χοληστερόλης Τριακυλογλυκερόλες	α) Περιορισμένη πρόσληψη χοληστερόλης β) Μείωση βάρους γ) Η σύσταση της διαίτας να είναι πρωτεϊνές: υδατάνθρακες: λιπαρά = 20 : 40 : 40 δ) Θεραπεία με φάρμακα (Φιβράτες, Νικοτινό Οξύ) *	Είναι η τρίτη συνθετότερη διαταραχή, μετά από τους τύπους II και IV. Συνοδεύεται από εκτεταμένη αγγειακή νόσο.



Τύπος IV	Αυξημένη συκέντρωση των VLDL	Τριακυλογλυκερόλες	<p>α) Έλεγχος του σωματικού βάρους</p> <p>β) Αποφυγή υπερβολικών ποσοτήτων υδατανθράκων στη διατροφή</p> <p>γ) Υπολιπιδαιμικά φάρμακα (Φιβράτες, Νικοτινικό Οξύ) *</p>	<p>Η διαταραχή αυτή σχετίζεται με δυσανεξία στη γλυκόζη και οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, καθώς και με την ταχυσαρκία.</p> <p>Δεν σχετίζεται με πρώιμη στεφανιαία νόσο σε τρίτη έκταση όπως ο τύπος II.</p> <p>Η ασθένεια αυτή επέρχεται ως κληρονομούμενη διαταραχή αλλά και ως δευτερεύουσα διαταραχή στον διαβήτη, παγκρεατίτιδα κ.Α.π..</p>
Τύπος V	Αυξημένη συκέντρωση των χυλομικρών και των VLDL	Τριακυλογλυκερόλες Εστέρες χοληστερόλης	<p>α) Μείωση βάρους</p> <p>β) Υποθερμιδική διατροφή με μειωμένου υδατανθράκων και μειωμένα λιπαρά (διατροφή πολύ δύσκολη στην εφαρμογή της)</p> <p>γ) Χορήγηση φιβράτων, Νικοτινικού Οξέος *</p>	Πολύ σπάνια διαταραχή.
Υπολιπρωτεϊναιμίες (πολύ σπάνιες)				
Συγγενής ανεπάρκεια LDL	Ανεπάρκεια ή πλήρης έλλειψη LDL, μειωμένη ικανότητα σχηματισμού χυλομικρών μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά	Εστέρες χοληστερόλης Τριακυλογλυκερόλες	Μείωση της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών μακράς αλυσίδας και αντικατάστασή τους με τριακυλογλυκερόλες μεσοίας αλυσίδας (MCT) και φυτικά έλαια με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA).	Νευρομυϊκές διαταραχές, μεταβολές στον αιφληνητισμό, ανωμαλίες των ερυθρών αιμοσφαιρίων, στεατόρροια. Διογκωμένες παρωτίδες, σπλήνα, συκώτι και λεμφικά εξογκώματα. Συσσώρευση λιπιδίων στους ενδοθηλιακούς ιστούς.
Συγγενής Ανεπάρκεια HDL (Ασθένεια Tangier)	Υπερβολικά χαμηλές συγκεντρώσεις HDL	Χοληστερόλη φωσφολιπίδια		Σχετικά σπάνια.



3.1.2. Δευτερογενείς υπερλιποπρωτεϊναιμίες

Πολλές νόσοι (όπως ο διαβήτης και η παχυσαρκία) έχουν ως αποτέλεσμα διαταραχές στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Οι διαταραχές αυτές είναι αναστρέψιμες εάν εφαρμοσθεί θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της βασικής νόσου (2).

Το ήπαρ κατέχει εξέχοντα ρόλο στη βιοσύνθεση και τον καταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Οι ασθένειες που προσβάλλουν την λειτουργία του ήπατος είναι πιθανό να επηρεάσουν τις λιποπρωτεΐνες στο πλάσμα του αίματος. Συγκεκριμένα, η χρόνια ανεπαρκής λειτουργία του ήπατος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα, αφενός, τις ελλείψεις στις λιπάσες που συμμετέχουν στον καταβολισμό των υπολειμμάτων λιπιδίων και, αφετέρου, την έλλειψη στο ένζυμο λεκιθινοχολεστερολακυλο-τρανσφεράση (LCAT) η οποία έχει ως αποτέλεσμα την υπερτριακυλογλυκερολαιμία και την υπερχοληστερολαιμία (2).

Άλλες νόσοι που συνδέονται με υπερβολική συγκέντρωση ολικής και LDL χοληστερόλης είναι ο υποθυρεοειδισμός, η νευρική ανορεξία και η υπερλειτουργία της υπόφυσης. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, επίσης, συνδέεται με αυξημένη σύνθεση και μειωμένο καταβολισμό των VLDL (2,4). Αιτίες που προκαλούν υπερβολική συγκέντρωση τριγλυκεριδίων στο αίμα είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (μία ορμονική διαταραχή που συνοδεύεται από υπερβολική τριχοφυΐα, παχυσαρκία και ακανόνιστο κύκλο), το πολλαπλό μύλωμα (μία ασθένεια που χαρακτηρίζεται από αδυναμία, αναιμία, αιμορραγία), το λέμφωμα (όγκοι της λέμφου) (4).

3.1.3. Υπολιποπρωτεϊναιμίες

Οι διαταραχές αυτές, στις οποίες οι συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών είναι χαμηλότερες από τις φυσιολογικές ή υπάρχει πλήρης απουσία μιας κατηγορίας λιποπρωτεϊνών, είναι πολύ σπανιότερες από τις διαταραχές που χαρακτηρίζονται από αυξημένες συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών (2).

3.2. Νόσοι με τις οποίες σχετίζονται οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία είναι δύο νόσοι που σχετίζονται μεταξύ τους, αποτελούν σημαντικά προβλήματα υγείας στις μοντέρνες κοινωνίες και συμπεριλαμβάνονται στις λεγόμενες νόσους της αφθονίας (2).

3.2.1. Παχυσαρκία

Παχυσαρκία είναι η υπέρμετρη αποθήκευση τριακυλογλυκερολών στο λιπώδη ιστό και συμβαίνει όταν η πρόσληψη ενέργειας από τον ανθρώπινο



οργανισμό υπερβαίνει την κατανάλωση ενέργειας για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα (2).

Στην παχυσαρκία, η συσσώρευση των λιπιδίων στο λιπώδη ιστό είναι μόνο το τελικό στάδιο μιας σειράς μεταβολικών αλλαγών (όχι απαραίτητα διαταραχών) στο μεταβολισμό που πραγματοποιείται στο λιπώδη ιστό. Τα λιπαρά που λαμβάνουμε με την διαίτα περιέχουν υπερδωπλάσια ενέργεια ανά γραμμάριο, από τους υδατάνθρακες και τις πρωτεΐνες, έτσι ώστε η πλούσια σε λιπαρά διατροφή, που ακολουθείται σε πολλές δυτικές κοινωνίες, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Παρόλα αυτά, κάποιοι πληθυσμοί έχουν την τάση να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες λιπαρών αλλά δεν εμφανίζουν υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας, όπως επίσης και κάποια άτομα μπορεί να λαμβάνουν με την διαίτα τους περισσότερη ενέργεια από τις ανάγκες τους αλλά δεν αυξάνεται το σωματικό βάρος τους (2).

Στα αίτια της παχυσαρκίας περιλαμβάνεται όχι μόνο η αυξημένη πρόσληψη ενέργειας αλλά και η μειωμένη κατανάλωση ενέργειας. Στις μοντέρνες κοινωνίες υπάρχει γενική μείωση της ανάγκης κατανάλωσης ενέργειας, τόσο η εργασία όσο και οι ασχολίες στον ελεύθερο χρόνο γίνονται όλο και πιο καθιστικές. Οι διαφορές μεταξύ ατόμων στην απόδοση του μεταβολισμού μπορούν εν μέρει να εξηγηθούν γιατί κάποια άτομα παχύνουν εύκολα ενώ άλλα παραμένουν αδύνατα παρόλο που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες φαγητού. Αυξημένη κατανάλωση ενέργειας παρατηρείται επίσης, μετά από κάθε γεύμα επειδή οι βιοχημικές αντιδράσεις που πραγματοποιούνται κατά τον μεταβολισμό των συστατικών της τροφής (μετά την πέψη και την απορρόφηση λιπών, πρωτεϊνών και υδατανθράκων) είναι ενδόθερμες, δηλαδή λαμβάνουν ενέργεια από το περιβάλλον τους για να πραγματοποιηθούν (2).

3.2.2. Σακχαρώδης διαβήτης

Ο διαβήτης είναι διαταραχή του μεταβολικού ελέγχου που προκύπτει είτε λόγω έλλειψης ινσουλίνης (Τύπος I) ή λόγω μειωμένης ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη (Τύπος II)(2).

Ο «γεροντικός» διαβήτης (διαβήτης Τύπου II ή μη-ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, NIDDM) συνδέεται με την παχυσαρκία, την υπερλιπιδωπρωτεϊναιμία και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Η αιτιολογία του διαβήτη Τύπου II είναι ακόμα αρκετά ασαφής αλλά πιθανά λαμβάνει χώρα η εξής σειρά σταδίων. Η αρχική πάθηση αφορά την αντίσταση διάφορων περιφερειακών ιστών (μυϊκός, λιπώδης ιστός) στην δράση της ινσουλίνης, οπότε απαιτείται περισσότερη ινσουλίνη για να παραχθεί ένα συγκεκριμένο μεταβολικό αποτέλεσμα. Για να υπερνικήσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, τα παγκρεατικά β-



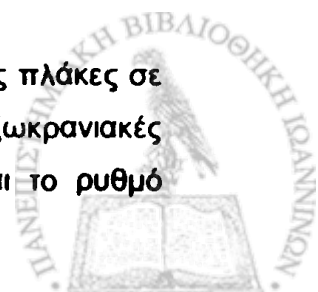
κύτταρα υποχρεώνονται να εκκρίνουν υπερβολικές ποσότητες ινσουλίνης με αποτέλεσμα την υπερινσουλιναίμια. Μετά από πολλά έτη υπερέκκρισης ινσουλίνης, τα παγκρεατικά β-κύτταρα παθαίνουν βλάβη και σταματούν να παράγουν ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την έλλειψη ινσουλίνης και την εμφάνιση διαβήτη Τύπου I (2).

Στην περίπτωση του «νεανικού» διαβήτη (διαβήτης Τύπου I ή ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, IDDM) τα παγκρεατικά β-κύτταρα παράγουν ανεπαρκή ποσότητα ινσουλίνης ή δεν παράγουν καθόλου ινσουλίνη, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να διατηρηθεί η κανονική ομοιόσταση της γλυκόζης. Η κατάσταση αυτή ελέγχεται με ενέσεις κατάλληλων ποσοτήτων ινσουλίνης σε συνδυασμό με προσεκτικό έλεγχο της διαίτας. Ο διαβήτης Τύπου I συνδέεται με ισχνότητα και με μειωμένο επίπεδο της σύνθεσης λιπαρών οξέων και της εστεροποίησής τους. Η χορήγηση ινσουλίνης αναστρέφει αυτές τις μεταβολικές ανωμαλίες (2).

Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ο διαβήτης τύπου II, η υπερλιπιδαιμία και άλλες μεταβολικές διαταραχές, συνδέονται εντονότερα με την ανδροειδή παχυσαρκία (τύπος παχυσαρκίας, χαρακτηριστική για τους άνδρες, στην οποία ο πλεονάζων λιπώδης ιστός κατανέμεται στο άνω μέρος του σώματος και κυρίως γύρω από την μέση) ενώ η γυνοειδής παχυσαρκία (τύπος παχυσαρκίας, χαρακτηριστική για τις γυναίκες, στην οποία ο πλεονάζων λιπώδης ιστός κατανέμεται στο κάτω μέρος του σώματος και κυρίως στους γοφούς και τους γλουτούς) δημιουργεί πολύ λιγότερες μεταβολικές διαταραχές. Η σύνδεση των προαναφερόμενων μεταβολικών διαταραχών με την ανδροειδή παχυσαρκία είναι τόσο έντονη, που ο κίνδυνος για την εμφάνισή τους μπορεί να υπολογιστεί από τον λόγο (αναλογία) της μέσης προς την περιφέρεια των γοφών (2).

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και II αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση στεφανιαίας νόσου, καθώς συνδέονται με την αυξημένη εμφάνιση τριγλυκεριδίων και LDL στο αίμα, και επίσης με μειωμένες τιμές HDL (5). Το αρνητικό αυτό λιπιδαιμικό προφίλ μπορεί να υπάρξει ακόμη και πριν την εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη, πιθανώς λόγω της παχυσαρκίας, της υπεργλυκαιμίας και της ηλικίας (6). Στην περίπτωση αυτή, οι περισσότεροι αθηρωματογόνες αλλαγές παρατηρούνται σε άτομα που έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη, εν σχέσει με άτομα με μειωμένη έκκριση ινσουλίνης (7). Σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς, η δυσλιπιδαιμία και ο φτωχός γλυκαιμικός έλεγχος μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (8).

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αναπτύσσουν αθηρωματικές πλάκες σε τρία, κυρίως, σημεία: τις στεφανιαίες αρτηρίες, τα κάτω άκρα και τις εξωκρανιακές καρωτιδικές αρτηρίες. Ο διαβήτης αυξάνει το επίπεδο εμφάνισης και το ρυθμό



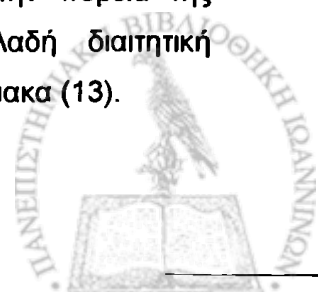
συσσώρευσης αθηρωματικών πλακών. Όσον αφορά στη στεφανιαία νόσο, ο κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου και μάλιστα θανατηφόρου είναι μεγάλος σε ποσοστό και τα άτομα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν σοβαρές επιπλοκές, τέτοιες ώστε να πρέπει να εισαχθούν σε νοσοκομείο. Μάλιστα, ο κίνδυνος είναι παρόμοιος, αν και λίγο χαμηλότερος, με αυτόν ασθενών που ήδη έχουν νοσήσει από στεφανιαία νόσο (3,9). Επίσης διατρέχουν πολύ σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης νέου επεισοδίου. Αναφέρεται παρακάτω ότι οι γυναίκες διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, λόγω της προστατευτικής δράσης των ορμονών. Η δράση αυτή εκμηδενίζεται όταν πρόκειται για διαβητικές γυναίκες (10).

Τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας των ΗΠΑ (2002), στο πλαίσιο του εθνικού τους προγράμματος ενημέρωσης για το διαβήτη, δίδουν στοιχεία που αποδεικνύουν τη στενή σχέση του σακχαρώδη διαβήτη και της στεφανιαίας νόσου. Σύμφωνα με την πηγή αυτή, το μεγαλύτερο ποσοστό των διαβητικών πεθαίνουν από καρδιοπάθεια ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι θάνατοι έχουν αυξηθεί κυρίως στις διαβητικές γυναίκες (11). Το συντριπτικό ποσοστό των διαβητικών τύπου II έχουν ανώμαλο λιπιδαιμικό προφίλ, ενώ πολλοί εμφανίζουν επίσης παχυσαρκία και υψηλή αρτηριακή πίεση (11,12).

Η θεραπεία των υπερλιπιδαιμικών διαβητικών ατόμων ακολουθεί τις γενικές κατευθύνσεις με τα μη διαβητικά άτομα (5), όπως αναφέρεται αναλυτικά παρακάτω, με πρωτεύοντα στόχο τη μείωση της LDL και σε δεύτερο επίπεδο την αύξηση της HDL και τη μείωση των τριγλυκεριδίων. Παρόλα αυτά, οι έρευνες που έχουν γίνει μέχρι σήμερα δεν έχουν αποδείξει τη χρησιμότητα της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ των διαβητικών ασθενών για τη μείωση της πρόκλησης στεφανιαίας νόσου (5).

3.2.3. Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από πέντε παράγοντες. Όταν οι παράγοντες αυτοί συνυπάρχουν στο άτομο, τότε, το άτομο αυτό έχει διπλάσιο κίνδυνο να νοσήσει από εγκεφαλικό ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι παράγοντες αυτοί είναι: η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υψηλή γλυκόζη στο αίμα, η υπέρταση, η υπερτρυγλυκεριδαιμία, η παχυσαρκία κυρίως συγκεντρωμένη στην κοιλιακή χώρα και τα χαμηλά επίπεδα HDL. Οι παράγοντες αυτοί αποτελούν ο καθένας χωριστά ανεξάρτητους παράγοντες για την πρόκληση καρδιοπαθειών. Η θεραπεία των ατόμων που ασθενούν από μεταβολικό σύνδρομο ακολουθεί την πορεία της αντιμετώπισης των ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου, δηλαδή διαιτητική αντιμετώπιση και άσκηση, ενώ σε δεύτερο στάδιο χορηγούνται φάρμακα (13).



3.2.4. Αλλοιώσεις των αιμοφόρων αγγείων

Ο όρος καρδιαγγειακή νόσος περιλαμβάνει ένα εύρος παθήσεων που σχετίζονται με παθολογικές αλλοιώσεις στα αιμοφόρα αγγεία και κυρίως σε αυτά που συνδέονται με την καρδιά και τον εγκέφαλο. Η κύρια αιτία θανάτου είναι η ισχαιμική καρδιοπάθεια (IHD) ή στεφανιαία νόσος (CHD) (ΣΝ), όπως συνήθως ονομάζεται. Στη ΣΝ, οι στεφανιαίες αρτηρίες στενεύουν, από τη συσσώρευση επικαθίσεων, σε τέτοιο βαθμό που να παρεμποδίζουν την κυκλοφορία του αίματος και η αιμάτωση να μην επαρκεί για τις μεταβολικές ανάγκες της καρδιάς (Φωτογραφία 2). Επίσης, οι τοπικές συνθήκες που επικρατούν στις στεφανιαίες αρτηρίες, μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων και σχηματισμού θρόμβου. Η άμεση αιτία θανάτου είναι η αποτυχία παροχής οξυγόνου σε επαρκώς μεγάλο τμήμα του καρδιακού μυός (2).

Οι παθήσεις των περιφερειακών αγγείων αναφέρονται στα αιμοφόρα αγγεία των άκρων, για παράδειγμα, και παρόλο που δεν είναι κύρια αιτία θανάτου, δημιουργούν σημαντική νοσηρότητα (καχεξία) και δυσφορία (ενόχληση) στον ασθενή (2).



Φωτογρ. 2: Αθηροσκληρωτική πλάκα.

Από: Stryer Lubert: Βιοχημεία, Τόμος II,
έκδοση 2^η, σελ. 614, 1997.

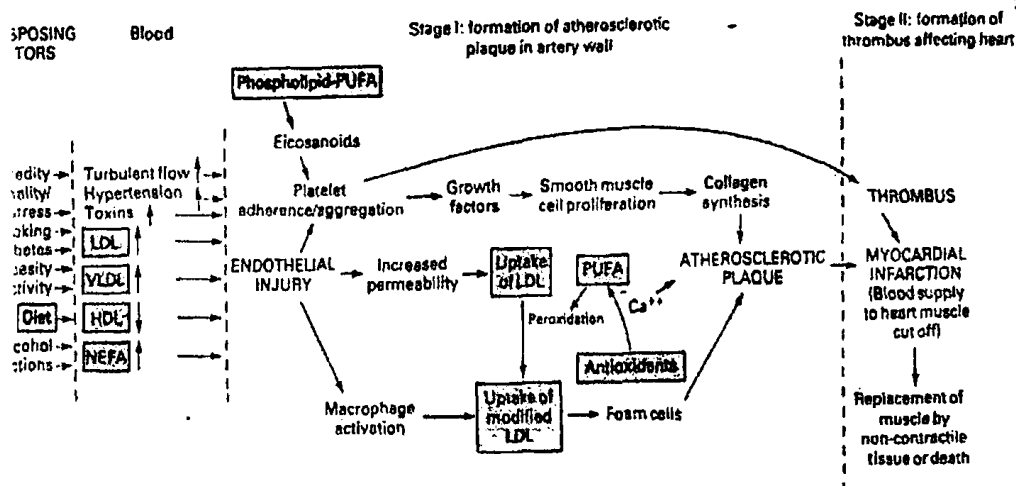
3.2.4.1. Περιγραφή του μηχανισμού της ισχαιμικής καρδιοπάθειας

Η ισχαιμική καρδιοπάθεια (IHD) έχει δύο ευδιάκριτες φάσεις. Η πρώτη φάση είναι η αθηροσκλήρωση, μια μη κανονική πάχυνση του εσωτερικού τοιχώματος της αρτηρίας που μειώνει το μέγεθος του αρτηριακού αυλού. Η πάχυνση προκαλείται από την συσσώρευση πλάκας, η οποία αποτελείται από μαλακά μυϊκά κύτταρα, συνδετικό ιστό, μυκοπολυσακχαρίτες, αφρώδη κύτταρα γεμάτα λίπος (που



περιέχουν στο μεγαλύτερο ποσοστό εστέρες της χοληστερόλης), και επικαθίσεις ασβεστίου. Το τοίχωμα της αρτηρίας παχιάνει τοπικά και χάνει την ελαστικότητά του. Από μελέτες σε πειραματόζωα διαπιστώθηκε ότι η διατροφή τους με μεγάλες ποσότητες λιπαρών, που περιέχουν κυρίως κορεσμένα λιπαρά οξέα και χοληστερόλη, οδηγεί σε υπερλιποπρωτεϊναιμία και στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας, στην οποία έχουν επικαθίσει λιπίδια που προέρχονται (εν μέρει τουλάχιστον) από τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος (2).

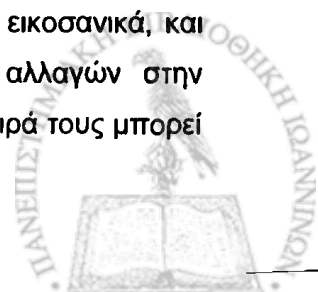
Η δεύτερη φάση (όπου ορισμένες φορές συμβαίνει και το θανατηφόρο επεισόδιο) στη ΣΝ είναι ο σχηματισμός ενός θρόμβου στη στεφανιαία αρτηρία, συνήθως στο σημείο όπου υπάρχει αθηρωματική πλάκα, με αποτέλεσμα να διακόπτεται η παροχή αίματος στην καρδιά (έμφραγμα του μυοκαρδίου - myocardial infarction). Αυτό οδηγεί είτε στον εκφυλισμό ενός μέρους του καρδιακού ιστού (που έχει την ικανότητα να συστέλλεται) και την αντικατάστασή του από ουλώδη ιστό (που δεν έχει την ικανότητα να συστέλλεται) είτε σε πλήρη παύση του καρδιακού παλμού (2) (Σχήμα 9).



Σχήμα 9: Πιθανός μηχανισμός ανάπτυξης της ισχαιμικής καρδιοπάθειας.

Από: Gurr M.I., Harwood J.L.: Lipid Biochemistry, An Introduction. 4th edn, pp. 236, 1991.

Στο ενδοθήλιο του εσωτερικού μέρους της αρτηρίας δημιουργείται μια αρχική κάκωση, η οποία οφείλεται σε μια σειρά χημικών ουσιών (μία από τις οποίες μπορεί να είναι το υπεροξειδίο της LDL), τοξινών, ιογενών μολύνσεων ή αντιδράσεων στα πλαίσια του ανοσοποιητικού συστήματος. Το τραύμα αυτό διεγείρει την συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Τα λιπίδια διαδραματίζουν ρόλο στο σημείο αυτό, διαμέσου της μετατροπής των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε εικοσανικά, και στην διαμόρφωση του σχηματισμού τελικών προϊόντων μέσω αλλαγών στην ισορροπία των διάφορων τύπων λιπαρών οξέων, τα οποία με την σειρά τους μπορεί



να επηρεαστούν από την διατροφή. Η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων ακολουθείται από την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων (που προέρχονται από τα αιμοπετάλια) οι οποίοι εκκινούν μια φάση πολλαπλασιασμού κυττάρων. Σε αυτό οφείλεται ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων, που είναι χαρακτηριστικός της αρτηριακής βλάβης (2).

Ένα άλλο χαρακτηριστικό της αρτηριακής βλάβης είναι η παρουσία αφρωδών κυττάρων γεμάτων με λιπίδια. Παρόλο που παλαιότερα θεωρείτο ότι τα αφρώδη κύτταρα προέρχονται από τα λεία μυϊκά κύτταρα (κυρίως εξαιτίας της ικανότητας των τελευταίων να προσλαμβάνουν λιπίδια από τις LDL μέσω μηχανισμού που εξαρτάται από τους υποδοχείς), νέα στοιχεία υποδεικνύουν ότι πολλά, εάν όχι όλα, από τα αφρώδη κύτταρα προέρχονται από μακροφάγα που κυκλοφορούν στο αίμα. Τα μακροφάγα αυτά προσκολλούνται στο ενδοθήλιο και διεισδύουν στο χώρο κάτω από το ενδοθήλιο. Εκεί απορροφούν λιποπρωτεΐνες, οι οποίες περιέχουν μεγάλα ποσοστά εστέρων χοληστερόλης. Μια σημαντική παρατήρηση είναι ότι τα μακροφάγα προσλαμβάνουν τις κανονικές LDL με πολύ αργό ρυθμό, ενώ προσλαμβάνουν τις τροποποιημένες LDL περισσότερο μέσω του «καθαριστή» υποδοχέα. Πιθανώς, η δημιουργία υπεροξειδίων των λιπιδίων, που συμβαίνει in vivo (ίσως ως συνέπεια τοπικής έλλειψης αντιοξειδωτικών), παρέχει τις τροποποιημένες LDL που προσλαμβάνονται μέσω του «καθαριστή» υποδοχέα. Είναι γνωστό ότι η μετατροπή των κανονικών LDL σε υπεροξειδία των LDL αναστρέφεται παρουσία επαρκών ποσοτήτων βιταμίνης E. Είναι επίσης γνωστό και αποδεδειγμένο ότι οι αρτηριακές βλάβες χαρακτηρίζονται από υψηλές συγκεντρώσεις υπεροξειδίων, αλλά δεν είναι σίγουρο εάν οι υψηλές συγκεντρώσεις των υπεροξειδίων είναι η αιτία των αρτηριακών βλαβών ή εάν τα υπεροξειδία είναι προϊόντα του διαταραγμένου μεταβολισμού ενός θνήσκοντος ιστού. Η μόνη άλλη τάξη κανονικών (φυσικών) λιποπρωτεϊνών, οι οποίες συνδέονται με τους «καθαριστές» υποδοχείς των μακροφάγων είναι οι β-VLDL. Οι λιποπρωτεΐνες αυτές δεν ανιχνεύονται στο πλάσμα του αίματος υγιών ατόμων, αλλά συσσωρεύονται στο πλάσμα ασθενών με υπερλιποπρωτεϊναιμία Τύπου III καθώς και στο πλάσμα ζώων και ανθρώπων, των οποίων οι δίαιτες περιλαμβάνουν υπερβολικά μεγάλες ποσότητες χοληστερόλης (2).

Ο τομέας της έρευνας των λιπιδίων μπορεί να συμβάλει έτι περαιτέρω στην αποσαφήνιση αυτού του περίπλοκου προβλήματος της αιτιολογίας της εμφάνισης των υπερλιποπρωτεϊναιμιών και κατ' επέκταση στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (2).



3.2.4.2. Πιθανή αιτιολογία πρόκλησης καρδιοπαθειών

Ο συσχετισμός μεταξύ της LDL και του κινδύνου για ανάπτυξη ΣΝ είναι πολύ ασθενέστερος για μεμονωμένα άτομα μέσα σε ένα πληθυσμό παρά μεταξύ πληθυσμών, γεγονός που υποδεικνύει ότι άλλοι παράγοντες, περιβαλλοντικοί και τρόπου ζωής, μπορεί να ασκούν μεγαλύτερη επίδραση (2).

Άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΝ είναι το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπερβολικά κατανάλωση οινοπνεύματος, η ανδροειδής παχυσαρκία, ο διαβήτης Τύπου II, η έλλειψη άσκησης, το άγχος και γενικότερα ο τύπος της προσωπικότητας του ατόμου, παράγοντες οι οποίοι μπορεί από μόνοι τους να συσχετίζονται με τις συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος (2,4). Επίσης, φάρμακα όπως τα κορτικοστεροειδή, τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη, οι κυκλοσπορίνες, ορισμένοι τύποι διουρητικών, δύνανται να προκαλέσουν αυξημένη συγκέντρωση LDL ή τριγλυκεριδίων (4). Παρόλα αυτά, οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου μπορούν να θεωρηθούν υπεύθυνοι μόνο για το ένα τρίτο των περιστατικών ΣΝ (2).

3.3. Επιδημιολογικά στοιχεία

Στην επιδημιολογία, ο ερευνητής παρατηρεί με ποιο τρόπο τα είδη των ασθενειών που εμφανίζονται σε ένα πληθυσμό συσχετίζονται στατιστικά με ενδογενείς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που ισχύουν για τον πληθυσμό αυτό. Πρέπει να σημειωθεί ότι η επιδημιολογία μπορεί να δώσει μόνο στατιστικούς συσχετισμούς. Δεν μπορεί να δώσει καμιά πληροφορία για τους μηχανισμούς. Αυτό απαιτεί πειραματικές αποδείξεις.

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι κύρια αιτία θανάτων παγκοσμίως και τα άτομα με υψηλό επίπεδο χοληστερόλης κινδυνεύουν ιδιαίτερα. Οι υπερλιποπρωτεϊναιμίες, πρωτογενείς και δευτερογενείς, αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξή τους (2,14). Οι παράγοντες που προκαλούν την αθηρωμάτωση δρουν από πολύ νωρίς στη ζωή των ατόμων που έχουν τους αντίστοιχους παράγοντες κινδύνου, ακόμη και από την ηλικία των 20 ετών (15).

Επιδημιολογικά και πειραματικά στοιχεία υποστηρίζουν τη θεωρία για την σχέση λιπιδίων και καρδιαγγειακής νόσου, τα κύρια αξιώματα της οποίας είναι:

α) Η υπερλιπιδαιμία είναι η κύρια αιτία μιας σειράς γεγονότων που οδηγούν στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών.

β) Η πρώτη αιτία της υπερλιπιδαιμίας είναι η υπερκατανάλωση λιπαρών και ιδιαίτερα κορεσμένων λιπαρών οξέων στην διατροφή.

Εάν τα προαναφερόμενα αξιώματα γίνουν δεκτά, τότε:



γ) Η τροποποίηση της διατροφής πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της συγκέντρωσης των λιπιδίων στα αίμα.

δ) Η μείωση της συγκέντρωσης των λιπιδίων στα αίμα πρέπει να έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τη ΣΝ (2).

Πριν από αρκετές δεκαετίες ανακαλύφθηκε η στενή σχέση μεταξύ του μέσου όρου χοληστερόλης στον ορό του αίματος, σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό, και του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Πληθυσμοί με υψηλό μέσο όρο χοληστερόλης και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, φαίνεται επίσης να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες λιπαρών και κορεσμένων λιπαρών οξέων, παρόλο που υπάρχουν πολλές εξαιρέσεις στον κανόνα αυτό. Νεώτερες έρευνες μας οδηγούν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ισχυρότερος συσχετισμός της ΣΝ με την LDL παρά με την ολική χοληστερόλη του πλάσματος.

Αντίθετα, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν τη θνησιμότητα ατόμων που είχαν χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης. Η μόνη περίπτωση θανατηφόρας νόσου που πλήττει πληθυσμούς δυτικών χωρών είναι το αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, για την πρόκληση του οποίου το χαμηλό επίπεδο χοληστερόλης θεωρείται υπεύθυνο περίπου για το 6% των περιπτώσεων (16).

Άλλη μια νέα ανακάλυψη είναι ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αίματος μιας ασυνήθιστης λιποπρωτεΐνης, που ονομάστηκε Lp(a), σχετίζονται με αύξηση κατά 2 έως 3 φορές του κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Η Lp(a) έχει παρόμοια δομή με την LDL αλλά έχει υψηλότερη πυκνότητα και διαφορετική ηλεκτροφορητική κινητικότητα. Οι λειτουργίες και ο τρόπος γένεσης των Lp(a) είναι ακόμα άγνωστα (2). Ορισμένοι πιστεύουν ότι οφείλεται σε γονιδιακή ανωμαλία και συμβάλλει στην επιτάχυνση της ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών (17). Αναφέρεται ότι τα υψηλά επίπεδα της Lp(a) μπορούν να διπλασιάσουν τον κίνδυνο να νοσήσει ένα άτομο από καρδιοπάθεια πριν τα 55 έτη του (18). Η σηματοδότηση της Lp(a) ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιοπάθειας επιβεβαιώνεται και στο γυναικείο πληθυσμό (19).

Ένα επίσης σημαντικό επιδημιολογικό εύρημα είναι ότι η συγκέντρωση της HDL του πλάσματος (και ειδικότερα της HDL₂) σχετίζεται αντίστροφα με τον κίνδυνο ΙHD. Δηλαδή η HDL και παράγοντες που αυξάνουν την συγκέντρωσή της στο πλάσμα του αίματος μπορεί να προστατεύουν έναντι της ΙHD (2,20). Οι συγκεντρώσεις της HDL έχουν την τάση να είναι υψηλότερες στις γυναίκες, από ό,τι στους άνδρες. Ακόμα, οι συγκεντρώσεις της HDL είναι υψηλότερες στους ανθρώπους που ασκούνται (2). Συνήθως, η αναλογία HDL και ολικής χοληστερόλης πρέπει να είναι 1:3 (21).



Οι Uemura & Pisa (1988) αναφέρουν ότι κατά τη δεκαετία του 1980, τα ποσοστά θνησιμότητας κυρίως στους άνδρες αυξήθηκαν σε ότι αφορά τις καρδιαγγειακές νόσους. Βέβαια δεν μπορούν κατά τους ερευνητές να εξαχθούν συμπεράσματα διακρατικά, δεδομένων των διαφορετικών μεθόδων διάγνωσης σε κάθε χώρα και της διαφοροποίησης των ποσοστών ανά φύλο και ηλικιακή κατηγορία (22). Νεότερα στοιχεία της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας αναφέρουν ότι οι καρδιαγγειακές νόσοι ευθύνονται παγκοσμίως για το θάνατο 14.000.000 ανθρώπων κατά το έτος 1990, ενώ η στεφανιαία νόσος είναι η πέμπτη αιτία θανάτων. Για το έτος 2020 αναμένεται να αποτελέσει την πρώτη αιτία θανάτων (23,24).

Στον ελληνικό χώρο, συγκεκριμένα, οι Πίτσαβος και Χρυσόχου (2001) αναφέρουν ότι η στεφανιαία νόσος το 1998 αποτέλεσε τη δεύτερη αιτία θανάτων και προκάλεσε 110 θανάτους ανά 10.000 άτομα (θνησιμότητα). Αιτίες υπεύθυνες για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου στους Έλληνες αναφέρονται το κάπνισμα κυρίως στους άντρες, η παχυσαρκία στις ηλικίες κυρίως άνω των 45 ετών, η υπέρταση σε ποσοστό 10%, η υπερχοληστερολαιμία σε ποσοστό 20% στους άντρες και 17% στις γυναίκες. Αυτή τη στιγμή βρίσκονται σε εξέλιξη δύο επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες μελετούν τους παράγοντες κινδύνου και τις επιπτώσεις της στεφανιαίας νόσου στον Ελληνικό πληθυσμό (23). Το πρόγραμμα ΕΠΙΚ (Ευρωπαϊκό πρόγραμμα Ιατρικής και Κοινωνίας) ξεκίνησε στην Ελλάδα ταυτόχρονα με άλλες εννέα ευρωπαϊκές χώρες. Αφορά τη συγκέντρωση επιδημιολογικών στοιχείων για τη σχέση διατροφής-τρόπου ζωής με κακοήθεις νεοπλασίες και άλλα χρόνια νοσήματα (25). Στοιχεία του ΕΠΙΚ για την Ελλάδα αναφέρουν ότι οι άνδρες είναι υπέρβαροι πάνω από 50% και παχύσαρκοι 20-33% σε ηλικίες άνω των 45 ετών. Οι γυναίκες άνω των 35 ετών είναι σε ποσοστό περίπου 33% υπέρβαρες ενώ είναι άνω του 50% παχύσαρκες στις ηλικίες άνω των 64 ετών. Όσον αφορά στο κάπνισμα, άνω του 50% των ανδρών ηλικίας κάτω των 54 ετών είναι καπνιστές, ενώ τα ποσοστά για τις γυναίκες παρουσιάζονται ιδιαίτερα αυξημένα στις νεαρές ηλικίες. Η ολική χοληστερόλη ήταν υψηλή σε ηλικίες άνω των 45 ετών σε άντρες και γυναίκες, ενώ τα ποσοστά HDL στο 50% των ανδρών ως 55 ετών ήταν επικίνδυνα χαμηλά. Τα ποσοστά άσκησης ήταν κάτω του 10% για άνδρες και γυναίκες (28.290 ενήλικοι άντρες και γυναίκες από όλη την Ελλάδα (26).

Οι σοβαρές επιπτώσεις των καρδιακών νόσων αναφέρονται τόσο στη θνησιμότητα, όσο και στη νοσηρότητα. Η ζωή του ασθενούς επιβαρύνεται με αρνητικά συναισθήματα μιας μη φυσιολογικής πλέον ζωής (27).



4. Αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας

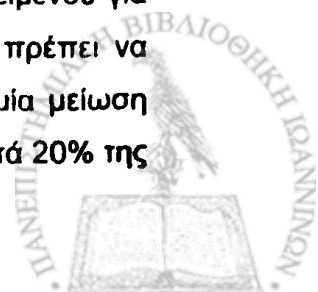
4.1. Αλλαγές στον τρόπο διαβίωσης

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ιδιαίτερα η στεφανιαία νόσος και τα εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν την πιο συχνή αιτία θανάτων παγκοσμίως, περίπου το 1/3 των θανάτων (27,28). Αιτία για την ανησυχητική αύξηση των νοσημάτων αυτών αποτελεί ο σύγχρονος τρόπος ζωής: η καθιστική ζωή, η έλλειψη άσκησης, η κακή διατροφή, το κάπνισμα και το αυξημένο άγχος (27,29). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου οφείλεται σε συντριπτικό ποσοστό σε παράγοντες όπως η ηλικία, η αρτηριακή πίεση, οι καπνιστικές συνήθειες και η συγκέντρωση χοληστερόλης στο αίμα (28,30,31). Το αυξημένο επίπεδο λιπιδίων στο αίμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και στις γυναίκες, αν και σε ποσοστό μικρότερο από τους άνδρες (28,32,33). Μάλιστα, όσο υψηλότερη είναι η συγκέντρωση ολικής και LDL χοληστερόλης στο αίμα, τόσο πιο πολύ αυξάνεται ο κίνδυνος για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου (28).

Επίσης, ασθενείς οι οποίοι υποφέρουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, διατρέχουν εξίσου μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακών νοσημάτων και ως εκ τούτου πρέπει να ακολουθούν εντατικό πρόγραμμα αλλαγών στον τρόπο ζωής τους, προκειμένου για την πρόληψη εμφάνισης καρδιακών επεισοδίων (34,36).

Συνεπεία των παραπάνω, απαιτείται άμεση αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, προκειμένου για τον περιορισμό των αρνητικών συνεπειών στην υγεία. Η Δεύτερη Μικτή Ευρωπαϊκή Επιτροπή (Second Joint Task Force of European and Other Societies on Prevention of CHD) (2001) αναφέρει τους στόχους για την πρόληψη καρδιοπαθειών στο γενικό πληθυσμό. Οι στόχοι αυτοί είναι, κατά σειρά προτεραιότητας, οι υγιείς διαιτητικές συνήθειες, η τακτική φυσική δραστηριότητα, η αποφυγή του καπνίσματος, η επίτευξη τιμής χοληστερόλης στα 190 mg/dl, η αρτηριακή πίεση στα 130-80 mmHg και ο δείκτης μάζας σώματος κάτω του 25 (31).

Η άμεση αντιμετώπιση της υψηλής χοληστερόλης στο αίμα προστατεύει σημαντικά το άτομο από την πρόκληση ισχαιμικής καρδιοπάθειας, όπως αναφέρουν οι Law, Wald και Thompson (1994), συλλέγοντας στοιχεία από πληθυσμιακές μελέτες (545.000 άτομα και, εξ αυτών, 22.000 ασθενείς με στεφανιαία νόσο). Όσο πιο νεαρό σε ηλικία είναι το άτομο τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό πρόληψης εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας (από 50% στην ηλικία των 50 ετών, το ποσοστό πρόληψης μειώνεται στο 20% στην ηλικία των 70 ετών). Προκειμένου για τη μείωση της θνησιμότητας, τα ποσοστά μείωσης της χοληστερόλης πρέπει να είναι τουλάχιστον 8-9% (37). Οι Jousilahti et al. (1998) αναφέρουν ότι μία μείωση του επιπέδου χοληστερόλης κατά 10% μπορεί να οδηγήσει σε μείωση κατά 20% της



θησιμότητας από στεφανιαία νόσο (38). Τα θετικά αποτελέσματα αρχίζουν να γίνονται ορατά μετά περίπου δύο χρόνια, ενώ η θετική επίδραση εμφανίζεται περίπου σε πέντε χρόνια (176). Η μείωση του επιπέδου της LDL στο αίμα κρίνεται απαραίτητη, μαζί με τον έλεγχο των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου, δεδομένου ότι τα μόρια LDL συμβάλλουν όχι μόνο στη δημιουργία των αθηρωματικών πλακών αλλά και στη δημιουργία τοπικών οιδημάτων, κυκλοφοριακών προβλημάτων και αποσταθεροποίησης των αθηρωματικών πλακών, η οποία οδηγεί στην απόφραξη των αγγείων με συνέπεια το αιφνίδιο καρδιακό επεισόδιο (39).

Βεβαίως υπάρχουν και παράγοντες, που σχετίζονται με το φύλο των ατόμων ή την κληρονομικότητα, οι οποίοι δεν είναι δυνατό να τροποποιηθούν. Σε σχέση με το φύλο, αναφέρεται ότι οι άνδρες μπορούν να ασθενήσουν πιο εύκολα από καρδιοπάθειες, ενώ οι γυναίκες λιγότερο, λόγω των προστατευτικών ορμονών που έχουν στις γόνιμες ηλικίες (οιστρογόνα). Οι Kris-Etherton και Krummel (1993) αναφέρουν όμως ότι οι γυναίκες ηλικίας 55-74 ετών αντιμετωπίζουν κατά 50% τους παράγοντες κινδύνου που τις θέτουν υποψήφιες για υπολιπιδαιμική διαίτα, όπως υπέρταση, αυξημένο βάρος και αυξημένο επίπεδο χοληστερόλης και λιπιδίων στο αίμα) (32). Οι περισσότεροι όμως από τους παράγοντες αυτούς μπορούν να εξαλειφθούν έτσι ώστε να προληφθεί η αθηροσκλήρωση (27,40).

Η αλλαγή του τρόπου ζωής εμπεριέχεται στην πρωτογενή πρόληψη, όπου σκοπός είναι η μη εμφάνιση ή η μείωση ή εξαφάνιση των παραγόντων κινδύνου που οδηγούν στην εμφάνιση χρονίων και άλλων νοσημάτων (41,42). Όταν ο ασθενής έχει ήδη νοσήσει, τότε αναφερόμαστε στη δευτερογενή πρόληψη, όπου η αλλαγή του τρόπου ζωής στοχεύει στον περιορισμό της εξέλιξης της βλάβης και της εμφάνισης νέων καρδιακών επεισοδίων (41).

Η αλλαγή στον τρόπο ζωής συνίσταται στη μείωση των παραγόντων που αποτελούν κίνδυνο για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακά επεισόδια. Οι παράγοντες κινδύνου είναι: αυξημένη χοληστερόλη και λιπίδια του αίματος, αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα, παχυσαρκία, διαβήτης, διατροφή με πολλά λιπαρά, καθιστική ζωή, στρες (27,40,41). Η συνδυασμένη τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου αναφέρεται στη διακοπή του καπνίσματος, στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (στόχος: 140/90 mm Hg), στη μείωση της LDL (στόχος: 160 mg/dL όταν υπάρχει μόνο ένας παράγοντας κινδύνου και 130 mg/dL με δύο και άνω παράγοντες κινδύνου), αύξηση της HDL (στόχος: 35 mg/dL), μείωση των τριγλυκεριδίων (στόχος: 200 mg/dL), αύξηση της φυσικής δραστηριότητας (στόχος: 30' για 3-4 φορές την εβδομάδα), απόκτηση και διατήρηση του επιθυμητού βάρους (42). Οι υψηλές συγκεντρώσεις της απολιποπρωτεΐνης Β και της λιποπρωτεΐνης (α) είναι επίσης δείκτες υψηλού κινδύνου για την πρόκληση



στεφανιαίας νόσου (76). Παρόλα αυτά, επειδή το ποσοστό συσχέτισης των απολιποπρωτεϊνών με την εμφάνιση ισχαιμικής καρδιοπάθειας είναι μικρότερο του 20%, δεν συνιστάται η μέτρησή τους, αλλά η μέτρηση και η αντιμετώπιση των υπολοίπων και σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου (28).

Μελέτη του CDC (Center for disease control, 1979) έδειξε ότι 64% των πρόωρων θανάτων μπορούν να προληφθούν με αλλαγές στον τρόπο ζωής (41). Η μείωση στο ποσοστό εμφάνισης στεφανιαίας νόσου με την αλλαγή των συνηθειών της ζωής αποδεικνύει την αξία της λήψης προληπτικών μέτρων και το αντιμετώπισιμο της νόσου (40). Ακόμα και όταν οι ασθενείς έχουν ήδη νοσήσει από στεφανιαία νόσο, η συμμετοχή τους σε μακροχρόνιο πρόγραμμα αλλαγής του τρόπου ζωής τους, βοηθά στη μείωση του ρυθμού στένωσης των αρτηριών και συνεπώς στη μείωση των καρδιακών επεισοδίων, είτε χωρίς τη χορήγηση φαρμάκων ή συνδυαστικά με τη χορήγηση φαρμάκων (43,44). Το πρόγραμμα αυτό περιλαμβάνει χορτοφαγική δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά, διακοπή του καπνίσματος, μέτρια αερόβια άσκηση, έλεγχο του στρες και την απαραίτητη ψυχολογική υποστήριξη για τη διατήρηση του προγράμματος αυτού (41,45,46).

Λόγω των αρνητικών συνεπειών του σύγχρονου-δυτικού τρόπου ζωής και για την καταπολέμηση των συνεπειών αυτού, πολλές χώρες εφάρμοσαν προγράμματα εκπαίδευσης των πολιτών, μειώνοντας τα ποσοστά θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα σε σημαντικό βαθμό (Αυστραλία 35%, ΗΠΑ 37%, Ν. Ζηλανδία 30%, Καναδάς 26%) (132,155). Επειδή τα προγράμματα παρέμβασης αντιμετώπισαν το σύνολο των παραγόντων κινδύνου, είναι δύσκολο η μείωση αυτή να αποδοθεί περισσότερο σε ένα παράγοντα ή στο συνδυασμό ορισμένων παραγόντων (47).

Οι ΗΠΑ, συγκεκριμένα, εφάρμοσαν το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη το 1985 (National Cholesterol Education Program), με σκοπό να μειώσουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των πολιτών εξαιτίας στεφανιαίας νόσου, οφειλόμενης στο αυξημένο επίπεδο χοληστερόλης στο αίμα (29). Το πρόγραμμα αυτό παρέχει μέχρι και σήμερα κατευθύνσεις σχετικά με την ανίχνευση και τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας (28). Με την εφαρμογή του προγράμματος αυτού στις ΗΠΑ, αναφέρεται ότι μειώθηκαν σημαντικά τα ποσοστά θανάτων, τα ποσοστά ανίχνευσης και διάγνωσης της νόσου, τα ποσοστά καπνίσματος, τα ποσοστά υπέρτασης και χοληστερόλης στο αίμα. Επίσης, η διατροφή άλλαξε, αυξήθηκε η προτίμηση στα φυτικά λίπη και έλαια (48).

Το 2002, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία εξέδωσε οδηγίες για τη θεραπεία αλλά και την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, οι οποίες οδηγίες βασίζονται στην αλλαγή του τρόπου ζωής με την ανάληψη υγιών διατροφικών



συνηθειών, συχνής άσκησης, διακοπής του καπνίσματος και ρύθμισης του σωματικού βάρους (48). Ασθενείς, οι οποίοι εισήλθαν σε πρόγραμμα εντατικής και συνδυαστικής-ταυτόχρονης αντιμετώπισης όλων των παραγόντων που αποτελούν κίνδυνο είτε για την εμφάνιση είτε για την εξέλιξη των καρδιοπαθειών (34), είχαν μείωση της διαδικασίας απόφραξης των αρτηριών με αθηρωματικές πλάκες, και κατά συνέπεια, μείωση των καρδιακών επεισοδίων και των επισκέψεων του ασθενούς στο νοσοκομείο (49).

Στη χώρα μας τα τελευταία χρόνια, λόγω του σύγχρονου τρόπου ζωής και διατροφής που ακολούθησε το αρνητικό παράδειγμα των ΗΠΑ, τα πρώτα αίτια θανάτων είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, κυρίως στους άνδρες (41).

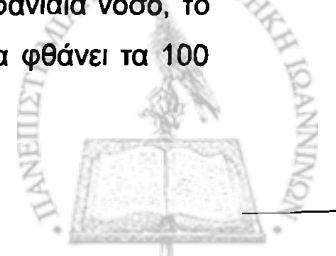
Παρακάτω αναπτύσσονται οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, οι οποίες πρέπει να πραγματοποιηθούν από τα άτομα που ήδη νοσούν ή βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για να νοσήσουν από καρδιαγγειακά νοσήματα, έτσι ώστε να μειωθεί το ποσοστό εμφάνισης των νοσημάτων αυτών. Η μείωση του σωματικού βάρους αναφέρεται μέσα από τις παραγράφους 4.1.1. της διατροφής και 4.1.2. της άσκησης.

4.1.1. Διατροφή

4.1.1.1. Αλλαγές στο καθημερινό διαιτολόγιο

Η διατροφή σχετίζεται σημαντικά με τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης από την παιδική ακόμη ηλικία (27,50,51). Τα στοιχεία της διατροφής που λαμβάνονται υπόψη, αφορούν τον αριθμό των συνολικών θερμίδων, τα ποσοστά πρωτεϊνών και υδατανθράκων, το ποσοστό ολικού λίπους, ενώ οι παράγοντες κινδύνου που λαμβάνονται υπόψη, αφορούν την αρτηριακή πίεση, τη χοληστερόλη ορού καθώς και τις LDL και HDL ορού και τα τριγλυκερίδια (50,52,53).

Το είδος και η ποσότητα λιπών που καταναλώνονται με την τροφή επηρεάζουν τη συγκέντρωση LDL, HDL και τριγλυκεριδίων στο αίμα (52,53,54,55). Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο αριθμός των συνολικών θερμίδων της τροφής, όσο και των θερμίδων που προέρχονται από τα λίπη. (4). Όταν οι τιμές της LDL χοληστερόλης στο αίμα ξεπεράσουν τα 200 mg/dl και δεν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου, τότε πρέπει το άτομο να ξεκινήσει υποχοληστερολαιμική διαίτα (27,29). Επίσης, η χορήγηση συγκεκριμένης υποχοληστερολαιμικής διαίτας ξεκινά όταν η τιμή της LDL χοληστερόλης φθάσει τα 130-159 mg/dL σε άτομα που έχουν δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου καθώς και σε άτομα με τιμή της LDL χοληστερόλης στα 160 mg/dL και άνω, όταν δεν συνυπάρχουν άλλοι παράγοντες κινδύνου. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, το επίπεδο της χοληστερόλης, στο οποίο πρέπει να ξεκινήσουν διαίτα φθάνει τα 100



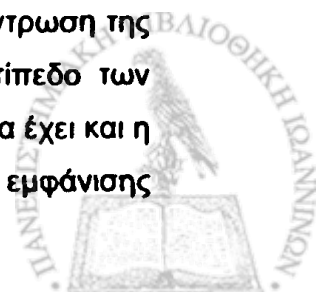
mg/dL (56). Τα αποτελέσματα αργούν αρκετά, γίνονται εμφανή μετά τους τρεις περίπου μήνες (27). Ο ασθενής θα πρέπει να θέτει ρεαλιστικούς στόχους και να τους τηρεί με υπομονή και επιμονή, υποβοηθούμενος και από το οικογενειακό του περιβάλλον (29).

Υπάρχει ένας αρκετά μεγάλος αριθμός ερευνών (οι οποίες είχαν και μεγάλο αριθμό δειγμάτων) που αποδεικνύουν την αξία της διαιτητικής αγωγής για άτομα με υπερλιπιδαιμία. Τα πορίσματα των ερευνών αυτών αναφέρουν σημαντικά ποσοστά μείωσης εμφάνισης καρδιακών επεισοδίων, στεφανιαίας νόσου καθώς και θανάτων από στεφανιαία νόσο σε ασθενείς που ακολούθησαν υπολιπιδαιμική δίαιτα με κύριους άξονες την αντικατάσταση των κεκορεσμένων λιπαρών οξέων με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και τη μείωση της χοληστερόλης. Η υπολιπιδαιμική δίαιτα ανακόπτει το ρυθμό απόφραξης των αρτηριών μειώνοντας και τον κίνδυνο για νέα καρδιακά επεισόδια (57).

Σε περιπτώσεις που χορηγείται σε ασθενείς φαρμακευτική αγωγή, η συνοδευτική διαιτητική αγωγή βελτιώνει περισσότερο το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών δρώντας προσθετικά με τα αποτελέσματα της φαρμακευτικής αγωγής (57,59). Άρα, η χαμηλή σε λιπαρά δίαιτα οποιασδήποτε μορφής, θα πρέπει να είναι μία δια βίου συνήθεια. Η δίαιτα θα πρέπει να συνδυάζει τόσο τον ομαλοποίηση του λιπιδαιμικού προφίλ, όσο και τη διατροφική επάρκεια του ασθενούς (56).

Οι γενικές κατευθύνσεις για αλλαγή του διαιτολογίου περιλαμβάνουν τη μείωση της κατανάλωσης κεκορεσμένων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης, την αντικατάσταση των κεκορεσμένων από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (52), την αύξηση της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών, ψαριών και ακατέργαστων δημητριακών (4, 41). Σημαντική μείωση της χοληστερόλης μπορεί να προέλθει από τη μείωση της κατανάλωσης ζωικού λίπους και γενικά τροφών που προέρχονται από τα ζώα (58). Επίσης, για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, συνιστάται να αποφεύγεται το αλάτι (27).

Σε συνδυασμό με τα παραπάνω, οι διατροφικές αλλαγές θα πρέπει να περιλαμβάνουν την κατανάλωση σόγιας, αντιοξειδωτικών ουσιών, ω-3 λιπαρών οξέων και συμπληρωμάτων φολικού οξέος. Τα παραπάνω συμβάλλουν το καθένα με διαφορετικό τρόπο στη μείωση της χοληστερόλης και του κινδύνου εμφάνισης καρδιοπάθειας (4). Συγκεκριμένα, η σόγια παρέχει τις απαραίτητες πρωτεΐνες (φυτικές) οι οποίες δεν συνοδεύονται από παροχή χοληστερόλης, όπως γίνεται στην περίπτωση των ζωικών πρωτεϊνών, οπότε μειώνεται σημαντικά η συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης στο αίμα. Τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν το επίπεδο των τριγλυκεριδίων και της LDL, ενώ αυξάνουν την HDL. Τα ίδια αποτελέσματα έχει και η βιταμίνη C. Η βιταμίνη E και η B9 βοηθούν στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης



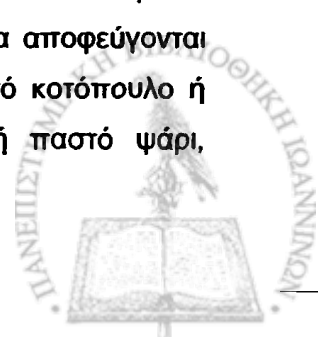
καρδιοπάθειας. Το κόκκινο κρασί περιέχει φλαβονοειδή, τα οποία έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Τέλος, η μαγιά περιέχει χρώμιο, το οποίο μειώνει την LDL και αυξάνει την HDL (4).

Πειράματα (για την επίδραση της διαίτας και/ή των λιπιδίων του αίματος στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης), που θα δώσουν σαφή και χαρακτηριστικά αποτελέσματα, δεν μπορούν βέβαια να γίνουν σε ανθρώπους αλλά η παρακολούθηση ατόμων που πάσχουν από ομόζυγο συγγενή υπερχοληστερολαιμία μπορεί να δώσει τα περισσότερα δυνατά στοιχεία. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να παρουσιάσουν τριπλάσια (από το φυσιολογικό) χοληστερόλη στο πλάσμα του αίματος, να αναπτύξουν μια γρήγορα εξελισσόμενη αγγειακή νόσο στην παιδική ηλικία και να εμφανίσουν αυξημένη θνησιμότητα από ΣΝ. Πολλές φορές ο θάνατος επέρχεται πριν από την ηλικία των 30 ετών. Το γεγονός ότι η υπερλιπιδαιμία αυτή μπορεί να ελεγχθεί, εν μέρει τουλάχιστον, με δίαιτα (χρειάζεται και φαρμακευτική αγωγή σχεδόν σε όλους τους ασθενείς) και, εξ αυτού, να υπάρξει επιμήκυνση του προσδόκιμου επιβίωσης, λαμβάνεται από πολλούς ερευνητές σαν ένδειξη ότι παρόμοια μέτρα μπορεί να είναι ευεργετικά για τους ανθρώπους εκείνους (μέσα στον γενικό πληθυσμό) οι οποίοι παρουσιάζουν συγκεντρώσεις της LDL υψηλότερες του μέσου όρου του γενικού πληθυσμού. Σε πολλές μελέτες κατέστη δυνατόν με κατάλληλη δίαιτα να μειωθούν σημαντικά οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης του αίματος, αλλά σε λίγες μελέτες η δίαιτα είχε σημαντική επίδραση στην θνησιμότητα από ΣΝ ενώ σε καμία μελέτη η δίαιτα δεν επηρέασε σημαντικά την συνολική θνησιμότητα. Οπότε η θεωρία για την επίδραση της διαίτας στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης θεωρείται ότι, προς το παρόν, δεν έχει αποδειχθεί (2).

Έχουν προταθεί διάφορες δίαιτες για τη ρύθμιση του λιπιδαιμικού προφίλ, όπως είναι οι δίαιτες I και II της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας, η Μεσογειακή Δίαιτα και η Δίαιτα Ornish. Παρακάτω περιγράφονται οι δίαιτες αυτές, παραθέτοντας τόσο τα θετικά όσο και τα αρνητικά τους σημεία.

4.1.1.1. Δίαιτες I και II της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (AHA I & II)

Οι δίαιτες I και II της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας προτείνουν τη σταδιακή μείωση της κατανάλωσης κεκορεσμένων λιπαρών οξέων, χοληστερόλης και συνολικών θερμίδων με σκοπό τη μείωση των τιμών των λιποπρωτεϊνών και την απώλεια βάρους (56). Οι δίαιτες αυτές δίδουν έμφαση στην αντικατάσταση των απλών υδατανθράκων από σύνθετους. Τα τρόφιμα που πρέπει να αποφεύγονται είναι τα εξής: βοδινό και χοιρινό κρέας με τα λίπη τους, τηγανητό κοτόπουλο ή κοτόπουλο με την πέτσα του, κονσέρβες ζαμπόν, τηγανητό ή παστό ψάρι,



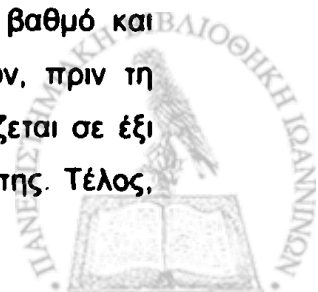
οστρακοειδή, κρόκοι αυγών, γαλακτοκομικά με πλήρη λιπαρά, παγωτό, κρέμες, σάλτσες, βούτυρο, μπισκότα, γλυκά, κρακεράκια, κέικ, σοκολάτες κ.α. τρόφιμα, στα οποία συνδυάζονται βούτυρο, αυγά, λαχανικά παρασκευασμένα με βούτυρο ή κρέμα (111,125,132,134). Αντίθετα, τρόφιμα που συστήνονται είναι τα: κόκκινο κρέας χωρίς το λίπος του, άπαχα ψάρια, πουλερικά χωρίς πέτσα, το ασπράδι του αυγού, γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά ή καθόλου λιπαρά, έλαια με ακόρεστα λιπαρά οξέα (ηλιέλαιο, σογιέλαιο, φυστικοβούτυρο), κρέμες και σάλτσες χωρίς λιπαρά, πολύσπορο ή ψωμί ολικής αλέσεως, γενικά δημητριακά με υψηλό ποσοστό φυτικών ινών, κουλουράκια, κέικ και κρακεράκια που παρασκευάζονται με τα έλαια, τα αυγά και το βούτυρο όπως περιγράφηκαν παραπάνω, φρέσκα ή μαγειρεμένα λαχανικά χωρίς κρέμες ή σάλτσες, φρέσκα φρούτα, παγωμένο γιαούρτι ή γάλα αντί παγωτού (29,56,60).

Η Δίαιτα I (AHA step I diet) συστήνεται για τον περισσότερο πληθυσμό, ακόμα και για υγιείς ανθρώπους, ως δίαιτα που προλαμβάνει την αύξηση της χοληστερόλης. Περιλαμβάνει την κατανάλωση λιπών μέχρι 30% των συνολικών θερμίδων. Το ποσοστό αυτό αναλύεται σε 8-10% των συνολικών θερμίδων από κεκορεσμένα λιπαρά οξέα, 10% από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και 10-12% από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Επίσης, πρέπει να καταναλώνονται κάτω από 300 mg χοληστερόλης την ημέρα. Η δίαιτα παρέχει συμβουλές σχετικά και με τον αριθμό των θερμίδων που πρέπει να καταναλώνονται για τη διατήρηση ιδανικού βάρους (4,29,56,60).

Σε άτομα που δεν έχουν νοσήσει ακόμη, που δεν αντιμετωπίζουν άλλους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και δεν έχουν πολύ υψηλή τιμή ολικής χοληστερόλης, συνιστάται όπως η δίαιτα συνεχιστεί για 6 μήνες, πριν ο γιατρός προβεί στη χορήγηση φαρμάκου. Αν το άτομο ήδη ασθενεί και έχει υψηλή τιμή της LDL χοληστερόλης, ξεκινά κατευθείαν από τη δίαιτα II (56).

Η Δίαιτα II (AHA step II diet) χορηγείται σε άτομα που θέλουν να μειώσουν ακόμα περισσότερο την LDL χοληστερόλη τους. Βασίζεται στην πρώτη δίαιτα, με τη διαφορά ότι το ποσοστό των κεκορεσμένων λιπών μειώνεται σε 7% ενώ το ποσοστό της χοληστερόλης που καταναλώνεται ανά ημέρα μειώνεται σε 200 mg (4,56,60).

Οι δίαιτες I και II δεν επιτυγχάνουν στην πραγματικότητα σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης. Επίσης, προκαλούν και μια αντίστοιχη μείωση της HDL οπότε, ως συνολικό αποτέλεσμα, δεν υπάρχουν βελτίωση στο λιπιδαιμικό προφίλ (56,61,62). Η μείωση των λιπιδίων του αίματος ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό και εξαρτάται από το φύλο, την ηλικία και τις αρχικές τιμές των λιπιδίων, πριν τη χορήγηση διαίτας (62). Η ανταπόκριση στη δίαιτα συνιστάται να εξετάζεται σε έξι εβδομάδες και να επανεξετάζεται σε 12 εβδομάδες από την εφαρμογή της. Τέλος,



για τα άτομα που εφαρμόζουν τη δίαιτα II, απαιτείται σύγχρονη παρακολούθηση από διαιτολόγο, λόγω του κινδύνου για πλημμελή διατροφή (56).

4.1.1.1.2. Μεσογειακή Δίαιτα

Η μελέτη του μεσογειακού τρόπου διατροφής ξεκίνησε από τη δεκαετία του 1950 και την έρευνα του Kay's, ο οποίος ανακάλυψε ότι οι μεσογειακοί λαοί που καταναλώναν πολύ λιγότερα κεκορεσμένα λίπη σε αντιδιαστολή με τους βόρειους λαούς, είχαν 2-3 φορές μικρότερο ποσοστό θνησιμότητας από καρδιοπάθειες (30). Οι διαφορές αποδόθηκαν στην κατανάλωση ελαιολάδου και γενικά μονοακόρεστων λιπαρών οξέων.

Η Μεσογειακή Δίαιτα δεν είναι χαμηλή σε λιπαρά, αλλά περιέχει τροφές με πολλά μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Η δίαιτα αυτή αυξάνει τη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης και μειώνει το ρυθμό επικάθισης της LDL χοληστερόλης στα τοιχώματα των αρτηριών. Τα τρόφιμα που συμπεριλαμβάνονται στη δίαιτα αυτή είναι δημητριακά (ψωμί), φρέσκα φρούτα και λαχανικά (πράσινα και ρίζες), ψάρια, λάδι ελιάς, σκόρδο, μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού, πουλερικά. Οι διαφορές με την προηγούμενη δίαιτα είναι η αποφυγή του κόκκινου κρέατος και η μειωμένη κατανάλωση υδατανθράκων. Η δίαιτα αυτή είναι πλούσια σε ίνες, ω-3 λιπαρά και αντιοξειδωτικά (4).

Σε σύγκριση με τη δίαιτα I της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας, η Μεσογειακή-Κρητική δίαιτα μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο δημιουργίας εμφράγματος, αν και δεν φαίνεται να διαφοροποιεί περισσότερο από άλλες δίαιτες τα ποσοστά HDL και LDL χοληστερόλης (61). Το φολικό οξύ, που περιέχεται σε φρούτα και λαχανικά, μειώνει την ομοκυστεΐνη του πλάσματος. Το κρασί αυξάνει την HDL (52) και περιέχει φλαβονοειδή (που ευρίσκονται και σε διάφορα άλλα φυτά), τα οποία έχουν αντιοξειδωτική (63) και αντιθρομβωτική δράση (64), και βρίσκονται στο κρασί σε μεγαλύτερες ποσότητες σε σχέση με τα μη αλκοολούχα προϊόντα από σταφύλια (56). Το κόκκινο κρασί, όμως, τείνει να αυξάνει τα επίπεδα της VLDL και των τριγλυκεριδίων στο αίμα (52,56). Συνιστώνται 2 ποτήρια κρασί για τους άντρες και 1 για τις γυναίκες (4). Τα ω-3 λιπαρά οξέα, και συγκεκριμένα το α-λινολενικό οξύ, έχουν αντιθρομβωτικές και αντιαρρυθμικές ιδιότητες. Το α-λινολενικό οξύ φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερο στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και του θανάτου εξαιτίας αυτής, από ότι τα λιπαρά οξέα που εμπεριέχονται στις συνήθεις δίαιτες (65). Τέλος, το ελαιόλαδο περιέχει μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και πολυφαινόλες, οι οποίες έχουν έντονη αντιοξειδωτική δράση. Προσκολλώνται στην LDL χοληστερόλη, εμποδίζοντάς την να οξειδωθεί και να επικαθίσει στα τοιχώματα των αρτηριών (66).



Οι Lorigeril et al. συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της Μεσογειακής διαίτας και άλλης υπολιπιδαιμικής διαίτας παρόμοιας της διαίτας Ι, σε ασθενείς με απόφραξη των αρτηριών και βρήκαν ότι η Μεσογειακή διαίτα μείωσε κατά 65% περισσότερο τον κίνδυνο θανάτου μέσα σε διάστημα 27 μηνών. Τα αποτελέσματα αυτά διατηρήθηκαν για 4 έτη μετά (67,68). Επίσης, οι Τριχοπούλου και συν. (1999) αναφέρουν ότι η Μεσογειακή Δίαιτα είναι αποτελεσματική στην καταπολέμηση της στεφανιαίας νόσου, όχι γιατί δρα στους παράγοντες κινδύνου αλλά λόγω της εξειδικευμένης δράσης ορισμένων φυτών που περιλαμβάνονται στη διαίτα αυτή (69). Όταν όμως συνυπάρχουν οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, τότε η καρδιοπροστατευτική διαίτα θα πρέπει να συνδυάζεται με την αγωγή για ρύθμιση των παραγόντων αυτών (67,68).

4.1.1.1.3. Δίαιτα Ornish

Η διαίτα αυτή είναι χορτοφαγική. Περιλαμβάνει σε μεγάλο ποσοστό σύνθετους υδατάνθρακες, προερχόμενους από δημητριακά με μεγάλη περιεκτικότητα σε ίνες, φρέσκα φρούτα και λαχανικά. Δεν περιλαμβάνει έλαια ή ζωικής προελεύσεως τροφές, παρά μόνο το ασπράδι του αυγού και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλά σε λιπαρά (4,57). Η αναλογία των ενεργειακών πηγών είναι 7% από τα λίπη, 15-20% από τις πρωτεΐνες και 70-75% από τους σύνθετους υδατάνθρακες. Η κατανάλωση χοληστερολούχων τροφών περιορίζεται στα 12 mg χοληστερόλης ανά ημέρα.

Η διαίτα αυτή πέτυχε το μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης της LDL χοληστερόλης, το οποίο ήταν 37%. Επίσης, μετά από 1 χρόνο, οι ασθενείς ανέφεραν μείωση της στηθάγχης κατά 91%, μείωση της στένωσης των αρτηριών κατά 41,9-43,6%. Η έρευνα του Ornish είχε επικριθεί λόγω του ότι παρουσίασε κάποιες μεθοδολογικές αδυναμίες. Στην παρέμβαση, η διαίτα συνδυάστηκε με άσκηση, έτσι ώστε να μην μπορούν να αποδοθούν τα θετικά ωφέλη μόνο στη διαίτα. Επίσης, το ερευνητικό δείγμα ήταν μικρό. Επιπλέον, η διαίτα Ornish είναι πολύ αυστηρή και είναι δύσκολο να τηρηθεί από τους ασθενείς για μεγάλο χρονικό διάστημα (57,61).

Οι δίαιτες που είναι χαμηλές σε λιπαρά και πλούσιες σε υδατάνθρακες έχουν γενικά επικριθεί για τη σημαντική μείωση που προκαλούν στο ποσοστό της HDL χοληστερόλης, για τη μείωση της βιταμίνης Ε και για τη χαμηλή αποτελεσματικότητά τους στη μείωση του σωματικού βάρους (70).



4.1.1.1.4. Αντικατάσταση των κορεσμένων με ακόρεστα λιπαρά οξέα, ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα

Η αύξηση της συγκέντρωσης της LDL χοληστερόλης στο αίμα οφείλεται και στην κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε κεκορεσμένα λιπαρά οξέα, και μάλιστα αυτά που έχουν 12 και περισσότερα άτομα άνθρακα στο μόριό τους (λαυρικό, μυριστικό, παλμιτικό οξύ) (28,71,72). Οι άνθρωποι που έχουν υψηλότερα ποσοστά συγκέντρωσης κεκορεσμένων λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό τους διατρέχουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο, σε σχέση με τους ανθρώπους που έχουν μεγαλύτερο ποσοστό πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (55). Για το λόγο αυτό, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα δεν θα πρέπει να ξεπερνούν το 7% της ημερήσιας θερμιδικής κατανάλωσης (73).

Η αύξηση της LDL στο αίμα εξαιτίας της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών οξέων οφείλεται στη μείωση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων στο ήπαρ και την αύξηση του ρυθμού σύνθεσης της LDL χοληστερόλης (71,73). Εξαίρεση αποτελεί το στεατικό οξύ, το οποίο γρήγορα μετατρέπεται σε ελαϊκό οξύ, το οποίο δεν επηρεάζει αρνητικά τη συγκέντρωση χοληστερόλης και λιποπρωτεϊνών στο αίμα (28,71,74). Το ελαϊκό οξύ χορηγούμενο σε πειραματόζωα, έχει βρεθεί ότι μειώνει το ρυθμό οξειδωσης των LDL, καθυστερώντας και την ανάπτυξη των αθηρωματικών πλακών (75).

Πολλές μελέτες με ζώα και ανθρώπους επιβεβαιώνουν ότι συγκεκριμένα κορεσμένα λιπαρά οξέα στη διαίτα αυξάνουν την LDL του πλάσματος. Αυτά τα λιπαρά οξέα είναι κυρίως το λαυρικό, το μυριστικό και το παλμιτικό οξύ. Τα οξέα με μικρότερα ή μεγαλύτερα μήκη αλυσίδας άνθρακα, έχουν πολύ μικρή επίδραση στην χοληστερόλη του αίματος. Προσεκτική αξιολόγηση των επιστημονικών αποδείξεων υποδεικνύει ότι ο κύριος ρόλος των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι να αποτρέψουν την αύξηση της LDL που συσχετίζεται με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα.

Για την αποφυγή της υψηλής συγκέντρωσης λιπιδίων στο αίμα λόγω της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών οξέων, μελετήθηκε η αντικατάστασή τους με μονοακόρεστα ή πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (33). Αρχικά μελετήθηκε το ποσοστό κατανάλωσης πολυακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα στην καθημερινή διατροφή, αργότερα όμως το ενδιαφέρον εστιάστηκε στα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Ο λόγος είναι ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν όχι μόνο το επίπεδο της LDL αλλά ταυτόχρονα και της HDL χοληστερόλης, αντίθετα τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα δεν φαίνεται να επηρεάζουν ιδιαίτερα το επίπεδο της HDL στο αίμα, μειώνοντας επιλεκτικά την LDL (28,82). Έτσι, συνιστάται τα πολυακόρεστα λιπαρά



οξέα να αντιστοιχούν σε λιγότερο από 10% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης και η αναλογία ω-6 λιπαρών οξέων προς τα ω-3 λιπαρά οξέα να είναι 4:1 (73).

Τα ω-3 λιπαρά οξέα, τα οποία βρίσκονται κυρίως στα ψάρια αλλά και σε ορισμένα φυτά. Χορηγούμενα σε ασθενείς, που ήδη πάσχουν από στεφανιαία νόσο και δεν κατάφεραν να μειώσουν το επίπεδο των τριγλυκεριδίων με φαρμακευτική αγωγή, τα ω-3 λιπαρά οξέα αποδείχθηκαν πολύ αποτελεσματικά στη μείωση των τριγλυκεριδίων και της VLDL χοληστερόλης (83). Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι στον οργανισμό πρόδρομοι ουσίες των εικοσανοειδών ορμονών που έχουν αντιθρομβωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιαρρυθμική δράση (προσταγλανδίνες, προστακυκλίνες, λευκοτριένια, θρομβοξάνια) (33).

Το δεκαεξενικό και το εικοσαπενταενικό οξύ μειώνουν τη συγκέντρωση της VLDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, μειώνοντας τη σύνθεση των τριγλυκεριδίων στο ήπαρ (61,84). Επίσης, αναφέρεται ότι το εικοσαπενταενικό οξύ έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες, δεδομένου ότι μειώνει τη σύνθεση της θρομβοξάνης A_2 . Τα ω-3 λιπαρά οξέα επιβραδύνουν το ρυθμό δημιουργίας των αθηρωματικών πλακών, ανακόπτοντας το ρυθμό ανάπτυξης αλλά και τη μετακίνηση των κυττάρων και τέλος ανακόπτουν τη σύνθεση της απολιποπρωτεΐνης Β (84). Επίσης, μειώνουν τη συγκέντρωση των χυλομικρών ενώ δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα την HDL χοληστερόλη. Η κατανάλωση 200-300 gr ψαριών πλούσιων σε ωμέγα-3 λιπαρά όπως είναι οι αντσούγιες, ο σολομός ή οι σαρδέλες προσδίδουν προστασία κατά της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς που έχουν μικτή υπερλιπιδαιμία και οι οποίοι θα έπρεπε να πάρουν συνδυασμό φαρμάκων (φιβράτες και στατίνες), με όλες τις παρενέργειες που επιφέρει αυτό (61). Τα ω-3 λιπαρά δεν μειώνουν ιδιαίτερα την LDL χοληστερόλη (71), συνδυαζόμενα όμως με άλλες ουσίες (όπως το σκόρδο ή η α-τοκοφερόλη), έχουν μια συνολική επίδραση στη μείωση της συγκέντρωσης των λιπιδίων στο αίμα (33,85). Η δράση των ω-3 λιπαρών οξέων που προέρχονται από φυτά φαίνεται πως δεν έχει τα ίδια αποτελέσματα με αυτή των οξέων που προέρχονται από τα ψάρια (71), παρ' όλα αυτά, τα φυτικά ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν σημαντικά τα τριγλυκερίδια, την ολική χοληστερόλη και την LDL, είτε καταναλωνόμενα ως έλαια ή ως ολόκληροι καρποί (86). Ο σημαντικότερος ρόλος τους αναφέρεται στην παρεμβολή τους στο μηχανισμό οξειδωσης της LDL, ο οποίος γνωρίζουμε ότι αποτελεί το προηγούμενο στάδιο της επικάλυψης των οξειδωμένων LDL στα τοιχώματα των αρτηριών (87). Το τελικό αποτέλεσμα της χορήγησης των ω-3 λιπαρών οξέων αφορά στη μείωση των θανατηφόρων καρδιακών ή εγκεφαλικών επεισοδίων ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπως φαίνεται από τα στοιχεία της μελέτης GISSI (88).



Όσον αφορά στο λινελαϊκό (ω -6) και στο α -λινολενικό (ω -3) οξύ, τα οποία έχουν παρόμοια δράση κατά των παραγόντων κινδύνου για την πρόκληση στεφανιαίας νόσου (89), φαίνεται ότι η αντιοξειδωτική τους δράση επιδρά αρνητικά στο ρυθμό οξειδωσης των σωματιδίων LDL (90).

Ασφαλώς, η υπερκατανάλωση όλων των λιπαρών οξέων προκαλεί αύξηση των λιπιδίων του πλάσματος, και, επειδή δεν έχει ακριβώς διευκρινισθεί αν η ευεργετική επίδραση των ω -3 και ω -6 λιπαρών οξέων οφείλεται σε αυτά καθεαυτά ή στο ότι αντικαθιστούν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, συνιστάται η λελογισμένη χρήση τους (π.χ. 1% των συνολικών θερμίδων από α -λινολενικό οξύ) (28,55). Υπήρξαν όμως και έρευνες που δεν απέδειξαν την ευνοϊκότερη επίδραση των ω -3 λιπαρών οξέων στη μείωση των λιπιδίων του αίματος σε ασθενείς που ήδη εφάρμοζαν υποχοληστερολαιμική δίαιτα ΑΗΑ τύπου II (91). Η σύγχρονη έρευνα επικεντρώνεται τώρα στον έλεγχο της δράσης του κάθε λιπαρού οξέος χωριστά, έτσι ώστε να εξακριβωθεί ο μηχανισμός επίδρασής του καθώς και το μέγεθος επίδρασής του στην ολική χοληστερόλη, στην LDL, HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια του αίματος, για να μπορέσουν να γίνουν, στη συνέχεια, συγκεκριμένες διαιτητικές παρεμβάσεις προς όφελος του ασθενούς (92).

4.1.1.1.5. Αποφυγή των trans λιπαρών οξέων

Τα trans λιπαρά οξέα, τα οποία περιέχονται στα υδρογονωμένα φυτικά λίπη, φαίνεται επίσης να σχετίζονται σημαντικά με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, αν και η σχέση μεταξύ των δύο δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί σε ερευνητικό επίπεδο, όσον αφορά στην ανίχνευση των trans λιπαρών οξέων στο σώμα και τη δοσολογία (55,94). Στις μελέτες των Mensink και Katan (1990) και Judd και συν. (1994), τα trans λιπαρά οξέα συνδέθηκαν όχι μόνο με την αύξηση της συγκέντρωσης της LDL αλλά και τη μείωση της συγκέντρωσης της HDL στο αίμα υγιών ατόμων (78,79). Επιπλέον ο Ascherio και συν. (1994) έδειξαν ότι η λήψη trans λιπαρών οξέων μέσω της μαργαρίνης συνδέεται σημαντικά με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (80). Ως εκ τούτου, η κατανάλωση μαργαρινών πλούσιων σε trans λιπαρά οξέα και βούτυρου καθώς και προϊόντων που έχουν παραχθεί με τη χρήση υδρογονωμένων φυτικών ελαίων θα πρέπει να αποφεύγεται (73). Τα trans λιπαρά οξέα βρίσκονται κυρίως στις προτηγανισμένες τροφές, στα έλαια που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή φαγητών στα fast foods και εστιατόρια, σε ορισμένες μαργαρίνες και στα έτοιμα φαγητά (81).



4.1.1.2. Συμπληρώματα διατροφής

4.1.1.2.1. Σόγια

Οι καρποί σόγιας, πριν υποστούν επεξεργασία, περιέχουν σημαντικό ποσοστό βιταμίνης Ε (α & γ-τοκοφερόλη). Το σογιέλαιο περιέχει 61% πολυακόρεστα (λινελαϊκό, α-λινολενικό οξύ) και 24% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (99).

Η αντικατάσταση της ζωικής πρωτεΐνης με φυτική πρωτεΐνη (σόγια) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης στο αίμα. Μάλιστα, όσο πιο μεγάλη είναι η ποσότητα σόγιας που καταναλώνεται, τόσο ταχύτερα είναι τα αποτελέσματα, τα οποία εξαρτώνται και από το αρχικό επίπεδο χοληστερόλης στο πλάσμα του αίματος (93,96). Εκτός από την ολική χοληστερόλη, η κατανάλωση σόγιας οδηγεί στη μείωση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, ενώ αυξάνει ελαφρά και την HDL (100). Οι Iwai, Nakaya, Kawasaki και Matsue (2002) αναφέρουν ότι ποσότητες ενός είδους επεξεργασμένης υδροδιαλυτής σόγιας, του Natto, παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, και ως εκ τούτου μειώνουν τα τριγλυκερίδια και την ολική χοληστερόλη σε πειραματόζωα, τα οποία έλαβαν το σκεύασμα για τρεις εβδομάδες (101).

Τα συστατικά της σόγιας που είναι υπεύθυνα για τη δράση αυτή είναι κατά πάσα πιθανότητα τα φυτοοιστρογόνα τα οποία έχουν δράση παρόμοια με αυτή των οιστρογόνων του γυναικείου οργανισμού (93,100).

Η συνιστώμενη δόση πιθανολογείται ότι είναι 25 gr την ημέρα (102) ενώ, κατά άλλες πηγές, η δόση παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστη και πολύ περισσότερο σε συνθήκες καθημερινής κατανάλωσης (103). Ένα μειονέκτημα της σόγιας είναι ότι δεν εκτιμάται ιδιαίτερα από τον πληθυσμό ούτε περιέχεται ως τρόφιμο στη συνήθη του κατανάλωση (103).

4.1.1.2.2. Σκόρδο

Μελέτες, στις οποίες έχουν χορηγηθεί σκευάσματα σκόρδου σε ασθενείς με υψηλή ολική χοληστερόλη, δείχνουν ότι η χορήγηση 200-900 mg την ημέρα μειώνει το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης (178,179). Το σκόρδο είναι από παλιά γνωστό για την ιδιότητα του να ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση, δημιουργεί όμως αιμορραγίες, γι αυτό θα πρέπει να χορηγείται προσεκτικά σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα (102).

Μετααναλύσεις που έγιναν στις έρευνες που μελέτησαν τη χορήγηση του σκόρδου για την καταπολέμηση της υπερλιπιδαιμίας, καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το σκόρδο μειώνει τα λιπίδια του αίματος κατά 5-15% (116). Η μετα-ανάλυση των Stevinson και συν. (2000) δείχνει όμως ότι η πραγματική επίδραση του σκόρδου στην καταπολέμηση της υπερχοληστερολαιμίας είναι μικρή (180).



Δεν έχουν όμως διεκρινισθεί επαρκώς οι τρόποι παρασκευής και οι τύποι των σκευασμάτων σκόρδου καθώς και τα ενεργά συστατικά των διάφορων σκευασμάτων, προκειμένου να χορηγηθούν για την καταπολέμηση της υπερλιπιδαιμίας (106).

4.1.1.2.3. Ίνες

Η προστατευτική δράση των ινών στην καταπολέμηση της υπερχοληστερολαιμίας είναι ένα θέμα, για το οποίο υφίστανται σήμερα αντικρουόμενες απόψεις. Υπάρχει ένας αριθμός ερευνών που υποστηρίζουν τη δράση αυτή. Σύμφωνα με τις έρευνες αυτές, η κατανάλωση διαλυτών φυτικών ινών (psyllium, ίνες βρώμης, πηκτίνη, κόμμι guar) σε ποσότητες 10-30 gr μειώνουν την LDL χοληστερόλη του αίματος κατά 10% περίπου, ενώ η HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα (93,94,104). Ο συνδυασμός υπολιπιδαιμικής δίαιτας με υψηλή κατανάλωση ινών βοηθά στη μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης, ενώ αυξάνει τη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης (95). Επίσης, βοηθά στον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο (94,96), προφυλάσσει από γαστρεντερικά συμπτώματα που εμφανίζονται με άλλες παρεμβάσεις και προφυλάσσει από τον καρκίνο του παχέως εντέρου. Οι διαιτητικές κατευθύνσεις συστήνουν 5-6 μερίδες ημερησίως που να περιέχουν δημητριακά, φρούτα και λαχανικά (94,96).

Ενδεικτικά αναφέρουμε τη μελέτη των Hunninghake et al. (1994), οι οποίοι χορήγησαν 20 γρ. ινών διαφόρων τύπων (κόμμι guar, πηκτίνη, μπιζέλια, πίτυρα δημητριακών, σόγια) σε μέτρια υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς για 15 εβδομάδες και παρατήρησαν σημαντική μείωση στο επίπεδο της ολικής και LDL χοληστερόλης, ενώ τα τριγλυκερίδια και η HDL δεν διαφοροποιήθηκαν σημαντικά. Τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν ως τις 51 εβδομάδες (104). Επειδή όμως οι ασθενείς αυτοί βρίσκονταν ήδη σε δίαιτα τύπου AHA I, δεν μπορούμε να είμαστε βέβαιοι εαν τα θετικά αποτελέσματα προήλθαν από τη χορήγηση ινών και μόνο.

Αντίθετα, οι Swain, Rouse, Curley και Sacks (1990), από τη μελέτη τους σε χορήγηση ινών σε υγιείς δοκιμαζόμενους (87 γρ. για έξι εβδομάδες), πιστεύουν ότι η θετική επίδραση των ινών στη μείωση της χοληστερόλης δεν οφείλεται σε ιδιότητα των ινών του πίτυρου βρώμης αυτών καθεαυτών, αλλά στο γεγονός ότι αντικαθιστούν τα ζωικά λίπη στο καθημερινό διαιτολόγιο (88). Αυτό αποδεικνύεται και από τη μελέτη των Leadbetter, Ball και Mann (1991), οι οποίοι χορήγησαν 90 γρ. ίνες πίτυρου βρώμης για ένα μήνα σε υπερχοληστερολαιμικούς δοκιμαζόμενους, χωρίς να διαφοροποιήσουν τίποτε άλλο από το καθημερινό τους διαιτολόγιο. Η



χορήγηση των ινών δεν είχε θετικό αποτέλεσμα στη μείωση του επιπέδου χοληστερόλης (105).

Στα αρνητικά σημεία της χορήγησης ινών αναφέρεται επίσης η στέρηση του οργανισμού από ασβέστιο και άλλα θρεπτικά συστατικά, που καθιστούν αναγκαία τη σύγχρονη χορήγηση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων σε καθημερινή βάση (94).

Ο μηχανισμός μείωσης της LDL χοληστερόλης δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως. Μία πιθανή αιτιολογία αναφέρεται στη σύνδεση των ινών με τα χολικά άλατα στο έντερο και τη διακοπή στην απορρόφησης αυτών (93,97,98). Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση της σύνθεσης περισσότερων χολικών οξέων (97). Επίσης, η μεγάλη κατανάλωση ινών προκαλεί αύξηση στη λειτουργία της πέψης και αφόδευσης, συμπαρασύροντας περισσότερη χοληστερόλη (98), καθώς και διατήρηση χαμηλού αριθμού θερμίδων στην τροφή και, κατά συνέπεια, ελέγχο του σωματικού βάρους (95,96).

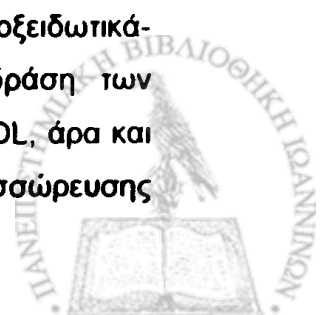
Συμπεραίνουμε ότι η δράση των ινών στην καταπολέμηση της υπερχοληστερολαιμίας απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

4.1.1.2.4. ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

4.1.1.2.4.1. Πολυφαινόλες

Στα φρούτα, τα λαχανικά, τους ξηρούς καρπούς και το ελαιόλαδο, στα κρασιά και το ζήθο, τα οποία καταναλώνονται από τον άνθρωπο, περιέχονται ορισμένες ουσίες. Οι ουσίες αυτές αναφέρεται ότι έχουν αντιοξειδωτική δράση και αναστέλλουν την οξειδωση της LDL, καθυστερώντας την αλλοίωση των τοιχωμάτων των αγγείων. Οι χημικές αυτές ουσίες ονομάζονται πολυφαινόλες. Οι ενώσεις αυτές έχουν ένα ή περισσότερα υδροξύλια συνδεδεμένα απ' ευθείας σε έναν ή περισσότερους αρωματικούς ή και ετεροκυκλικούς δακτυλίους. Στις πολυφαινόλες περιέχονται κυρίως οι κατηγορίες ενώσεων των φαινολικών αλκοολών, των φαινολικών οξέων και των φλαβονοειδών. Η κατανάλωση των ουσιών αυτών συνδέεται αντίστροφα με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (106,107). Τα φλαβονοειδή απαντώνται σε φρούτα, λαχανικά, καρπούς και σπόρους (τσάι, σόγια-ισοφλαβόνες, κρεμμύδια, κρασί-φαινόλες). Διακρίνονται στις φλαβονόλες, ισοφλαβόνες, φλαβόνες, κατεχίνες, φλαβανόνες, ανθοκυανίνες, τις φλαβανόλες και τις προανθοκυανιδίνες (106,107, 108).

Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης των πολυφαινολών που απαντώνται στα φυτά αναφέρονται στη δράση τους ως επιβραδυντικοί παράγοντες, αντιοξειδωτικά-δότες υδρογόνου και καταστολείς μονήρους οξυγόνου (108). Η δράση των αντιοξειδωτικών ουσιών αναφέρεται α) στη μείωση της οξειδωσης της LDL, άρα και της δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας, β) στην ελάττωση της συσσώρευσης



μακροφάγων και άλλων λευκών αιμοσφαιρίων, τη μείωση της φλεγμονής και στην καλύτερη εππούλωση του αγγειακού ενδοθηλίου (109).

Εργαστηριακές μελέτες αναφέρουν ότι οι πολυφαινόλες αυξάνουν την αντίσταση στην οξειδωση των LDL, η οποία δημιουργεί τις αθηρωματικές πλάκες. Οι φλαβονόλες quercetin και kaempferol, οι φλαβόνη luteolin, οι φλαβανόλες κατεχίνες, οι ανθοκυανίδες κυανιδίνη, μαλβιδίνη και τα γλυκοσιδιά τους, εμφανίζουν αποτελεσματική αντιοξειδωτική δράση περισσότερο από τις βιταμίνη C και E και το β-καροτένιο λόγω της διαφοράς στην απορρόφησή τους (108).

Σε φυσιο-βιολογικό επίπεδο, τα φλαβονοειδή εμφανίζουν δράσεις αγγειοκινητικές, αντικαρκινικές, αντιοιδηματικές, αντιβακτηριακές, ενεργοποιητικές του ανοσοποιητικού συστήματος, αντιαλλεργικές, κατά των κών, έχουν οιστρογόνα δράση και δρουν ως αναστολείς συγκεκριμένων ορμονών (108).

Στον επόμενο πίνακα (Πίνακας 3) παρουσιάζονται οι φυσιολογικές δράσεις των πολυφαινολών (107):

Πίνακας 3: Οι φυσιολογικές δράσεις των πολυφαινολών. Από: Ανδρικόπουλος Ν.Κ.: Πολυφαινόλες αφεψημάτων και μαστίχας Χίου. Περιεκτικότητες και επιδράσεις στην υγεία του ανθρώπου. Ημερίδα ΕΕΧ: Λειτουργικά Τρόφιμα. 31-05-2002. ΕΒΕΑ. Αθήνα.

1. Προστασία της LDL από την οξειδωση > Μείωση της αποτιθέμενης χοληστερόλης στους ιστούς > Μείωση της αθηρωματικής πλάκας > Μείωση του κινδύνου καρδιοπαθειών (ελιά, ελαιόλαδο, κόκκινο κρασί, μαστίχα Χίου, τσάι)
2. Μείωση της απορρόφησης ιόντων μετάλλων σιδήρου, χαλκού, ψευδαργύρου, νατρίου, αργιλίου, υπο δημιουργία συμπλόκων. Θετική είναι η παρεμπόδιση των ιόντων που συμβάλλουν στη δημιουργία ελεύθερων ριζών (τσάι, κακάο, καφές)
3. Προστασία επιθηλιακών κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος (αφεψήματα βοτάνων της Κρήτης)
4. Δέσμευση πρωτεϊνών και ενζύμων της πέψης υδατανθράκων και λιπών και καθυστέρηση της απορρόφησής τους (ταννίνες)
5. Πρόκληση μείωση στο αίμα των επιπέδων σακχάρου και χοληστερόλης (ταννίνες, ελαιόλαδο)
6. Αύξηση των επιπέδων LDL και μείωση των επιπέδων HDL
7. Εκδήλωση αντικαρκινικών ιδιοτήτων (τσάι, επιγαλλοκατεχίνη)
8. Πρόκληση απόπτωσης (θανάτου) καρκινικών κυττάρων (τσάι, ελαιόλαδο, βότανα)
9. Αγγειοδιασταλτική δράση, διαμέσου της προαγωγής ενδοκυτταρικού NO (κόκκινο κρασί)
10. Προστασία του DNA από ενδοκυτταρικές εισβολές (τσάι)



Η σχέση της δράσης των φλαβονοειδών και της καρδιαγγειακής νόσου μελετήθηκε το 1993 από τους Hertog, Feskens, Hollman, Katan και Kromhout. Στη μελέτη αυτή, άτομα ηλικίας 65-84 ετών που κατανάλωναν φλαβονοειδή κυρίως μέσω του τσαγιού, των μήλων και των κρεμμυδιών, φάνηκε ότι κινδύνευαν 32% περισσότερο να πεθάνουν από καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με τους ασθενείς που κατανάλωναν κατά μέσο όρο 25,9 mg την ημέρα (111).

Στη μελέτη των επτά χωρών, η πρόσληψη φλαβονοειδών ουσιών αναδείχθηκε σε έναν από τους ευεργετικούς παράγοντες που εξηγούν τις διαφορές στους θανάτους από στεφανιαία νόσο μεταξύ 16 διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων, οι οποίες εξετάστηκαν. Οι δύο αρνητικοί παράγοντες ήταν η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων και το κάπνισμα (111).

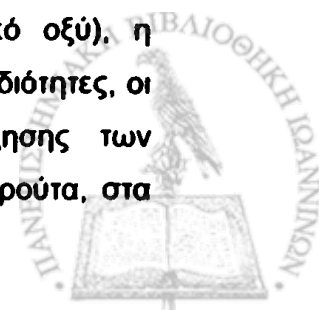
Μετά τη μελέτη των Επτά Χωρών, ακολούθησαν άλλες μελέτες, οι οποίες επικέντρωσαν στη δράση των αντιοξειδωτικών για την καταπολέμηση της ΣΝ. Στις έρευνες αυτές, η πρόσληψη αντιοξειδωτικών ουσιών φαίνεται να συνδέεται αντίστροφα με τις αρνητικές επιπτώσεις και τη θνησιμότητα από ΣΝ. Οι έρευνες αυτές διήρκεσαν μία εικοσαετία, άρα παρείχαν σταθερά θετικά αποτελέσματα και μελέτησαν πάνω από 5.000 άτομα (Πίνακας 4) (109).

Πίνακας 4: Σύνοψη μελετών σε σχέση με την πρόσληψη αντιοξειδωτικών ουσιών για την καταπολέμηση της ΣΝ. Από: Καστανάς Η.: Επιδράσεις αντιοξειδωτικών στην αθηρογένεση και την καρκινογένεση. Ημερίδα ΕΕΧ: Λειτουργικά Τρόφιμα, 31-05-2002, ΕΒΕΑ, Αθήνα.

Μελέτη	Αριθ. ατόμων	Ηλικία	Έτη μελέτης	Σχετ. Κίνδυνος
Hertog et al., 1993	805	65-84	5	0,32
Knekt et al., 1996	5133	30-69	20	0,73+0,67
Rimm et al., 1996	34789	40-75	6	1,08
Hertog et al., 1997	1900	49-59	14	1,6
Keli et al., 1996	552	50-69	15	0,27
Hertog et al., 1995	12763	40-59	25	0,50

4.1.1.2.4.2. Βιταμίνες

Βιταμίνες, όπως η E, C, B9 (φολικό οξύ), B5 (παντοθενικό οξύ), η Ουβικινόνη (CoQ10) και το β-Καροτένιο, παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, οι οποίες ανακόπτουν την οξείδωση της LDL και το ρυθμό αύξησης των αθηρωματικών πλακών (96,108). Οι βιταμίνες αυτές ευρίσκονται στα φρούτα, στα



σκούρα πράσινα και κίτρινα/πορτοκαλί λαχανικά, καθώς και σε μορφή σκευασμάτων-συμπληρωμάτων διατροφής (94). Όσον αφορά στη συνιστώμενη δόση ανά ημέρα, κυμαίνεται από 20 mg ως 1 gr (108).

Το φυλλικό οξύ μειώνει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης του πλάσματος, μια πρωτεΐνη που η υψηλή συγκέντρωσή της έχει συνδεθεί με την εμφάνιση καρδιοπαθειών (81,96). Ο μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης απαιτεί επάρκεια φυλλικού οξέος, βιταμινών B6, B12 και ριβοφλαβίνης, άρα υψηλές συγκεντρώσεις των βιταμινών αυτών σχετίζονται με χαμηλή συγκέντρωση ομοκυστεΐνης. Η χαμηλή συγκέντρωση φυλλικού οξέος και της B6 έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, ενώ για τη B12 δεν έχει φανεί παρόμοιο εύρημα (81).

Οι «μικτές» τοκοφερόλες προκύπτουν από το πρώτο στάδιο επεξεργασίας της διαδικασίας παραγωγής βιταμίνης E από την απόσταξη των καρπών σόγιας (112). Η βιταμίνη E προστατεύει τον ανθρώπινο οργανισμό από τις ελεύθερες ρίζες, έχοντας αντιγηραντικές, αντιοξειδωτικές και ανοσολογικές ιδιότητες. Φαίνεται ότι η βιταμίνη E που προέρχεται από συνθετική πηγή (dl-alpha-tocopherol) είναι λιγότερο ενεργή από αυτή που προέρχεται από φυσική πηγή (d-alpha-tocopherol) (112).

Οι Galobart, Baroeta, Baucells, Codony και Ternes συνέκριναν την αποτελεσματικότητα της χορήγησης της α-τοκοφερόλης και του εκχυλίσματος δενδρολίβανου στην αύξηση της αντιοξειδωτικής δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων. Η α-τοκοφερόλη αν και μικρότερη σε ποσότητα, αποδείχθηκε αποτελεσματικότερη στη συνέργεια στην αντιοξειδωτική δράση (113).

Οι Kushi et al. (1996) μελέτησαν τη δράση των βιταμινών A, E, και C σε γυναίκες που βρίσκονταν σε ηλικία μετά την κλιμακτήριο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι θάνατοι γυναικών από στεφανιαία νόσο συνδέθηκαν αρνητικά με την κατανάλωση βιταμίνης E, που μάλιστα προερχόταν από τρόφιμα και όχι συμπληρώματα διατροφής. Αντίθετα, η κατανάλωση βιταμίνης A και C δεν έδειξε να συμβάλει στην καταπολέμηση της νόσου (114).

Οι Stephens et al. (1996) αναφέρουν ότι η χορήγηση 400-800 IU σκευάσματος α-τοκοφερόλης σε κάψουλες, σε ασθενείς με αποδεδειγμένη αγγειογραφικά αθηρωσκήρωση, μείωσε το ρυθμό πρόκλησης μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, με αποτελέσματα που έγιναν ορατά μετά από ένα χρόνο (115). Αντίθετα, οι The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000) αναφέρουν ότι η χορήγηση 400 IU βιταμίνης E από φυσικές πηγές σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για 4,5 έτη δεν φαίνεται να μείωσε σημαντικά του θανάτους από καρδιακά επεισόδια, τα εμφράγματα του μυοκαρδίου ή τα εγκεφαλικά επεισόδια (116).



Οι Kang et al. (1999) συνέκριναν, στη συνέχεια, την αποτελεσματικότητα της σισαμόλης, ενός συστατικού που ευρίσκεται στο σισαμέλαιο, στην καταπολέμηση των ελεύθερων ριζών και την αναστολή της οξειδωσης της LDL, σε σχέση με το γκοβουσί και την α-τοκοφερόλη, σε εργαστηρικές συνθήκες. Η σισαμόλη αποδείχθηκε πιο αποτελεσματική, έχοντας ανασταλτική δράση μεγαλύτερη από τους άλλους δύο παράγοντες (118).

Οι Σταματάκη και συν. (2002) αναφέρουν ότι σχετικά με την αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης C υπάρχει διχογνωμία μεταξύ των επιστημόνων (81).

Οι μέχρι στιγμής έρευνες για την αντιοξειδωτική δράση των βιταμινών δεν έχουν δείξει σαφή θετικά αποτελέσματα, δημιουργώντας την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα (102). Προβλήματα προκύπτουν στον τον τρόπο μέτρησης των ουσιών αυτών α) δεδομένης της ποικιλομορφίας τους, β) λόγω τρόπων απορρόφησης και μετατροπής τους στον ανθρώπινο οργανισμό, γ) λόγω προφίλ βιοκινητικότητας στον ανθρώπινο οργανισμό, το οποίο δείχνει ότι απαιτείται συνεχής πρόσληψη των ουσιών αυτών προκειμένου να εκδηλωθεί η ευεργετική δράση τους στον οργανισμό δ) λόγω οξειδωσης των ουσιών αυτών από την επαφή με το ατμοσφαιρικό οξυγόνο και καλύτερης πρόσληψής τους με τη σύγχρονη χορήγηση άλλων συστατικών τροφίμων και ε) λόγω μέτρησής τους στο πλάσμα του αίματος αφού έχει αφαιρεθεί η επίδραση άλλων ενδογενών αντιοξειδωτικών συστημάτων (αλβουμίνη, ουρικό οξύ, χολερουθρίνη) (109).

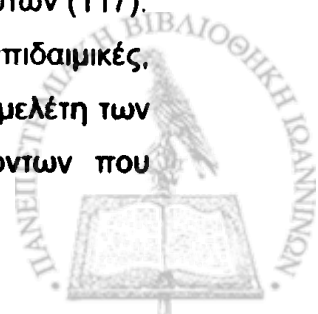
4.1.1.2.5. Μαγιά

Η κόκκινη μαγιά, η οποία αναμειγνύεται με ρύζι, είναι ένα τρόφιμο που χρησιμοποιείται στην Κίνα για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της ολικής χοληστερόλης, της LDL και των τριγλυκεριδίων (95). Στη μαγιά, επίσης, περιέχεται χρώμιο, το οποίο έχει φανεί ότι μειώνει την LDL και αυξάνει την HDL (95).

4.1.1.3. Βότανα

Διάφορα βότανα, τα οποία χρησιμοποιούνταν από τους αρχαίους χρόνους λόγω ορισμένων φυσιολογικών τους ιδιοτήτων, χρησιμοποιούνται σήμερα από μεγάλο αριθμό καταναλωτών, είτε επικουρικά (στην Ευρώπη και την Αμερική) ή ως κύρια μέθοδος καταπολέμησης διαφόρων ασθενειών (στην Κίνα) (117). Σε κάθε χώρα επικρατεί διαφορετικό καθεστώς σχετικά με τη νομοθεσία που αφορά την ασφάλεια, την ποιότητα και την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων αυτών (117).

Ορισμένα από τα βότανα αυτά παρουσιάζουν υπολιπιδαιμικές, αντιοξειδωτικές και ανοσολογικές ιδιότητες. Η έρευνα στηρίζεται στη μελέτη των βιοχημικών τους ιδιοτήτων και κυρίως των αντιοξειδωτικών παραγόντων που



περιέχουν, οι οποίοι εμποδίζουν την οξειδωση της LDL και επίσης έχουν ιδιότητες ανοσολογικές και κατά της δημιουργίας όγκων. Επίσης, επιδρούν αρνητικά και στη σύνθεση της χοληστερόλης και της ανάπτυξης όγκων, μέσω της επίδρασης των πτητικών αιθέριων ελαίων στη σύνθεση του μεβαλονικού οξέος (117,119).

Υπάρχουν όμως και αρνητικά στοιχεία που συνδέονται με τη χορήγηση βοτάνων, όπως η συμπαθητικομιμητική δράση, η οποία επιδρά αρνητικά στο καρδιαγγειακό σύστημα. Επίσης, δεν έχουν διευκρινισθεί οι δόσεις που θα δημιουργήσουν τα θετικά αποτελέσματα. Τέλος, τα εκχυλίσματα είναι πιθανόν να περιέχουν και ουσίες που δημιουργούν προβλήματα στον ανθρώπινο οργανισμό, όπως αρσενικό, καφεΐνη, υδράργυρο κ.α. Οι αρνητικές επιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε άλλα σοβαρά προβλήματα υγείας, όπως π.χ. νεφρική ανεπάρκεια (117). Παρακάτω αναφέρονται τα σημαντικότερα από τα βότανα αυτά.

Το πράσινο τσάι φαίνεται να ανακόπτει την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο, χωρίς να έχει διευκρινισθεί ποιά ακριβώς ουσία τους τσαγιού ακριβώς έχει αυτή τη δράση (120). Εν συνεχεία, οι Chan et al. (1999), μελέτησαν απομονωμένα τη δράση της επικατεχίνης που εμπεριέχεται στο πράσινο τσάι. Τα αποτελέσματά τους επιβεβαιώνουν αυτά της προηγούμενης έρευνας. Η επικατεχίνη μείωσε τα τριγλυκερίδια και την ολική χοληστερόλη, ενώ δεν επηρέασε το μηχανισμό σύνθεσης της χοληστερόλης. Άρα, η επίδραση της επικατεχίνης αναφέρεται πιθανότατα στην ανακοπή της απορρόφησης των λιπαρών οξέων και της χοληστερόλης από το έντερο (121).

Το Danshen (*Salvia Miltiorrhiza*) χρησιμοποιείται κυρίως στην κινεζική ιατρική για την καταπολέμηση των εμφραγμάτων καθώς και άλλων θρομβωτικών και ισχαιμικών διαταραχών. Οι ιδιότητές του είναι αγγειοκινητικές και αντισυσσωρευτικές. Τα ενεργά συστατικά του Danshen είναι οι τανσινόνες και οι φαινόλες. Σε χαμηλή δόση, προκαλεί αγγειοδιαστολή και μειώνει την αρτηριακή πίεση, σε μεγάλες όμως δόσεις προκαλεί αγγειοσυστολή σε μη στεφανιαίες αρτηρίες (117). Οι Wu, Y.J., Hong, Lin, Wu, P. και Shiao (1998) συνέκριναν τη δόση του Danshen με το φάρμακο Probucol σε πειραματόζωα και αναφέρουν ότι και τα δύο είχαν παρόμοια αποτελέσματα στη μείωση της χοληστερόλης. Λόγω της κατάστασης του ενδοθηλίου των αρτηριών των πειραματόζωων, η δράση του Danshen αποδόθηκε σε αντιοξειδωτική δράση (122).

Το Feverfew (*Tanacetum Parthenium*) εμφανίζει επίσης αγγειοκινητικές ιδιότητες (σε εργαστηριακές μελέτες μόνο), εμποδίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση σεροτονίνης από τα αιμοπετάλια και τα λευκοκύτταρα. Δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές παρενέργειες από τη χρήση του Feverfew παρά μόνο έλκη στην περιοχή του στόματος (117).



Το Ginkgo (*Ginkgo Biloba*) είναι ένα εκχύλισμα δημοφιλές στις ΗΠΑ, το οποίο εξάγεται από το δέντρο "Maidenhair". Το εκχύλισμα αυτό συμβάλει στην καλή υγεία των αγγείων, μέσω της αντισυσσωρευτικής και της αντιοξειδωτικής δράσης, καθώς και της αγγειοδιαστολής και της αναστολής της υπέρμετρης πήξης του αίματος. Τα ενεργά συστατικά του ανήκουν στις κατηγορίες των φλαβονοειδών και των τερπενίων. Τα συστατικά αυτά αναφέρεται ότι παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, αν και οι μηχανισμοί δράσης τους δεν έχουν διευκρινισθεί ακόμη. Τα στοιχεία αυτά προκύπτουν κυρίως από εργαστηριακές μελέτες και μελέτες σε πειραματόζωα. Ως αρνητικές επιδράσεις από τη χορήγηση του εκχυλίσματος αναφέρονται η ναυτία, η δυσπεψία, ο πονοκέφαλος, οι δερματικές αλλεργίες. Έχουν επίσης αναφερθεί ενδοκρανιακές αιμορραγίες και υποδόρια αιματώματα (117).

Άλλα εκχυλίσματα βοτάνων που παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές, αντιθρομβωτικές, αγγειοδιασταλτικές και αντιλιπιδαιμικές ιδιότητες, κατά περίπτωση, και χορηγούνται για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής λειτουργίας είναι τα: Ginseng (*Panax Species*), Hawthorn (*Crataegus Species*), Dong quai (*Angelicae Sinensis*), Ginger (*Zingiber Officinale*), Hellebore (*Veratrum Species*), Kava (*Iper Methysticum*), Red clover (*Trifolium Pratense*), Bilberry (*Vaccinium Myrtillus*) (96,117). Οι μελέτες όμως που αφορούν τη χρήση των σκευασμάτων αυτών πολλές φορές δεν τηρούν τις προδιαγραφές επιστημονικής ορθότητας (placebo, double blind) και επίσης δεν παρέχουν σαφή στοιχεία για τις δραστικές ουσίες, τους μηχανισμούς δράσης και τη δοσολογία (117).

Υπάρχουν ορισμένα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στη μέθοδο θεραπείας Ayurveda, η οποία εφαρμόζεται στην Ινδία και αλλού. Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιούνται βότανα για την καταπολέμηση χρόνιων ασθενειών. Τα βότανα αυτά είναι το Guggulipid (*Commiphora mukul*) και το Fenugreek (*Trigonella foenum graecum*). Τα δύο αυτά εξετάζονται για την αντιλιπιδαιμική τους δράση (95).

Οι Bordia, Varna και Srivastava (1997) εξέτασαν τη δράση του ginger και του fenugreek σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη. Αναφέρουν ότι το Ginger δεν επέφερε τροποποιήσεις στα λιπίδια ή τη γλυκόζη του αίματος. Αντίθετα το Fenugreek, χορηγούμενο σε ασθενείς που είχαν και τις δύο ασθένειες μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, χωρίς να επηρεάσει αρνητικά την HDL. Επίσης, σε ασθενείς μόνο με διαβήτη, μείωσε σημαντικά και το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα (123)

Οι Veronin και Ramirez (2000) ασκούν ισχυρή κριτική στις πληροφορίες που δίδονται για τα βότανα μέσω του Διαδικτύου στο κοινό, διότι δεν βασίζονται παρά μόνο έμμεσα σε επιστημονικά πορίσματα και έχουν κατεύθυνση περισσότερο εμπορική παρά να παρέχουν έγκυρη πληροφόρηση (124). Το κάθε ένα από τα



βότανα θα πρέπει να ελεγχθεί με επιστημονικές μεθόδους, έτσι ώστε να διευκρινισθούν τόσο οι θετικές όσο και οι τυχόν αρνητικές επιδράσεις του (125).

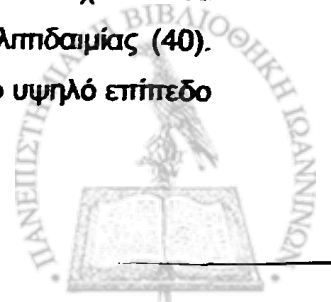
Στον ελληνικό χώρο, ο Ανδρικόπουλος (2002) αναφέρει τη μελέτη επτά βρώσιμων χορταρικών της Κρήτης (όπως το λάπαθο) τα οποία περιέχουν φλαβονοειδή και φάνηκε ότι έχουν ευεργετική δράση στον επθηλιακό ιστό του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης, αναφέρει τέσσερα ελληνικά αφεψήματα, το φασκόμηλο, το τσάι του βουνού (σιδερίτης), το δάκτυλο και τον ευκάλυπτο, τα οποία έχουν σημαντική περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες, συγκρίσιμη με το τσάι Κεϋλάνης, το χυμό πορτοκαλιού και το κόκκινο κρασί. Επί του παρόντος, διεξάγονται μελέτες από τους Έλληνες επιστήμονες για τη χρησιμότητα των αφεψημάτων αυτών στην υγεία. Τέλος, έχει φανεί ότι ο σίελος που καταπίνεται μετά από τη μάζηση ενός κουφέτου Μαστίχας Χίου παρουσιάζει αντιοξειδωτική δράση στις LDL λιποπρωτεΐνες σε εργαστηριακή μελέτη (107).

4.1.2. Άσκηση

Το Κέντρο Ελέγχου Ασθενειών των ΗΠΑ, μετά από συστηματική μελέτη 40 ετών για το ρόλο της άσκησης στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων, κατέληξε το 1994 στο συμπέρασμα ότι η ελάχιστη φυσική δραστηριότητα (15' τρέξιμο μέτρια έντασης αρκετές φορές την εβδομάδα) μειώνει τους κινδύνους του πρόωρου θανάτου, της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, καρκίνου του παχέως εντέρου και σακχαρώδη διαβήτη (48). Μελέτες ανά τον κόσμο έδειξαν ότι άτομα που ασκούνται τακτικά για μεγάλο χρονικό διάστημα, μειώνουν σε πολύ μεγάλο ποσοστό τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ, αντίθετα, ένα μεγάλο ποσοστό των θανάτων σχετίζονται με τον καθιστικό τρόπο ζωής και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας (48).

Στη χώρα μας αναφέρεται ότι η έλλειψη σωματικής άσκησης σε συνδυασμό με την κακή διατροφή ευθύνεται για το αυξημένο βάρος ή την παχυσαρκία του 60% των ενηλίκων Ελλήνων και περισσότερο από το 30% των παιδιών (41).

Η εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και ακφινίδιου θανάτου εξαιτίας αυτής φαίνεται να διατηρεί αντίστροφη σχέση με την άσκηση. Δηλαδή, όσο αυξάνεται η φυσική δραστηριότητα, μέσω της εργασίας αλλά και μέσω της άσκησης στον ελεύθερο χρόνο, τόσο μειώνονται τα ποσοστά εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ή θανάτων εξαιτίας της νόσου αυτής (40). Αντίθετα, η καθιστική ζωή συνδέεται με το αυξημένο σωματικό βάρος, μειώνει το βασικό μεταβολισμό και επιταχύνει τη φθορά του (27). Η άσκηση αυτή θα πρέπει να διατηρείται διά βίου έτσι ώστε να συνεχίσουν να υπάρχουν τα θετικά αποτελέσματα στην καταπολέμηση της υπερλιπιδαιμίας (40). Το άτομο πρέπει να διατηρεί καλή φυσική κατάσταση, της οποίας το υψηλό επίπεδο

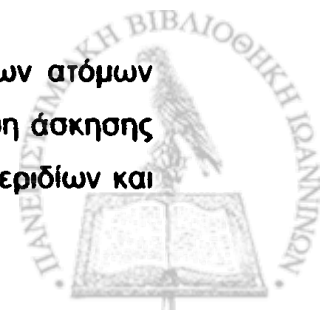


συνδέεται με μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένο ποσοστό σωματικού λίπους, μειωμένα ποσοστά χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο αίμα, μειωμένο ποσοστό γλυκόζης στο αίμα και μικρότερη συστολική πίεση (40,48). Οι Byberg, Zethelius, McKeigue και Lithell (2001) εξέτασαν 898 άτομα στην ηλικία των 50 ετών και τους επανεξέτασαν στην ηλικία των 70 ετών σε σχέση με την άσκηση που ακολουθούσαν, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και ινσουλίνης καθώς και το λιπιδαιμικό τους προφίλ. 231 άτομα από αυτούς είχαν πεθάνει στην ηλικία των 70 ετών, ενώ τα άτομα που ασκούσαν είχαν τόσο βελτιωμένο γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ (χωρίς άλλου είδους παρέμβαση), ώστε μείωσαν τις πιθανότητες να ασθενήσουν από καρδιοπάθεια από 22,5% ως 71%. Μάλιστα, όσο πιο αγωνιστική ήταν η άσκηση τόσο αυξάνονταν τα ποσοστά αυτά (126).

Συγκεκριμένα, οι θετικές επιδράσεις της άσκησης συνδέονται με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τη μείωση του ποσοστού χοληστερόλης και LDL χοληστερόλης στο αίμα, την αύξηση του ποσοστού HDL χοληστερόλης στο αίμα, τη μείωση του ποσοστού λίπους στο σώμα, την ενδυνάμωση της ινωδογονόλυσης, τη μείωση των κατεχολαμινών της κυκλοφορίας (μείωση του άγχους), την αρωγή στη διατήρηση και άλλων υγιεινών συνηθειών, όπως της μείωσης του καπνίσματος (40,48). Κατά αυτό τον τρόπο, η άσκηση δρα έμμεσα στη μείωση της εμφάνισης καρδιοπάθειας, ρυθμίζοντας τους παράγοντες κινδύνου. Η ανάληψη συνήθειας τακτικής άσκησης κατά την παιδική και εφηβική ηλικία, όπου οι παράγοντες κινδύνου δεν έχουν ακόμα εμφανισθεί ή βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο εμφάνισης, είναι πολύ σημαντική για την πρόληψη των καρδιοπαθειών (40). Επίσης, η αυξημένη, λόγω της άσκησης, ινωδογονόλυση, μπορεί να μειώσει το ρυθμό δημιουργίας των αθηρωματικών πλακών (40).

Η συμμετοχή στην άσκηση βοηθά στην καταπολέμηση των φυσιολογικών αποκρίσεων του άγχους, οι οποίες αναφέρονται στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης και την έκκριση κατεχολαμινών. Η έκκριση νορεπινεφρίνης έχει συνδεθεί με την αυξημένη εμφάνιση ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα, τα οποία μπορούν να επιταχύνουν την εμφάνιση αθηρωματικών πλακών (27,40). Επίσης, αναφέρεται ότι οι καρδιοπαθείς ασθενείς είναι δυνατόν να εμφανίσουν αρνητική ψυχολογία λόγω της κατάστασής τους, θεωρώντας την ασθένειά τους ως αναπηρία, η οποία τους στερεί από μια φυσιολογική ζωή (27). Η συμμετοχή στην άσκηση βοηθά το άτομο να αισθάνεται ότι έχει ακόμη δυνατότητες και επιλογές και να διατηρεί την ψυχική υγεία του (127).

Η άσκηση δύναται να διαφοροποιήσει το λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων που αντιμετωπίζουν κίνδυνο εμφάνισης καρδιοπάθειας (128). Η ανάληψη άσκησης από άτομα που έκαναν καθιστική ζωή και είχαν υψηλό επίπεδο τριγλυκεριδίων και



LDL, βοήθησε στη μείωση των επιπέδων τους στο αίμα (52,61). Ο μηχανισμός είναι ο εξής: η άσκηση αυξάνει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό και, έτσι, μειώνει τις αποθηκευμένες στο σώμα τριακυλογλυκερόλες (129). Η άσκηση αντοχής αυξάνει επίσης το επίπεδο της HDL χοληστερόλης, με την προϋπόθεση ότι δεν θα συνυπάρχουν άλλου παράγοντες που μειώνουν την HDL όπως το κάπνισμα, το αλκοόλ κ.α. (48,52) και ότι θα ακολουθηθεί δίαιτα με χαμηλά λιπαρά (61).

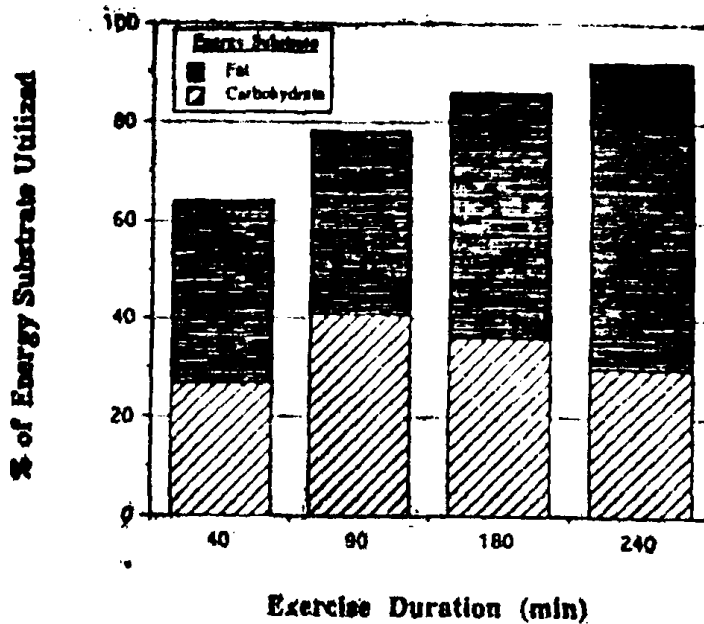
Τα αποτελέσματα των Stefanick και συν. (1998) δείχνουν ότι η διαιτητική αγωγή που συνιστάται άμεσα για την καταπολέμηση της υπερλιπιδαιμίας δεν είναι τόσο αποτελεσματική στη διαφοροποίηση του λιπιδαιμικού προφίλ προς το επιθυμητό, όσο όταν συνδυαστεί με αερόβια άσκηση, ακόμα κι όταν η άσκηση αυτή δεν είναι αρκετή για να ωθήσει στη μείωση του σωματικού βάρους από μόνη της (130). Όμως, καθώς τα στοιχεία από έρευνες που μελέτησαν υπερλιπιδαιμικά άτομα δεν αντικατοπτρίζουν ακριβώς την πραγματικότητα, είναι πιθανό ότι η μείωση αυτή επιτυγχάνεται έμμεσα, μέσω της μείωσης του λιπώδους ιστού στο σώμα (129).

Η άσκηση βοηθά στην αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας και των συνοδών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε ισουλινοεξαρτώμενους ασθενείς με διαβήτη τύπου II. Οι Lehman, Kaplan, Bingisser, Bloch και Spinas αναφέρουν ότι αερόβια άσκηση τριών μηνών μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 14%, την HDL χοληστερόλη κατά 10% και την HDL χοληστερόλη κατά 16%. Επίσης, βελτίωσε τη συστολική και διαστολική πίεση, τον καρδιακό ρυθμό, το σωματικό βάρος, την ευαισθησία στην ινσουλίνη, χωρίς να προκληθούν υπογλυκαιμικά επεισόδια (131).

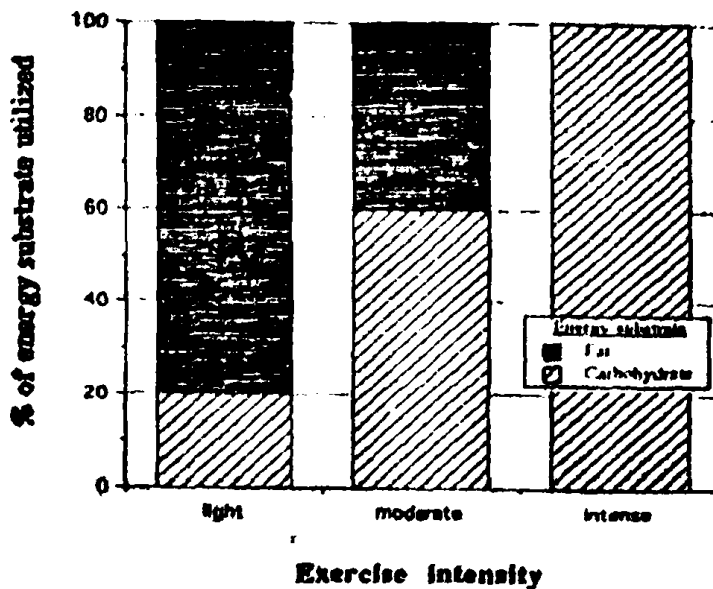
Η ανάληψη άσκησης βοηθά γενικότερα στη μακροζωία ατόμων που έχουν πολλούς από τους παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, αυξημένη πίεση, αυξημένη χοληστερόλη) για την ανάπτυξη καρδιοπάθειας (132).

Όσον αφορά στον τύπο της άσκησης, συνιστάται κυρίως η άσκηση αντοχής (χαμηλή ως μέτρια ένταση και παρατεταμένη διάρκεια) η οποία προκαλεί μεγάλη ενεργειακή δαπάνη (Σχήμα 10, Σχήμα 11) (60,129). Δραστηριότητες αντοχής είναι η ποδηλασία, το τζόκινγκ, το κολύμπι, το τένις, και το γρήγορο περπάτημα (58).





Σχήμα 10: Ποσοστά κατανάλωσης λιπών ανάλογα με τη διάρκεια της άσκησης. Από: Ratzin-Jackson, C.G.: Nutrition of the recreational athlete, pp. 25, 1995.



Σχήμα 11: Ποσοστά κατανάλωσης λιπών ανάλογα με την ένταση στις άσκησης. Από: Ratzin-Jackson, C.G.: Nutrition of the recreational athlete, pp. 29, 1995.

Το αυξημένο σωματικό βάρος συνδυάζεται με αυξημένες VLDL και LDL λιποπρωτεΐνες, αυξημένα τριγλυκερίδια, μειωμένη HDL χοληστερόλη, αυξημένη αρτηριακή πίεση και δυσανεξία στη γλυκόζη. Η μείωση του σωματικού βάρους βελτιώνει το προφίλ του ασθενούς (56,61). Η αερόβια άσκηση μέτριας έντασης και



μακράς διάρκειας, η οποία συμπεριλαμβάνει μεγάλες μυϊκές ομάδες, βοηθά στην κατανάλωση των περιττών θερμίδων που λαμβάνουμε με την τροφή και στη διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους, καθώς και στη μείωση του ποσοστού του σωματικού λίπους (40,56). Ο τύπος αυτός άσκησης προκαλεί διάσπαση των αποθηκευμένων λιπών στο σώμα, προκειμένου να αντλήσει το σώμα ενέργεια για τη συμμετοχή στην άσκηση (128). Όσο πιο προπονημένο είναι το άτομο, τόσο πιο επιτυχώς θα μπορεί να χρησιμοποιεί το αποθηκευμένο στο σώμα του λίπος (129). Η άσκηση θα πρέπει να πραγματοποιείται για τουλάχιστον 30 λεπτά, τέσσερις και άνω φορές την εβδομάδα. Όταν όμως ο ασθενής έχει πολλά περιττά κιλά, θα πρέπει να ακολουθεί πιο ήπια άσκηση από πλευράς έντασης αλλά αυξημένη σε διάρκεια και συχνότητα (56). Νεότερες έρευνες αναφέρουν ότι όσο περισσότερο είναι το ποσό της άσκησης τόσο πιο βελτιωμένο είναι το λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων (126,133), ενώ η ένταση της άσκησης δεν φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο (133,134). Όλες οι έρευνες τονίζουν ότι έναντι της καθιστικής ζωής, τα άτομα που αναλαμβάνουν άσκηση ακόμη και σε μέση ηλικία ή και αφού ασθενήσουν έχουν λιγότερες πιθανότητες να ασθενήσουν σε σχέση με τα άτομα που κάνουν καθιστική ζωή (126, 132, 133, 134).

Η υπέρταση, ένας ακόμη παράγων κινδύνου, μπορεί να μειωθεί στα φυσιολογικά επίπεδα μέσω της άσκησης. Το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από επιδημιολογικές μελέτες πληθυσμών που ζουν σε όχι τόσο αναπτυγμένες κοινωνίες (Masai της Τανζανίας, οι Ινδιάνοι Tarahumara του βορείου Μεξικό κ.α.), και οι οποίοι έχουν αυξημένη φυσική δραστηριότητα, ως μέρος της καθημερινής τους ζωής (40). Επίσης, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες οι οποίες, παρόλα τα μεθοδολογικά τους προβλήματα, καταδεικνύουν ότι η συμμετοχή ατόμων με υπέρταση σε υπομέγιστη άσκηση αντοχής διάρκειας 4-6 μηνών μειώνει και τη συστολική και τη διαστολική τους πίεση ηρεμίας (40). Ο μηχανισμός επίδρασης της άσκησης αναφέρεται στη ρύθμιση του επιπέδου των κατεχολαμινών του αίματος, οι οποίες επηρεάζουν το συμπαθητικό σύστημα και προκαλούν αυξημένο καρδιακό παλμό (40).

Τέλος, η άσκηση συνδυάζεται αρνητικά με το κάπνισμα. Ένα άτομο που ενδιαφέρεται να έχει θετικά αποτελέσματα στην άσκηση, είναι πιθανό ότι θα προτιμήσει να διακόψει ή να ελαττώσει το κάπνισμα. Επίσης, κατά τη διάρκεια της νεανικής ζωής, όπου το κάπνισμα γίνεται για λόγους περισσότερο κοινωνικούς, οι έφηβοι μπορούν να κερδίσουν τον αυτοσεβασμό και να βελτιώσουν την αυτοεικόνα τους μέσα από πιο υγιεινές συνήθειες, οι οποίες θα τους κρατήσουν μακριά από το κάπνισμα (40).



Βεβαίως, η επιλογή της άσκησης θα πρέπει να συμφωνεί με τη γνώμη του ιατρού που παρακολουθεί τον ασθενή, έτσι ώστε να ληφθούν υπόψη οι παράγοντες που πιθανώς οδηγούν στην ανάγκη προσαρμογής της. Οι παράγοντες αυτοί είναι η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης ή προϋπάρχοντα καρδιακά επεισόδια (52). Επίσης, πρέπει να ληφθούν υπόψη η ηλικία, το φύλο, τα ενδιαφέροντα, ο ελεύθερος χρόνος και οι δυνατότητες για άθληση πλησίον του τόπου κατοικίας (52,56,128).

Η άσκηση δεν είναι σημαντικός παράγοντας μόνο επειδή διεγείρει την κινητοποίηση (προς οξείδωση) των λιπαρών οξέων του λιπώδους ιστού, αλλά και επειδή επηρεάζει το μεταβολισμό με πολλούς τρόπους, οι οποίοι συντελούν όλοι μαζί στη βελτίωση της υγείας. Ο «προπονημένος» μυϊκός ιστός έχει μεγαλύτερη απόδοση στην πρόσληψη οξυγόνου από το αίμα σε κατάσταση ηρεμίας, οπότε ο καρδιακός ρυθμός ανάπαυσης και η πίεση του αίματος είναι χαμηλότερα. Κατά τη διάρκεια άσκησης, η ικανότητα καρδιακής απόκρισης και παροχής αίματος στη μέγιστη συχνότητα κατανάλωσης οξυγόνου είναι υψηλότερες. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της HDL στο πλάσμα του αίματος αυξάνουν αντίστοιχα με το επίπεδο συστηματικής φυσικής δραστηριότητας (77).

4.1.3. Μείωση καπνίσματος, κατανάλωσης οινοπνεύματος και του στρες

Το κάπνισμα είναι ένας από τους σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η βλαβερή του επίδραση αναφέρεται σε αρκετούς μηχανισμούς, οι οποίοι έχουν ως αποτέλεσμα το διπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε σχέση με τους ασθενείς που δεν καπνίζουν (26,135). Η θνησιμότητα εξαρτάται από την καπνιστική συμπεριφορά, δηλαδή την ηλικία έναρξης του καπνίσματος, τον αριθμό τσιγάρων που καταναλώνονται ανά ημέρα και τον τρόπο καπνίσματος (βαθμός εισπνοής καπνού) (26). Οι μηχανισμοί αναφέρονται στην καταστροφή του ενδοθηλίου του αγγείων (οπότε επιταχύνεται η συσσώρευση των αθηρωμάτων), στη διαταραχή του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, στην αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και στη δυσανεξία στα λιπίδια. Επίσης, το κάπνισμα δημιουργεί αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση, μέσω της καταστροφής του τοιχώματος των αρτηριών και των πνευμόνων, φλεγμονώδη κατάσταση, η οποία προκαλεί μια σειρά διαδικασιών στο ήπαρ. Τέλος, το κάπνισμα αλληλεπιδρά με συγκεκριμένα γονίδια, προκαλώντας διαταραχές στην οξείδωση της LDL (135), αλλά και συνδέεται με μειωμένο επίπεδο HDL στο αίμα (52). Αντίθετα, η διακοπή του καπνίσματος μειώνει άμεσα και σε πολύ μεγάλο ποσοστό τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (34). Για το λόγο αυτό, τόσο το ενεργητικό όσο και το παθητικό κάπνισμα θα πρέπει να αποφεύγεται (34,52).



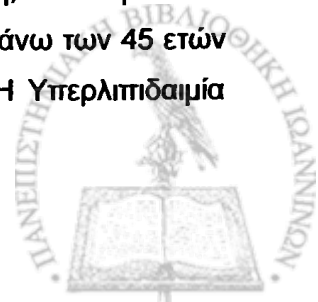
Η κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει κυρίως το επίπεδο των τριγλυκεριδίων και της HDL χοληστερόλης στο αίμα, τα οποία εμφανίζονται υψηλότερα στους χρήστες αλκοόλ. Επίσης, είναι γνωστό ότι η κατανάλωση αλκοόλ προσθέτει περιττά κιλά και δημιουργεί τοξικότητα στο ήπαρ και προβλήματα στον καρδιακό μυ (56). Για τους λόγους αυτούς, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ θα πρέπει να αποφεύγεται, παρά τη θετική επίδρασή του στην αύξηση της HDL χοληστερόλης.

Το στρες είναι μια κατάσταση που γνωρίζουμε ότι δημιουργεί ψυχοσωματικά προβλήματα στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι αντιδράσεις άγχους που μπορεί να προκύψουν από ένα συγκεκριμένο γεγονός της ζωής του ασθενούς ή που προκύπτουν συχνά ως αντίδραση σε οποιαδήποτε ανξιογόνο της ζωής μπορεί να προκαλέσουν καρδιαγγειακές διαταραχές, και διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ με αύξηση της υπερλιπιδαιμίας και δυσλιποπρωτεϊναιμίας (35). Αντίθετα, ο έλεγχος του στρες σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο φαίνεται ότι μειώνει την αύξηση των αθηρωματικών πλακών και τον αριθμό των καρδιακών επεισοδίων (34). Επίσης, το στρες μειώνει τη θέληση του ασθενούς να συνεχίσει το διαφορετικό τρόπο ζωής που πρέπει να ακολουθήσει (34). Για το λόγο αυτό, στην αλλαγή των συνηθειών ζωής προτείνεται και ο έλεγχος του στρες, τον οποίο ο ασθενής μπορεί να επιδιώξει είτε μόνος του, προσπαθώντας να αποφύγει καταστάσεις που τον αγχώνουν ή να τις εκλαμβάνει με διαφορετικό τρόπο, ή/και να απευθυνθεί σε ειδικό για ψυχολογική υποστήριξη (34).

4.2. Φαρμακευτική αγωγή

Με τον όρο υπερλιπιδαιμία αναφερόμαστε στην υπέρμετρη συγκέντρωση λιπαρών ουσιών στο αίμα. Η συγκέντρωση αυτή μπορεί να προέλθει από γενετικούς παράγοντες (συγγενής υπερλιπιδαιμία) ή από δευτερεύουσες αιτίες, όπως διαίτα υψηλή στις ουσίες αυτές, παχυσαρκία, χρήση οινοπνεύματος, σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμός, ορισμένοι τύποι νεφρικής ανεπάρκειας, σύνδρομο Cushing (επίκτητη υπερλιπιδαιμία) κ. α.. Επίσης, η υψηλή συγκέντρωση λιπιδίων στο αίμα μπορεί να προέλθει και από τη χρήση ορισμένων φαρμάκων όπως είναι τα αντισυλληπτικά χάπια, οι ορμόνες (οιστρογόνα, κορτικοστεροειδή), τα διουρητικά κ. α. (136).

Η Υπερλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται ως παράγοντας υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης ή στεφανιαίας νόσου. Άλλοι παράγοντες υψηλού κινδύνου είναι το χαμηλό επίπεδο της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL < 40mg/dl), η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη, η υψηλή αρτηριακή πίεση, το οικογενειακό ιστορικό όσον αφορά σε καρδιοπάθειες, το κάπνισμα και η ηλικία άνω των 45 ετών για τους άνδρες και 55 ετών για τις γυναίκες (56,136,137,138). Η Υπερλιπιδαιμία



διακρίνεται σε έξι τύπους ανάλογα με το είδος των λιπαρών ουσιών που έχει την υψηλή συγκέντρωση στο αίμα (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, λιποπρωτεΐνες): (56,136,137).

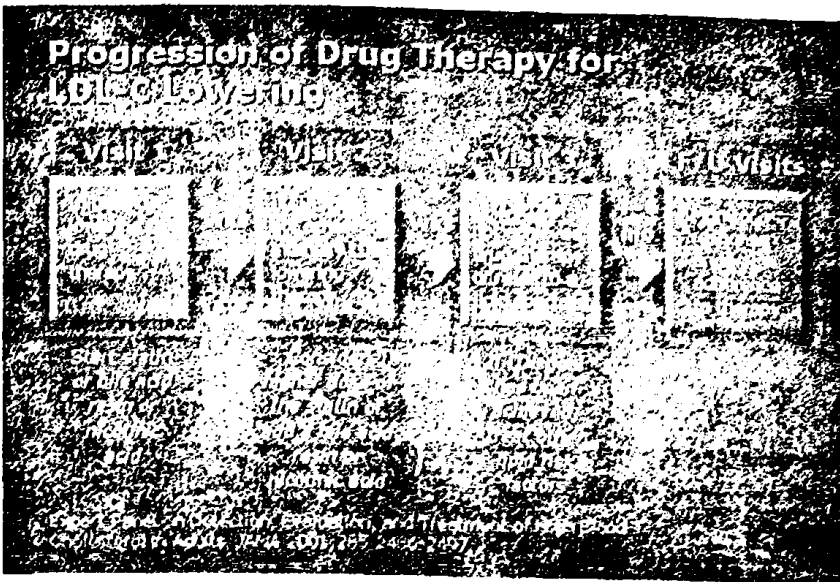
Προκειμένου για την ανίχνευση της υπερλιπιδαιμίας, οι παράγοντες που ελέγχονται πρωτίστως είναι η τιμή της ολικής χοληστερόλης και η τιμή της LDL λιποπρωτεΐνης (73,136). Μετά τη διάγνωση, η πρώτη μέθοδος για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας είναι η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών. Μία δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά, η διατήρηση του ιδανικού σωματικού βάρους και η αποφυγή της υπέρμετρης κατανάλωσης οιοπνεύματος είναι οι ενέργειες που συστήνουν άμεσα οι γιατροί σε ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων στο αίμα τους (136). Η δίαιτα συνδυάζεται και με τον άμεσο έλεγχο άλλων παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής νόσου. Αυτοί αναφέρονται σε μείωση του καπνίσματος, περιορισμό της υπέρτασης, αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, ρύθμιση του σακχάρου του αίματος (56,139).

Όταν μετά την πάροδο 2-6 μηνών οι τιμές των λιπιδίων στο αίμα δεν έχουν φθάσει στο επιθυμητό επίπεδο, συνιστάται θεραπεία με φάρμακα, ιδίως όταν οι ασθενείς έχουν υποστεί ήδη καρδιακή προσβολή ή έχουν οικογενειακό ιστορικό καρδιακών προσβολών (136,138,139,140) (Σχήμα 12). Οι επιθυμητές τιμές της LDL έχουν ως εξής:

- Χωρίς την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου και με λιγότερους από δύο παράγοντες κινδύνου: κάτω από 190 mg/dl
- Χωρίς την ύπαρξη στεφανιαίας νόσου και με δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου: κάτω από 160 mg/dl
- Με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο: κάτω από 130 mg/dl (138)

Οι τιμές αυτές είναι σχετικές και η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, όπως η ηλικία του ατόμου, ή η ύπαρξη εμμήνου ρύσεως (όταν πρόκειται για γυναίκες). Η αγωγή με φάρμακα χορηγείται παράλληλα με την αλλαγή των διαιτητικών συνηθειών και την ανάληψη άσκησης και για κανένα λόγο δεν υποκαθιστά τα δύο προηγούμενα (56). Συνήθως, η αγωγή αυτή παρέχεται δια βίου στους ασθενείς (136).





Σχήμα 12: Η πορεία της φαρμακευτικής αγωγής ανάλογα με τις τιμές της LDL που επιτεύχθηκαν. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>

Υπάρχουν διάφοροι τύποι φαρμάκων, οι οποίοι συμπεριλαμβάνουν τις στατίνες, το νικοτινικό οξύ και τα παράγωγά του, τις φιβράτες και τις ρητίνες ανταλλαγής ανιόντων. Ανάλογα με τον τύπο της Υπερλιπιδαιμίας, δηλαδή ανάλογα με το είδος των λιπιδίων που εμφανίζονται σε υψηλή συγκέντρωση στο πλάσμα του αίματος, χορηγείται και ο αντίστοιχος τύπος φαρμάκου (137).

Τα φάρμακα με την πιο συχνή χρήση είναι οι στατίνες, δεδομένου ότι χορηγούνται για την αντιμετώπιση της πιο κοινής αιτίας υπερλιπιδαιμίας, η οποία αναφέρεται στην υψηλή συγκέντρωση LDL στο πλάσμα του αίματος (136).

Οι Στατίνες είναι οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες δραστικές ουσίες για τη μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης και της LDL, διότι παράγουν άμεσα αποτελέσματα, είναι πιο εύκολες στη χορήγησή τους και έχουν τις λιγότερες παρενέργειες (138,140). Επίσης, είναι πιο οικονομικές σε τιμή (56). Ο μηχανισμός δράσης τους αναφέρεται στην αναστολή δράσης του ενζύμου HMG-CoA αναγωγάση, το οποίο ελέγχει το ρυθμό βιοσύνθεσης της χοληστερόλης (136, 137) καθώς και στην αύξηση της δραστηριότητας του ήπατος για τη μείωση της συγκέντρωσης της LDL του πλάσματος. Συνιστώνται για τους τύπους υπερλιπιδαιμίας IIa και IIb ενώ δεν δρουν σε συγγενή υπερλιπιδαιμία.

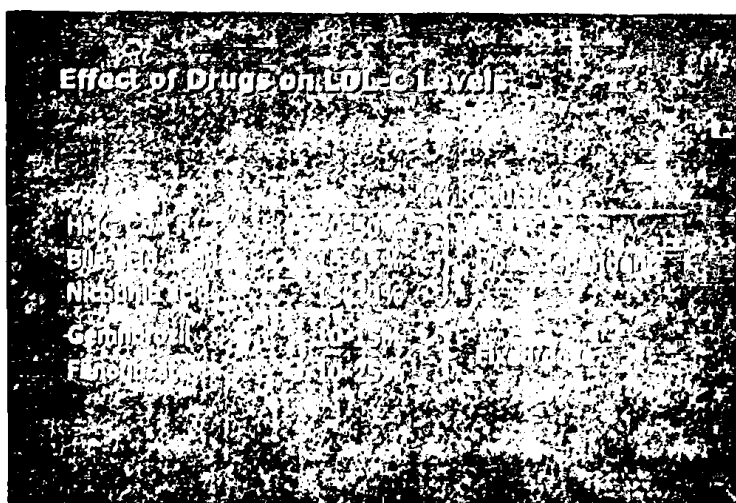
Οι Φιβράτες είναι οι δεύτερες πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες δραστικές ουσίες. Χρησιμοποιούνται κυρίως για τη μείωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων του αίματος και την αύξηση της HDL. Οι φιβράτες παρεμβαίνουν στον καταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (136,137) και στη μείωση της σύνθεσης της χοληστερόλης στο ήπαρ (56). Συστήνονται κυρίως στην υπερλιπιδαιμία τύπου II, III και IV.



Οι Ρητίνες ανταλλαγής ανιόντων δεσμεύουν τα χολικά οξέα στο έντερο, παράγοντας χολικά άλατα και επίσης αυξάνουν την οξειδωτική δραστηριότητα του ήπατος. Τέλος, δρουν στη δραστηριοποίηση των υποδοχέων της LDL και στην απέκκριση της χοληστερόλης, ενώ μειώνουν σημαντικά και το επίπεδο της LDL στο πλάσμα του αίματος, σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη χορήγηση στατινών (56,136,137). Συστήνονται κυρίως στην υπερλιπιδαιμία τύπου I (140).

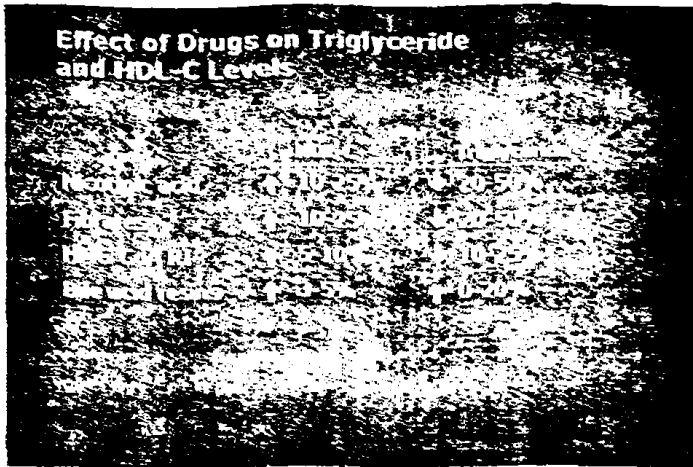
Το Νικοτινικό Οξύ ή Νιασίνη και το παράγωγό του Ασιπιμόξη (Asipimox) χορηγείται στις υπερλιπιδαιμίες τύπου II-V, για τη μείωση του επιπέδου της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του αίματος. Σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη χορήγηση ρητινών, επιτυγχάνει σημαντική μείωση της LDL (137,139). Η νιασίνη μειώνει τη σύνθεση της VLDL στο ήπαρ, αυξάνει τη σύνθεση της HDL και αναστέλλει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό (56).

Τα αποτελέσματα των μελετών της χορήγησης φαρμάκων σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η πτώση της LDL στο αίμα αλλά και η αύξηση της HDL οδηγεί σε σημαντική μείωση του ποσοστού καρδιοπαθειών σε ασθενείς με και χωρίς ιστορικό καρδιοπαθειών (73) (Σχήματα 13-15). Η χορήγηση φαρμάκων προκαλεί ορισμένες παρενέργειες, οι οποίες επηρεάζουν το καρδιαγγειακό σύστημα, το ήπαρ, το γαστρεντερικό σύστημα, το μυοσκελετικό, το ενδοκρινικό σύστημα και το αίμα (141).

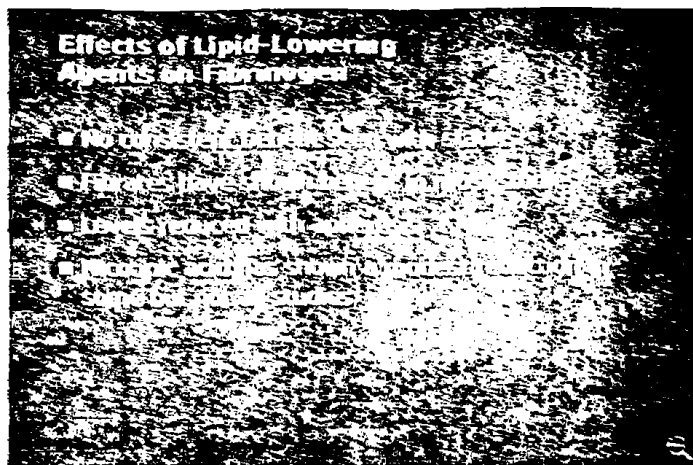


Σχήμα 13: Οι επιδράσεις της χορήγησης αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων στις τιμές της LDL. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>





Σχήμα 14: Οι επιδράσεις της χορήγησης αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων στις τιμές της HDL και των τριγλυκεριδίων. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>

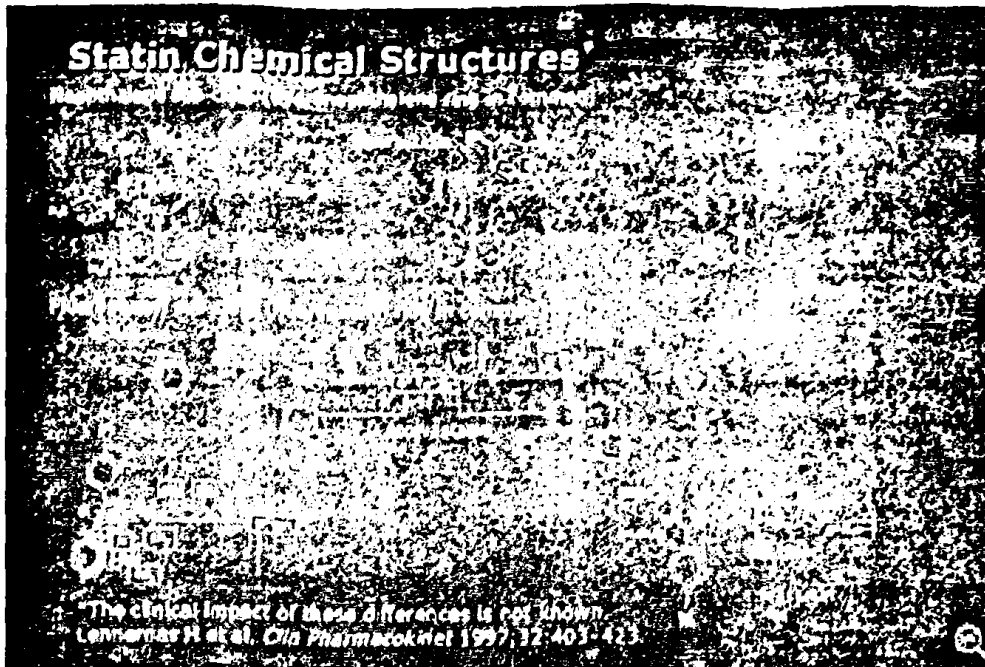


Σχήμα 15: Οι επιδράσεις της χορήγησης αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων στις τιμές του ινωδογόνου. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>

Τα φάρμακα μπορεί να αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά τους διάφορους τύπους υπερλιπιδαιμίας, έχουν όμως και μειονεκτήματα. Τα μειονεκτήματα αναφέρονται στις παρενέργειες των φαρμάκων, όπως αναλύθηκαν παραπάνω, στο υψηλό τους κόστος (142,143) και στο γεγονός ότι οι ασθενείς που χρειάζεται να τα λαμβάνουν δια βίου, τα διακόπτουν σχετικά σύντομα λόγω αμέλειας (142,143). Δεδομένου ότι η αγωγή κατά της υπερχοληστερολαιμίας πρέπει να ακολουθείται δια βίου, είναι αναγκαία η παρασκευή σκευάσματος, το οποίο δεν θα έχει παρενέργειες αλλά και θα είναι οικονομικά προστό για τους ασθενείς και τα εθνικά συστήματα υγείας.



4.2.1. ΣΤΑΤΙΝΕΣ



Σχήμα 16: Η χημική δομή των Στατινών. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>.

Οι στατίνες περιλαμβάνουν την Ατορβαστατίνη (Atorvastatine), τη Λοβαστατίνη (Lovastatine), τη Νατριούχο Πραβαστατίνη (Pravastatine Sodium), τη Συμβαστατίνη (Simvastatin) και τη Φλουβαστατίνη (Fluvastatin) (4, 56,139,140) (Σχήμα 16).

Οι διάφοροι τύποι διαφοροποιούνται μεταξύ τους ανάλογα με την προέλευσή τους, το ποσοστό μεταβολισμού τους στο ήπαρ, τις φυσικο-χημικές ιδιότητές τους και την εξειδικευμένη δραστηριότητά τους (144). Είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα γιατί θεωρούνται τα αποτελεσματικότερα στην καταπολέμηση της υπερλιπιδαιμίας και έχουν τις λιγότερες παρενέργειες (157).

Επειδή οι τιμές-στόχοι της LDL είναι δύσκολο να επιτευχθούν με τη χορήγηση μικρών δόσεων των υπάρχοντων στατινών (145), τελευταία χρησιμοποιείται πειραματικά και η Ροζουβαστατίνη, η οποία φαίνεται να δρα αποτελεσματικά στην καταπολέμηση της LDL χοληστερόλης σε μικρότερη δόση ακόμη και από την Ατορβαστατίνη (146).

4.2.1.1. Ενδείξεις

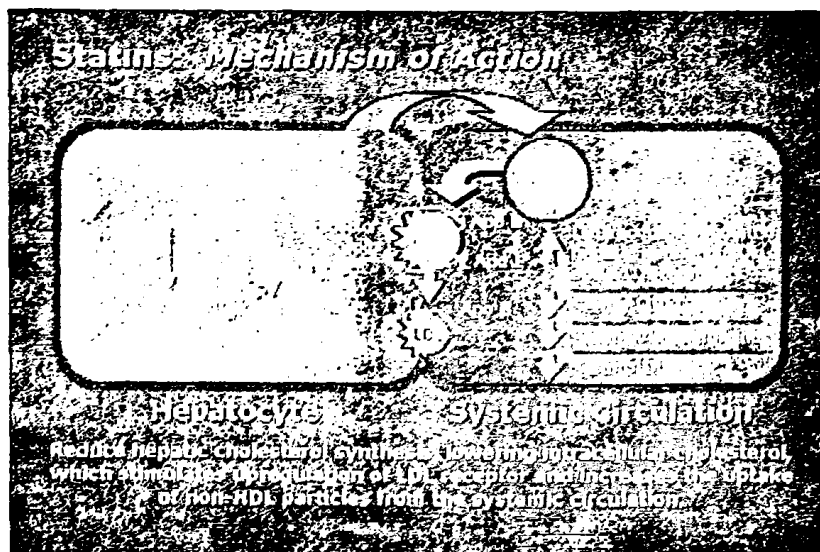
Οι στατίνες χορηγούνται σε πρωτοπαθείς υπερλιπιδαιμίες τύπου IIa και IIb, σε ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί στη διαιτητική αγωγή (140) καθώς και σε συγγενείς ομόζυγες ή ετερόζυγες υπερχοληστερολαιμίες. Επίσης, χορηγούνται στην υπερλιπιδαιμία που δημιουργείται λόγω σακχαρώδη διαβήτη και λόγω νεφρικής ανεπάρκειας (147).



Οι στατίνες μειώνουν τον κίνδυνο θανάτου από καρδιοπάθεια κατά 30% και μειώνουν την εμφάνιση καρδιοπάθειας σε ασθενείς με υψηλή χοληστερόλη κατά 20-65% (147,148,149,150,151,152). Η δράση τους στοχεύει στη μείωση του επιπέδου της LDL χοληστερόλης κατά 20-60% (κυρίως η Ατορβαστατίνη, η οποία σε μικρότερη δόση επιτυγχάνει ό,τι οι άλλες στατίνες σε μεγαλύτερη δόση (146,153) και των τριγλυκεριδίων (κυρίως η Ατορβαστατίνη και η Συμβαστατίνη) καθώς και στην αύξηση της HDL χοληστερόλης (4, 139, 147, 148, 152, 154, 155, 156, 157).

Η χορήγηση στατινών, εκτός από τη μείωση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, έχει βρεθεί ότι αυξάνει την ανοχή στην άμυνα του οργανισμού μετά από μεταμόσχευση καθώς και μείωση της απορρόφησης της LDL από τα κύτταρα των λείων μυών (147). Τα αποτελέσματα της χορήγησης του φαρμάκου γίνονται αντιληπτά μετά από 6-8 εβδομάδες (139).

4.2.1.2. Μηχανισμός δράσης



Σχήμα 17: Ο μηχανισμός δράσης των Στατινών. Από: Anonymous.

Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>.

Ο μηχανισμός δράσης των στατινών (Σχήμα 17) αναφέρεται κυρίως στην αναστολή του ενζύμου HMGCoA αναγωγάσης, το οποίο επηρεάζει το ρυθμό σύνθεσης της χοληστερόλης. Επίσης, οι στατίνες αυξάνουν την ικανότητα του ήπατος να απομακρύνει την LDL χοληστερόλη από το αίμα (140), αυξάνοντας τη δράση των LDL υποδοχέων (4). Εμποδίζουν το σχηματισμό και την είσοδο στην κυκλοφορία των απολιποπρωτεϊνών-B και αυξάνουν τη σταθερότητα των αθηροκληρωτικών πλακών (144). Τέλος, οι Στατίνες επιδρούν στο σχηματισμό των οστών κινητοποιώντας το ενδοκυτταρικό ασβέστιο και μειώνοντας τα κατάγματα, και ανακόπτουν επίσης την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων (144).

4.2.1.3. Χορήγηση

Η επιτυχής δράση των στατινών καθιστά αναγκαία τη χορήγησή τους σε μεγάλες δόσεις (143). Υπάρχουν κάποιες διαφορές στη χορήγηση των στατινών σχετικά με τη προ ή κατά τη διάρκεια του φαγητού λήψη τους (147).

Παράλληλα με τη χορήγηση των στατινών, κατά τακτά χρονικά διαστήματα θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα τρανσαμινασών και κρεατινικής φωσφοκινάσης (140). Όταν το επίπεδο των τρανσαμινασών είναι τριπλάσιο από το κανονικό, η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται (141). Επίσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά, θα πρέπει να ελέγχεται ο χρόνος προθρομβίνης (140). Τέλος, θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτικός οφθαλμολογικός έλεγχος (140).

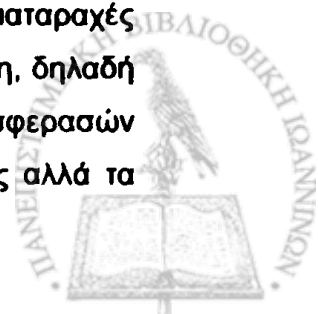
4.2.1.4. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οι στατίνες δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπερευαισθησία σε αυτές (εμφανίζεται εξάνθημα), σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο (147), σε ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών στον ορό (140,141). Επίσης, πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή τους κατά την κύηση (οι στατίνες μπλοκάρουν τη σύνθεση της χοληστερόλης που είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη του εμβρύου) και τη γαλουχία (μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες παρενέργειες στο νεογνό που θηλάζει) (136,140,147).

4.2.1.5. Παρενέργειες

Οι παρενέργειες αναφέρονται στην πρόκληση μυικών, γαστρεντερικών και ηπατικών διαταραχών (4,136,139,140,147,157). Στις μυικές διαταραχές περιλαμβάνεται η αναστρέψιμη μυοσίτιδα, πόνος στις αρθρώσεις, αίσθημα κόπωσης, μυαλγίες (139,140). Η ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορινών με στατίνες, νικοτινικό οξύ ή Γεμφιβροζίλη αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μυοσίτιδας (140). Ο συνδυασμός χορήγησης στατινών με φιβράτες, νικοτινικό οξύ μπορεί να οδηγήσει σε μυοσίτιδα ή ραβδομύωση και ακολούθως νεφρική ανεπάρκεια. Υψηλότερο κίνδυνο διατρέχουν οι πιο γηραιοί ασθενείς με ήδη νεφρική ανεπάρκεια (136,141,147,157).

Οι γαστρεντερικές διαταραχές αναφέρονται σε ναυτία, εμετό, διάρροια, μετεωρισμό, άλγος (140). Επίσης, αναφέρονται διαταραχές αναπνευστικές, όπως ρινίτιδα και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, νευρικές με κεφαλαλγία και ζάλη, οφθαλμολογικές με θρολερότητα των φακών (140). Στις ηπατικές διαταραχές περιλαμβάνεται η ηπατίτιδα, της οποίας τα συμπτώματα μοιάζουν με γρίπη, δηλαδή κόπωση, ανορεξία, απώλεια βάρους και μέτρια συγκέντρωση αμινοτρανσφερασών στον ορό. Τα συμπτώματα υποχωρούν μετά τη διακοπή της χορήγησης αλλά τα

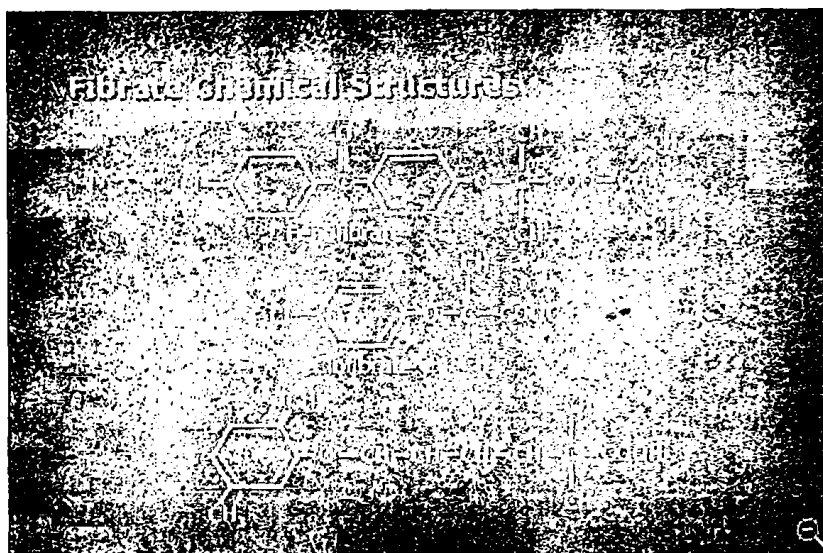


επίπεδα της αμινοτρανσφεράσης επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά από αρκετές εβδομάδες (147).

4.2.1.6. Προφυλάξεις

Οι στατίνες θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό ηπατοπάθειας, επιληπτικών κρίσεων ή ασθενείς που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες οινοπνεύματος (136,140,157). Επίσης, πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (147). Τέλος, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν ο ασθενής παίρνει και φιβράτες, κυκλοσπορίνη ή ερυθρομυκίνη, λόγω αύξησης του κινδύνου εμφάνισης μυοπαθειών (136,147).

4.2.2. Φιβράτες



Σχήμα 18: Η χημική δομή των Φιβρατών. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>.

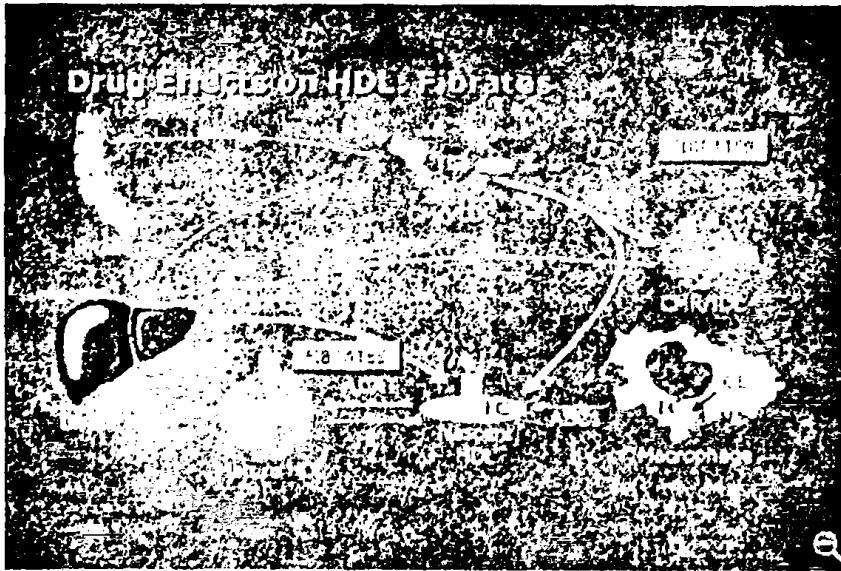
Οι φιβράτες περιλαμβάνουν την Γεμφιβροζίλη (Gemfibrozil), την Κλοφιβράτη (Clofibrate), τη Φαινοφιβράτη (Fenofibrate) και τη Σιπροφιβράτη (Ciprofibrate) (Σχήμα 18) (140). Χρησιμοποιούνται συχνά καθότι η δράση τους στοχεύει στον περιορισμό πολλών παραγόντων που προκαλούν την υπερλιπιδαιμία, όπως είναι η μείωση της LDL και η αύξηση της HDL, με κύρια δράση τη μείωση των τριγλυκεριδίων (4,136,138,140,157). Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη φιβράτη είναι η Γεμφιβροζίλη (139), λόγω του ότι αυξάνει την HDL (2).

4.2.2.1. Ενδείξεις

Οι φιβράτες χορηγούνται σε ασθενείς με πρωτογενείς υπερλιπιδαιμίες τύπου IIa, IIb, III, IV, V, αφού προηγουμένως οι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε δίαιτα χωρίς θετικά αποτελέσματα (140,159). Δεν συνίστανται για υπερλιπιδαιμίες τύπου I (159). Επίσης, οι φιβράτες χορηγούνται σε ασθενείς που ήδη έχουν υπερτριγλυκεριδαιμία

και επίσης υποφέρουν από στεφανιαία νόσο ή πανκρεατίτιδα (τιμές πάνω από 1000 mg/dl) (159). Συγκεκριμένα, χορηγούνται όταν το επίπεδο των τριγλυκεριδίων φθάνει σε κατάσταση νηστείας τα 400 mg/dl (157) και έχουν HDL χοληστερόλη κάτω από 35 mg/dl (159). Τέλος, χορηγούνται σε δευτερογενείς υπερλιπιδαιμίες που δεν έχουν αναστραφεί μετά την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της πρωτογενούς νόσου (159). Οι φιβράτες αναμένεται να μειώσουν τα τριγλυκερίδια 20-50% και να αυξήσουν την HDL χοληστερόλη κατά 10-15% (56,139,157). Δεν συνιστώνται για ασθενείς που παρουσιάζουν μόνο χαμηλό επίπεδο HDL χοληστερόλης (159).

4.2.2.2. Μηχανισμός δράσης



Σχήμα 19: Ο μηχανισμός δράσης των Φιβρατών. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>.

Η δράση τους (Σχήμα 19) εστιάζεται σε τρία σημεία: Στην ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, στην αναστολή της αναγωγής του HMGCoA αναστολέα, το οποίο είναι το ένζυμο που ρυθμίζει το ρυθμό σύνθεσης της χοληστερόλης στο ήπαρ και, τέλος, στην αύξηση του καταβολισμού των VLDL, μέσω αύξησης της λιπόλυσης στο ήπαρ και τους μύες (140,147,159).

4.2.2.3. Χορήγηση

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης του φαρμάκου θα πρέπει να γίνεται τακτικά η παρακολούθηση των λιπιδίων, των τρανσαμινασών και γενικής αίματος. Επίσης, η ταυτόχρονη χορήγηση με κουμαρινικά αντιπηκτικά και ορισμένα αντιδιαβητικά φάρμακα, αυξάνει τη δράση των δεύτερων (136,138,139,140,157). Αναφέρεται όμως ότι κάποιοι ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου IV παρουσίασαν αύξηση της



LDL χοληστερόλης (56,157,159). Η Γεμφιβροζίλη χορηγείται κυρίως σε ασθενείς με διαβήτη και συγγενή δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (56).

Αν μετά την παρέλευση δύο-τριών μηνών τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ή της VLDL χοληστερόλης δεν έχουν μειωθεί, η θεραπεία του φαρμάκου πρέπει να διακόπτεται (2).

4.2.2.4. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οι Φιβράτες δεν χορηγούνται κατά την κύηση και τη γαλουχία (2,136). Επίσης, δεν χορηγούνται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, καθώς και με πρωτοπαθή χολική κύρωση. Τέλος, η χορήγησή τους αντενδείκνυται σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπερευαισθησία στις Φιβράτες (2,140,157,159). Η υπερευαισθησία εκδηλώνεται με δερματικά εξανθήματα (2). Μέχρι στιγμής δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη χορήγηση φιβρατών σε παιδιά (2).

4.2.2.5. Παρενέργειες

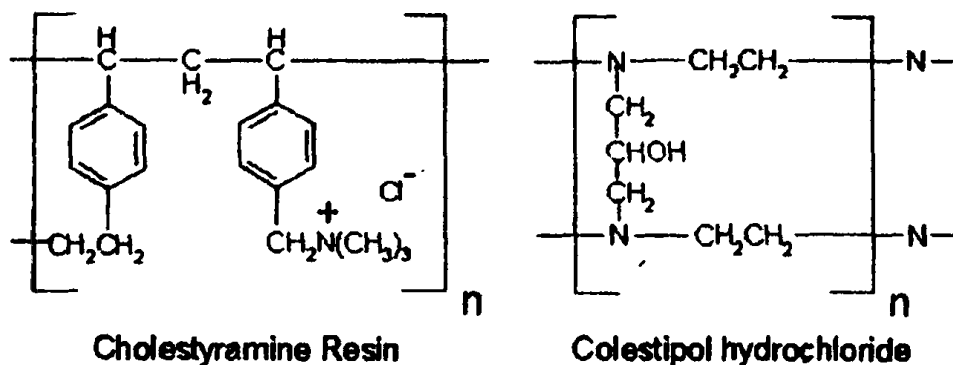
Οι παρενέργειες αναφέρονται σε ναυτία, εμέτους, διάρροια, επιγαστρικά ενοχλήματα, κοιλιακά άλγη, χολολιθίαση [κυρίως με τη χορήγηση Γεμφιβροζίλης, (157)] (4,56,136,139,140). Επίσης, μπορεί να εμφανισθούν εξάνθημα, κνησμός, κεφαλαλγία, ζάλη, θάμβος όρασης, μυαλγίες, αναιμία, λευκοπενία, τρανσαμινασαιμία (2,140). Η Κλοφιβράτη, συγκεκριμένα, έχει συνδεθεί με τη συχνή εμφάνιση μυοπάθειας, η οποία εμφανίζεται στην αρχή ως μυϊκό άλγος στα κάτω άκρα και στην περιοχή του ιερού οστού (136,141). Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας αυξάνεται όταν αυτή συνυπάρχει με νεφρική δυσλειτουργία, ή όταν χορηγείται φιβράτη με σύγχρονη θεραπεία ανοσοκαταστολής (141). Επίσης, υπάρχει κίνδυνος ραβδομύολυσης με τη σύγχρονη χορήγηση στατινών και φιβρατών (2,56,136,140,141). Παρόμοια προβλήματα μπορεί να προκληθούν και με τη Γεμφιβροζίλη, λόγω του ότι ομοιάζει παρά πολύ χημικά, κλινικά και φαρμακολογικά με την Κλοφιβράτη (2). Τα μυϊκά προβλήματα σπάνια εμφανίζονται όταν οι φιβράτες χορηγούνται μόνες τους (157), όταν όμως εμφανισθούν η θεραπεία με φιβράτες πρέπει να διακόπτεται αμέσως (2). Τέλος, η Κλοφιβράτη έχει συνδεθεί και με τη δημιουργία κακοήθων όγκων στο ήπαρ (4,56,136,157), μείωση της γενετήσιας λειτουργίας (2,141,147), με θανάτους που δεν οφείλονται σε στεφανιαία νόσο, λόγω του ότι αυξάνει την τοξικότητα, προκαλώντας όγκους και δημιουργεί ανάγκη για χειρουργική στην κύστη ή τη σκωληκοειδή απόφυση (2). Η σημαντική μείωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο σε ασθενείς, στους οποίους χορηγούνταν φιβράτες, δεν έχει αποδειχθεί ερευνητικά (2).



4.2.2.6. Προφυλάξεις

Οι φιβράτες πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ιστορικό έλκους ή υποφέρουν από ηπατοπάθεια ή ίκτερο (140). Επίσης, η φαινοφιβράτη, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ρητίνες, πρέπει να χορηγείται μία ώρα πριν ή 4-6 ώρες μετά, διότι οι ρητίνες διαταράσσουν την απορρόφηση της (2).

4.2.3. Ρητίνες ανταλλαγής ανιόντων



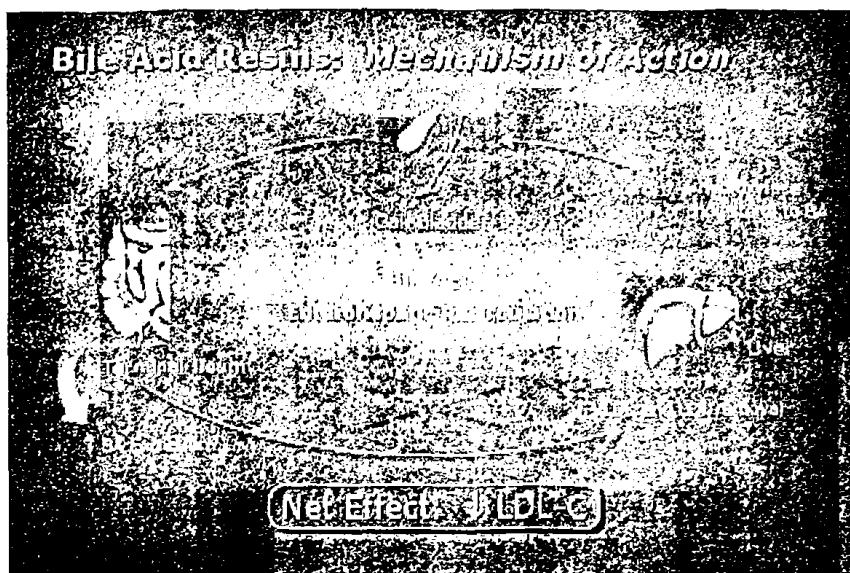
Σχήμα 20: Οι χημικοί τύποι των Ρητινών. Από: Dictionary of Medicines, Oxford University Press, 2000. www.xrefer.com/entry.

Οι ρητίνες ανταλλαγής ανιόντων περιλαμβάνουν την Κολεστιπόλη (Colestipol) και τη Χολεστυραμίνη (Cholestyramine) (Σχήμα 20) (56,157). Επίσης, σε χώρες εκτός Ελλάδος κυκλοφορεί το Colesevelam, μία ρητίνη, η οποία φαίνεται να έχει τα ίδια ή ελάχιστα λιγότερα θετικά αποτελέσματα στη μείωση της χοληστερόλη και της LDL, έχει όμως σημαντικά λιγότερες παρενέργειες (160).

4.2.3.1. Ενδείξεις

Οι ρητίνες χορηγούνται σε ασθενείς κυρίως για τη μείωση του επιπέδου της LDL (4). Μειώνουν το επίπεδο της LDL κατά 10-20% (2,56,139,147,157) και αυξάνουν το επίπεδο της HDL κατά 5% (157). Χορηγούνται σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία τύπου IIa (2,140). Η Χολεστυραμίνη χορηγείται και σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας του ήπατος για την απομάκρυνση της υπέρμετρης ποσότητας χολικών αλάτων (136). Ενδείκνυται για χορήγηση σε μικρά παιδιά και γυναίκες σε κύηση ή γαλουχία, δεδομένου ότι δεν απορροφάται αλλά αποβάλλεται μαζί με τα χολικά άλατα (56).

4.2.3.2. Μηχανισμός δράσης



Σχήμα 21: Ο μηχανισμός δράσης των Ρητινών ανταλλαγής ανιόντων.

Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine.

<http://www.lipidsonline.org/slides>.

Ο μηχανισμός δράσης των ρητινών (Σχήμα 21) αναφέρεται στην ένωσή τους με τα χολικά άλατα στο έντερο (παρεμβαίνοντας στον εντεροηπατικό κύκλο των χολικών αλάτων), την παρεμπόδιση της επαναπορρόφησής τους και μεταφοράς στο ήπαρ, και την αποβολή τους από τα κόπρανα (56, 139, 140, 147, 161). Όταν μειώνεται το επίπεδο των χολικών αλάτων, αυξάνεται η σύνθεσή τους στο συκώτι, μειώνοντας τη χοληστερόλη του ήπατος. Το γεγονός αυτό αυξάνει τη δραστηριότητα του συνενζύμου HMG-αναστολέα, το οποίο αυξάνει τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην αύξηση του επιπέδου της VLDL στο αίμα και την συνοδή αύξηση των τριγλυκεριδίων του αίματος (140, 147, 161).

Αναλυτικότερα, τα λιπαρά των τροφών απορροφούνται από το έντερο με τη βοήθεια των χολικών αλάτων. Τα χολικά άλατα δημιουργούνται στο ήπαρ και μεταφέρονται στο έντερο μέσω της χολής. Το μεγαλύτερο μέρος αυτών επιστρέφει στο ήπαρ (εντεροηπατικός κύκλος). Η Κολεστιπόλη δημιουργεί σύμπλοκα των χολικών αλάτων στο έντερο, τα οποία αποβάλλονται με τα κόπρανα, μειώνοντας έτσι την παρουσία των χολικών αλάτων στον εντεροηπατικό κύκλο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της οξειδωσης της χοληστερόλης σε χολικά άλατα. Η χοληστερόλη είναι ο πρόδρομος των χολικών αλάτων. Ταυτόχρονα, δραστηριοποιούνται οι υποδοχείς της LDL στο ήπαρ, ενώ τα επίπεδα συγκέντρωσης της LDL και της χοληστερόλης στο αίμα μειώνονται (2).

4.2.3.3. Χορήγηση

Τα αποτελέσματα της χορήγησης γίνονται ορατά μετά από τη χορήγηση των σκευασμάτων για ένα μήνα (2,157). Η χορήγηση εξακολουθεί δια βίου (136), δεδομένου ότι με τη διακοπή της χορήγησης ρητινών, η τιμή της χοληστερόλης επανέρχεται στο πρότερο υψηλό επίπεδο (2).

Επίσης, τα φάρμακα των οποίων η δράση επηρεάζεται από τη σύγχρονη λήψη ρητινών, θα πρέπει να χορηγούνται μία ώρα πριν ή τέσσερις ώρες μετά τις ρητίνες (2). Πριν τη χορήγηση θα πρέπει να έχουν αποκλειστεί οι παράγοντες που δευτερευόντως προκαλούν υπερχοληστερολαιμία όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, ο αλκοολισμός, άλλες φαρμακευτικές αγωγές κ.α. (2).

4.2.3.4. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

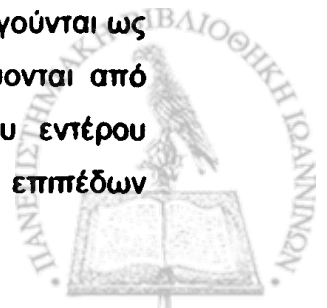
Οι αντενδείξεις αναφέρονται στην αύξηση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων (4,139,140,147,157), ώστε η χορήγηση να περιορίζεται αυστηρά μόνο στη περίπτωση υπερχοληστερολαιμίας και όχι υπερτριγλυκεριδαιμίας. Αντενδείκνυται για ασθενείς με χρόνια δυσκοιλιότητα ή ασθενή κύστη (139,157).

4.2.3.5. Παρενέργειες

Στις παρενέργειες αναφέρονται ενοχλήσεις στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως δυσκοιλιότητα στο 30% των ασθενών, ναυτία, δυσπεψία, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στεατόρροια, οπισθοστερνικός καύσος, εμετός, ανορεξία, αιμορροΐδες. Τα συμπτώματα αυτά μειώνουν την ανεκτικότητα του ασθενούς στο φάρμακο (56,136,140,147,157). Επίσης, η χορήγηση ρητινών μειώνει την απορρόφηση εντεροδιαλυτών βιταμινών και μεταλλικών αλάτων (βιταμίνες Α, D, E, K, μαγνήσιο, σίδηρος, ασβέστιο, φυλλικό οξύ κ.α.) όπως επίσης και άλλων φαρμάκων (διουρητικά, πενικιλίνη, ορμόνες θυρεοειδούς, τετρακυκλίνη κ.α.) (2,4,56,140,157,162). Η Χολεστυραμίνη μπορεί να προκαλέσει υπερχλωραιμική μεταβολική οξέωση σε παιδιά ή ενήλικους με νεφρική ανεπάρκεια (140,141,147), σπανιότερα δε και η Κολεστιπόλη (2). Σπάνια αναφέρεται και υποπροθρομβιναιμία, με εξάνθημα και αιμορραγική διάθεση (2,140,141), οστεοπόρωση σε μακροχρόνια λήψη (140), θρομβοφλεβίτιδα, αρθρίτιδα, οσφυαλγία, μυαλγίες, ισχαιμία μυοκαρδίου, αιματοουρία (2,140).

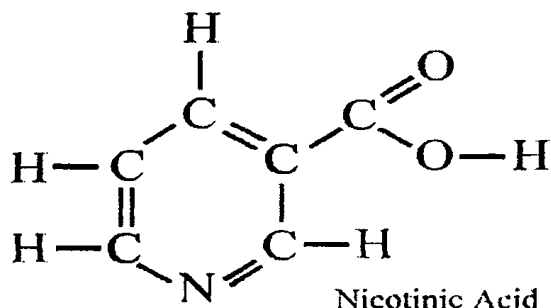
4.2.3.6. Προφυλάξεις

Λόγω των παρενεργειών που επιφέρουν οι ρητίνες, είτε δεν χορηγούνται ως πρώτη θεραπεία, ή χορηγούνται αρχικά σε μικρές δόσεις, ή συνοδεύονται από φάρμακα ή σκευάσματα που βοηθούν την καλύτερη λειτουργία του εντέρου (2,147,157). Θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικοί έλεγχοι των επιπέδων



συγκέντρωσης της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων του πλάσματος. Αν η μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης δεν είναι η επιθυμητή, θα πρέπει να εξετάζεται η συμβατότητα διαίτας και δράσης των ρητινών (2,136) και ακολούθως, η πιθανότητα χορήγησης συνδυασμού φαρμακευτικών σκευασμάτων (2).

4.2.4. Νικοτινικό οξύ και τα παράγωγά του



Σχήμα 22: Ο χημικός τύπος του Νικοτινικού Οξέος. Από:

Purchon, D.: Nicotinic Acid. Gondar Design Publishers, 2000.

www.purchon.com/biology/nicotinic.htm#structure.

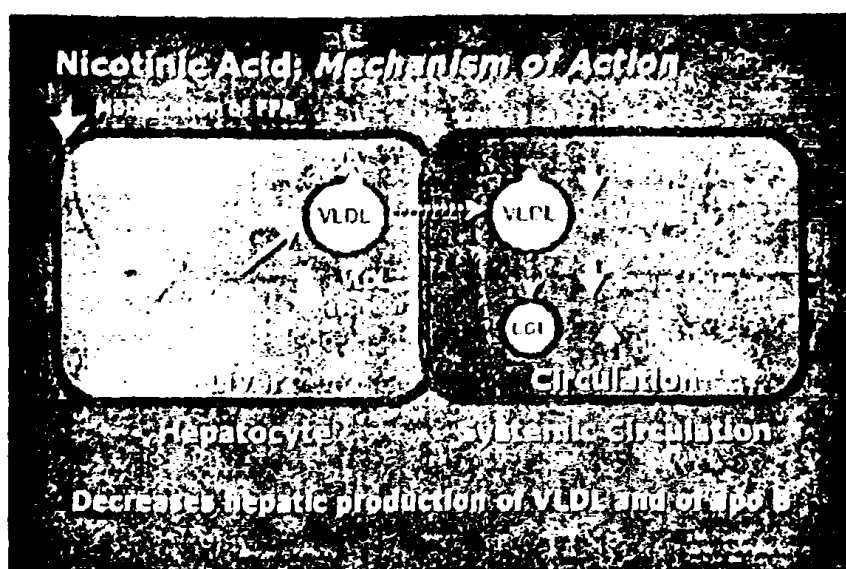
Το νικοτινικό οξύ ανήκει στο σύμπλεγμα των βιταμινών Β. Το νικοτινικό οξύ (Σχήμα 22) και το παράγωγό του Ασιπιμόξη χρησιμοποιούνται ως παράγοντες ελέγχου των λιπιδίων του αίματος. Χορηγούνται όταν ο ασθενής έχει μέτριο επίπεδο LDL χοληστερόλης και υψηλό επίπεδο συγκέντρωσης τριγλυκεριδίων (163).

4.2.4.1. Ενδείξεις

Το νικοτινικό οξύ μειώνει τη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και αυξάνει τη συγκέντρωση της HDL (4,140,159,164). Η Ασιπιμόξη χορηγείται σε υπερλιπιδαιμίες τύπου IIa, IIβ, IV, όταν ο ασθενής δεν έχει φθάσει τις επιθυμητές τιμές μετά από δίαιτα και απώλεια βάρους (159,164). Η δραστηριότητα της νιασίνης αναφέρεται σε 15-35% αύξηση της HDL, 10-25% μείωση της LDL και 20-50% μείωση των τριγλυκεριδίων (140).



4.2.4.2. Μηχανισμός δράσης



Σχήμα 23: Ο μηχανισμός δράσης του Νικοτινικού Οξέος. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>.

Ο μηχανισμός δράσης της Ασιπιμόξης φαίνεται να αναφέρεται στην αναστολή της λιπόλυσης στο λιπώδη ιστό, τη μείωση της ροής των ελευθέρων λιπαρών οξέων στο ήπαρ και την αναστολή του ρυθμού σύνθεσης της VLDL και των τριγλυκεριδίων (2,159,161,165). Επίσης, μειώνει τη μετατροπή της VLDL σε LDL (Σχήμα 23) (161).

4.2.4.3. Χορήγηση

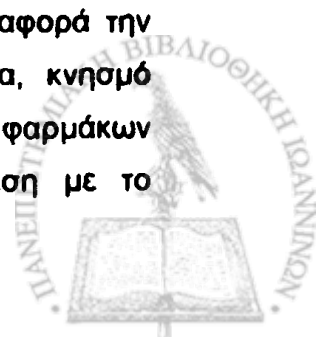
Το νικοτινικό οξύ υπάρχει σε τρεις τύπους, άμεσης-ενδιάμεσης και μακροχρόνιας δράσης. Η επιλογή του τύπου και η δοσολογία συστήνονται κατόπιν αυστηρής ιατρικής παρακολούθησης (138,139,140).

4.2.4.4. Αντενδείξεις

Δεν χορηγείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε κύηση ή γαλουχία (139,140, 159,164), σε σακχαροδιαβητικούς (139,140,159,164), σε ασθενείς με πεπτικό έλκος ή προβλήματα στο ήπαρ καθώς και σε ασθενείς με χαμηλή αρτηριακή πίεση (4,141,159,164).

4.2.4.5. Παρενέργειες

Μία από τις σοβαρότερες παρενέργειες του νικοτινικού οξέος αφορά την αγγειοδιαστολή, η οποία προκαλεί αίσθημα θερμότητας, ερυθρότητα, κνησμό (2,138,139,140,164). Επίσης, το νικοτινικό οξύ αυξάνει τη δράση των φαρμάκων που χορηγούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Σε σχέση με το



γαστρεντερικό σύστημα, είναι πιθανόν να προκληθούν δυσπεψία, ναυτία, εμετός, διάρροια και ενεργοποίηση πεπτικού έλκους (4,139,140,141). Άλλα συμπτώματα αφορούν την εμφάνιση υψηλού σακχάρου στο αίμα (139,140) και αύξηση της τοξικότητας στα κύτταρα του ήπατος (2,139,140,141). Τέλος, το νικοτινικό οξύ προκαλεί ουρική αρθρίτιδα μέσω της αύξησης της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος (141) και μυοπάθειες (κράμπες, πόνος) σε συνδυασμό με τις στατίνες (141,164).

Η Ασιπιμόξη έχει λιγότερες παρενέργειες αλλά και αντίστοιχα μικρότερη δραστικότητα στη μείωση των τιμών των λιπιδίων στο αίμα (140). Μπορεί να προκαλέσει πεπτικό έλκος, τοξικότητα στο ήπαρ, αγγειοδιαστολή (4,138,140,141,159,164), αρθρίτιδα (141).

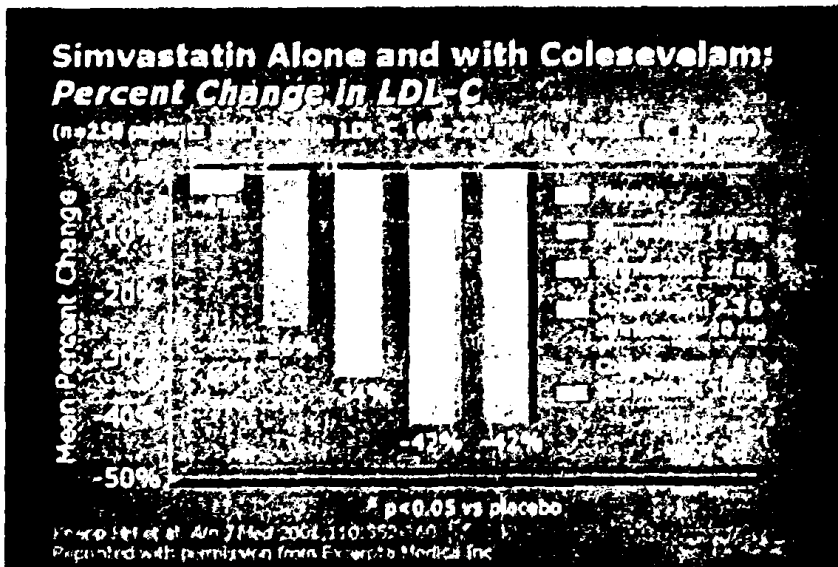
4.2.4.6. Προφυλάξεις

Συστήνεται περιοδικός έλεγχος των λιπιδίων καθώς και έλεγχος της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας (140,159).

4.2.5. Χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων

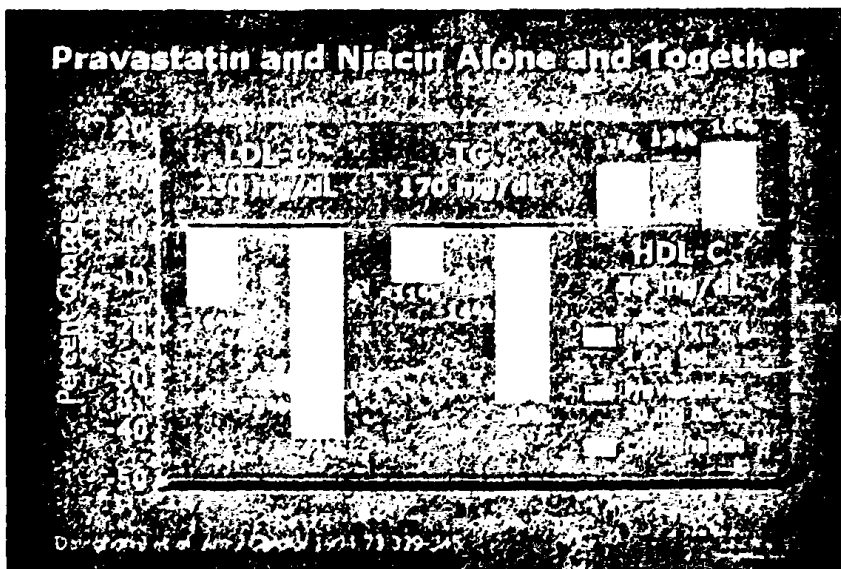
Όταν οι μονοθεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές και προκειμένου να επιτευχθούν οι επιθυμητοί στόχοι στα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος, χορηγούνται συνδυασμοί φαρμάκων από τις κατηγορίες που προαναφέρθηκαν. Οι συνδυασμοί αυτοί αφορούν στατίνες, ρητίνες και νικοτινικό οξύ (166,167,169), στατίνες και ρητίνες, στατίνες και νικοτινικό οξύ (168), στατίνες και φιβράτες (170,171,172,173) (Σχήματα 24-27). Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών αναφέρουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων (εντατική θεραπεία) έχει θετικότερα αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας και τη μείωση των καρδιακών επεισοδίων, σε σχέση με τις μονοθεραπείες. Εξάιρεση αποτελεί ο συνδυασμός Γεμφιβροζίλης και Λοβαστατίνης, τα οποία φάρμακα προκαλούν μυοπάθειες, ραβδομύλυση και οδηγούν σε νεφρική ανεπάρκεια. Για το λόγο αυτό, η συνδυασμένη χορήγηση αυτών και μάλιστα σε ασθενείς με δυσλειτουργία των νεφρών, θα πρέπει να αποφεύγεται.





Σχήμα 24: Αποτελέσματα μελέτης συνδυαστικής χορήγησης Στατινών & Ρητινών.

Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine. <http://www.lipidsonline.org/slides>.



Σχήμα 25: Αποτελέσματα μελέτης συνδυαστικής χορήγησης Πραβαστατίνης &

Νιασίνης. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine.

<http://www.lipidsonline.org/slides>.



Combination therapy: Statins + Nicotinic Acid

LDL-C by 70%
 HDL-C by 200%
 TG by 50%
 Lp(a) by 50%
 HDL-C by 200%
 TG by 50%
 Lp(a) by 50%

Stein EA et al. J Cardiovasc Pharmacol Ther 1996;11:107-116
 Jacobson TA et al. Am J Cardiol 1994;74:49-55

Αποτελέσματα μελέτης συνδυαστικής χορήγησης Στατινών & Νικοτινικού

Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine.
lipidsonline.org/slides

Triple-Drug Regimen

	Baseline (mg/dL)	8 months (mg/dL)	change (%)
LDL-C	202	65	-68%
HDL-C	32	100	215%
LDL-C/HDL-C ratio	6.3	0.65	-89%

Lovastatin 40 mg/d
 Niaspan 2 g/d
 Colestipol 20 g/d

Αποτελέσματα μελέτης συνδυαστικής χορήγησης Στατινών, Ρητινών &

Οξέος. Από: Anonymous. Lipids Online. Baylor College of Medicine.
lipidsonline.org/slides

Λες ιατρικές μέθοδοι παρέμβασης

οι τύποι φαρμακευτικής αγωγής κατά της καρδιακής νόσου
 μβάνουν το συνδυασμό ορισμένων από τα παραπάνω φάρμακα, με
 δραστηριότερη μείωση των τιμών των λιπιδίων στο αίμα όταν η θεραπεία
 φαρμακο δεν έχει τα αναμενόμενα αποτελέσματα (56,139,157,173), τη
 ασπιρίνης, τη χορήγηση β-αναστολέων και τη χορήγηση οιστρογόνων και



προγεστίνης σε γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση (56,139). Όσον αφορά στη θεραπεία αντικατάστασης ορμονών, τα τελευταία ερευνητικά δεδομένα μάλλον αποτρέπουν από την εφαρμογή της στην πρωτογενή καταπολέμηση της στεφανιαίας νόσου, δεδομένου ότι δεν επιφέρει θετικά αποτελέσματα, αντίθετα μπορεί να έχει και σοβαρές αρνητικές συνέπειες, όπως θρόμβωση αγγείων (174, 175).

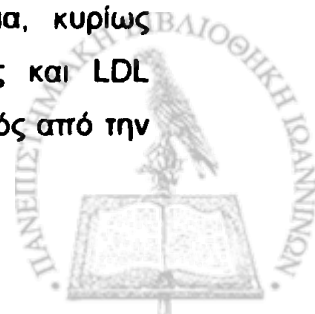
Ο Guyton (2003) αναφέρει τρία νέα σκευάσματα, τα οποία ήδη κυκλοφορούν ή πρόκειται να κυκλοφορήσουν σύντομα. Τα σκευάσματα αυτά έχουν ως στόχο να μειώσουν έτι περισσότερο τα ποσοστά της LDL, να αυξήσουν τα ποσοστά της HDL και να μειώσουν τις τυχόν παρενέργειες. Αυτά είναι: Το φάρμακο Advicor, ένας συνδυασμός λοβαστατίνης και νιασίνης μεγάλης διάρκειας, το οποίο στοχεύει στο συνδυασμό των θετικών στοιχείων της μονοθεραπείας με στατίνη και νικοτινικό οξύ, μειώνοντας τις παρενέργειες. Η δραστική ουσία Ezetimibe στοχεύει στη διακοπή της απορρόφησης της χοληστερόλης από το έντερο. Τέλος, η δραστική ουσία Rosuvastatin, η οποία είναι στατίνη, μειώνει έτι περαιτέρω το επίπεδο της LDL (176,177).

Θεραπείες που βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο αφορούν τη χορήγηση του Lixidol, ενός παράγοντα με χρήση παρόμοια με αυτή των στατινών, ο οποίος όμως δρα σε προηγούμενο στάδιο στη διαδικασία σύνθεσης της χοληστερόλης, σε σχέση με τις στατίνες (56).

Άλλες μέθοδοι αφορούν τη γονιδιακή θεραπεία, η οποία εφαρμόζεται ασθενείς με συγγενή υπερχολεστερολαιμία. Στις χειρουργικές παρεμβάσεις περιλαμβάνεται η πλασμαφαίρεση, η οποία είναι αρκετά δραστική μέθοδος και χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις υψηλού κινδύνου. Το πλάσμα που αφαιρείται αντικαθίσταται από αλβουμίνη. Κατά αυτό τον τρόπο μειώνεται δραματικά το επίπεδο των τριγλυκεριδίων στο αίμα χωρίς να υπάρχει ο κίνδυνος πανγκρεατίτιδας. Τέλος, άλλες παρεμβατικές-χειρουργικές μέθοδοι περιλαμβάνουν τον αποκλεισμό της επαναπορρόφησης των χολικών αλάτων από το έντερο ή επεμβάσεις μεταμόσχευσης στο ήπαρ (56).

4.4. ΦΥΤΟΣΤΕΡΟΛΕΣ

Οι φυτοστερόλες είναι συστατικά της διατροφής τα οποία έχουν την ιδιότητα να μειώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης του πλάσματος του αίματος (181). Ευρίσκονται σε λαχανικά, φρούτα και σπόρους. Οι φυτοστερόλες, καθώς και η υδρογονωμένη μορφή τους (φυτοστανόλες) προστίθενται σε τρόφιμα, κυρίως μαργαρίνες, τα οποία έχει βρεθεί ότι μειώνουν το επίπεδο ολικής και LDL χοληστερόλης στο αίμα σε ποσότητες 1.6-4 gr (93,96). Οι στερόλες, εκτός από την



υπολιπιδαιμική τους δράση, είναι πιθανό ότι μειώνουν και την απορρόφηση ορισμένων αντιοξειδωτικών ουσιών από τον οργανισμό (π.χ. α-καροτένιο, β-καροτένιο), έτσι η μέτρηση των αντιοξειδωτικών αυτών στο αίμα θα πρέπει να είναι συχνή (95).

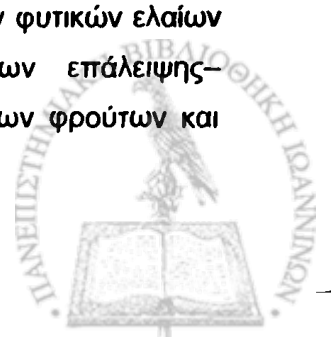
Η ιδιότητα των φυτοστερολών να μειώνουν το επίπεδο χοληστερόλης στο πλάσμα είναι γνωστή από την δεκαετία του 1950 (182,183). Παλαιές μελέτες έδειξαν ότι μεγάλες ποσότητες σιτοστερόλης (≥ 10 g ημερησίως) μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό του αίματος κατά 10-20% (184). Η υψηλή δόση και η γυψώδης γεύση της σιτοστερόλης περιόρισαν την χρήση της, ιδιαίτερα με την εμφάνιση πιο ισχυρών, καλώς ανεκτών από τον ανθρώπινο οργανισμό, ουσιών που μειώνουν τα λιπίδια του αίματος όπως οι αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουτάριλο-συνένζυμου Α. Στη συνέχεια, έρευνες έδειξαν ότι 3 g φυτοστερολών ημερησίως είναι αρκετά για να μειώσουν τα επίπεδα της χοληστερόλης στον ορό του αίματος (183). Οι φυτοστερόλες άρχισαν να θεωρούνται μια μορφή διαιτητικής και όχι φαρμακευτικής αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας, επειδή είναι φυσικά συστατικά που περιέχονται στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης (185).

Η χρήση φυτοστανολών, οι οποίες είναι τα κορεσμένα παράγωγα των φυτοστερολών, για την καταπολέμηση της υπερχοληστερολαιμίας ξεκίνησε το 1986 (184). Έρευνες έδειξαν ότι χαμηλές δόσεις στανολών είναι επαρκείς για την μείωση της χοληστερόλης στον ορό του αίματος. Νέες τεχνικές επέτρεψαν την ενσωμάτωση των φυτικών στανολών σε τρόφιμα χωρίς να επηρεάσουν την υφή και την γεύση του τροφίμου. Το 1995 οι Φινλανδοί παρουσίασαν μια μαργαρίνη εμπλουτισμένη με εστέρες φυτικών στανολών, ως τρόφιμο που βοηθά στην μείωση της χοληστερόλης (185).

Ο μηχανισμός δράσης είναι ο εξής: Οι φυτοστερόλες και οι φυτοστανόλες συναγωνίζονται με τη χοληστερόλη για την διαλυτοποίησή τους μέσα στα μικτά μικύλλια, απαραίτητο στάδιο που προηγείται της απορρόφησης από το έντερο. Επίσης, είναι πιθανό οι φυτοστερόλες και οι φυτοστανόλες να παρεμποδίζουν και την απορρόφηση ή μεταφορά της χοληστερόλης μέσα στο εντεροκύτταρο (184). Ένα μέρος, τουλάχιστον, της χοληστερόλης δεν μπορεί να απορροφηθεί από τον οργανισμό και αποβάλλεται, οπότε το επίπεδό της στο αίμα μειώνεται.

4.4.1. Δομή και λειτουργία

Οι φυτικές στερόλες είναι φυσικά συστατικά των βρώσιμων φυτικών ελαίων (καλαμποκέλαιο, σογιέλαιο, ηλιέλαιο, των φυτικών προϊόντων επάλειψης-μαργαρίνες-, των δημητριακών, των ξηρών καρπών και ορισμένων φρούτων και



λαχανικών) (184,186). Οι στερόλες δεν συντίθενται από τον οργανισμό, αλλά η αποκλειστική πηγή προέλευσής τους είναι οι τροφές και η αφομοίωσή τους γίνεται μέσω της απορρόφησής τους από το λεπτό έντερο (182,187). Οι φυτοστερόλες βρίσκονται γενικά σε μικρές ποσότητες στον οργανισμό λόγω του ότι το μεγαλύτερο ποσοστό τους δεν απορροφάται από το έντερο αλλά αποβάλλεται μέσω της χολής (182).

Από άποψη χημικής δομής, το μόριο των φυτοστερολών μοιάζει πολύ με αυτό της χοληστερόλης (οι φυτοστερόλες έχουν 28 ή 29 άτομα άνθρακα και διαφέρουν από την χοληστερόλη, που έχει 27 άτομα άνθρακα, κατά μια επιπλέον μεθυλομάδα ή αιθυλομάδα που βρίσκεται στην πλάγια αλυσίδα καθώς και κατά έναν επιπλέον διπλό δεσμό, στην περίπτωση της στιγμαστερόλης) (σχήμα 28) (182,185). Ο ρόλος των φυτοστερολών στα φυτά είναι παρόμοιος με αυτόν της χοληστερόλης στον άνθρωπο: οι φυτικές στερόλες είναι συστατικά των φυτικών κυτταρικών μεμβρανών απαραίτητα για την διατήρηση της δομής και της λειτουργίας τους (188). Οι κυριότερες φυτικές στερόλες είναι η β-σιτοστερόλη (C-29), η καμπεστερόλη (C-28) και η στιγμαστερόλη (C-29) (181,182,188). Η χημική τους δομή παρουσιάζεται στο σχήμα 28. (185).

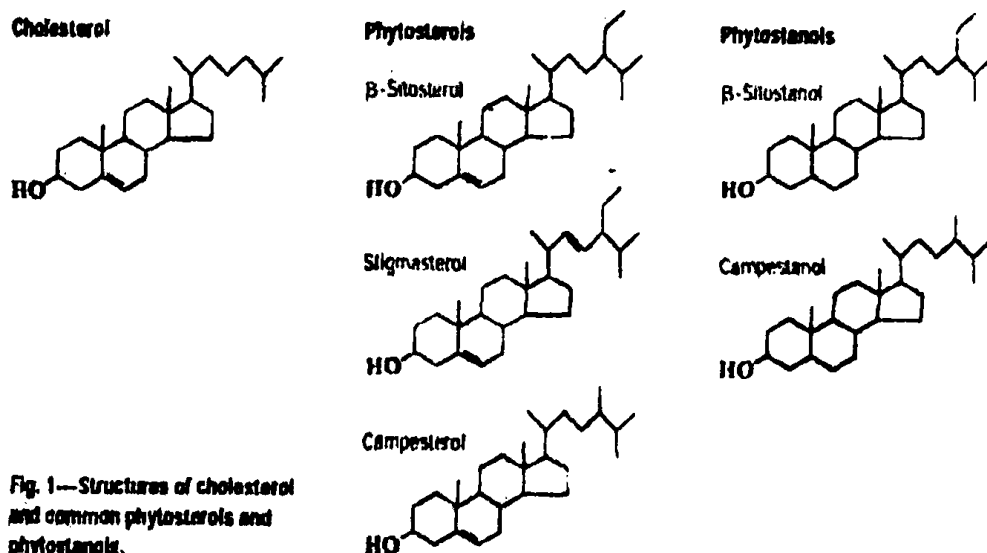


Fig. 1—Structures of cholesterol and common phytosterols and phytostanols.

Σχήμα 28: Η χημική δομή των κυριότερων φυτοστερολών και φυτοστανολών.

Από: Hicks, K.B., & Moreau, R.A.: Phytosterols and Phytostanols: Functional Food Cholesterol Busters. Technology, 55(1): 63-67, 2001.

Οι στανόλες είναι κορεσμένες στερόλες και δεν συναντώνται στη φύση σε τόση αφθονία όσο οι στερόλες (181). Η πιο συχνά συναντώμενη φυτική στανόλη, η σιτοστανόλη, είναι ένα κορεσμένο παράγωγο της σιτοστερόλης. Στη φύση, η σιτοστανόλη βρίσκεται στον ξυλοπολτό, στο tall oil (έλαιο το οποίο παράγεται από δένδρα όπως τα πεύκα) και σε μικρότερα ποσά στο σογιέλαιο (184,188).

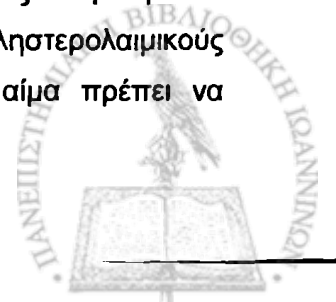


Το ημερήσιο διαιτολόγιο περιλαμβάνει κατά μέσο όρο 200 – 400 mg φυτικών στερολών, αν και οι χορτοφάγοι μπορεί να καταναλώνουν περίπου 800 mg ημερησίως. Το δυτικού τύπου ημερήσιο διαιτολόγιο περιλαμβάνει 100 – 300 mg φυτικών στερολών. Επίσης, το ημερήσιο διαιτολόγιο περιλαμβάνει 20 - 50 mg φυτικών στανολών. Οι φυτικές στερόλες και στανόλες ανευρίσκονται στη φύση τόσο ελεύθερες όσο και εστεροποιημένες (185,189).

4.4.2. Απορρόφηση και μεταβολισμός

Η απορρόφησή τους από τον οργανισμό είναι μικρή (περίπου 5% απορροφάται ενώ το υπόλοιπο 95% αποβάλλεται) ενώ αντίθετα η χοληστερόλη απορροφάται κατά 40% (182). Κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν φυτοστερόλες σε ποσότητα 160-360 mg/ημ. αποδίδουν 0,3-1,7 mg/dl στο πλάσμα του αίματος (182). Οι διαφορές μεταξύ των διαφόρων ειδών στερόλης στην πλάγια αλυσίδα προκαλούν διαφοροποιήσεις στην απορρόφησή τους. Η καμπεστερόλη απορροφάται περισσότερο ενώ η στιγμαστερόλη ελάχιστα (182). Ο κορεσμός των στερολών με την προσθήκη υδρογόνων στο διπλό τους δεσμό διαφοροποιεί την απορροφητικότητά τους από το έντερο (182).

Παρόλο που οι φυτικές στερόλες ανήκουν στην ίδια οικογένεια χημικών ενώσεων με την χοληστερόλη, διαφέρουν σημαντικά ως προς την σύνθεση, την εντερική απορρόφηση και την μεταβολική τους τύχη, στον άνθρωπο. Η προσθήκη μιας μεθυλομάδας (καμπεστερόλη) ή μιας αιθυλομάδας (σιτοστερόλη) στην πλαϊνή αλυσίδα της χοληστερόλης οδηγεί σε χαμηλή εντερική απορρόφηση των φυτικών στερολών στον άνθρωπο. Όσο μεγαλύτερη είναι η πλαϊνή αλυσίδα τόσο μειώνεται η εντερική απορρόφηση (190). Ενώ το 20% έως 80% της χοληστερόλης που λαμβάνουμε με την δίαιτα απορροφάται από το λεπτό έντερο, μόνο το 1,5-5% της σιτοστερόλης απορροφάται όταν καταναλώνονται οι συνήθεις ποσότητες στερολών. Εάν, με την τροφή, προσλαμβάνονται ημερησίως 160 – 360 mg φυτικών στερολών, τότε το επίπεδο της σιτοστερόλης στον ορό του αίματος είναι 0,3 – 1,7 mg/dl (191). Πρόσληψη μεγαλύτερων ποσοτήτων φυτικών στερολών (με σκοπό τη μείωση της χοληστερόλης) οδηγεί σε απορρόφηση μεγαλύτερων ποσοτήτων φυτικών στερολών, ιδιαίτερα εκείνων που το μόριό τους μοιάζει περισσότερο με το μόριο της χοληστερόλης (όπως η καμπεστερόλη), και τελικά σε υψηλότερα επίπεδα φυτικών στερολών στο αίμα. Η πρόσληψη 3,24 g/d φυτικών στερολών αυξάνει το επίπεδο σιτοστερόλης και καμπεστερόλης στον ορό του αίματος κατά 40% και 70% αντίστοιχα (192). Επειδή οι φυτικές στερόλες είναι αθηρωματογόνες και μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο στεφανιαίας καρδιοπάθειας (ΣΝ) σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (188,191), το επίπεδο των φυτικών στερολών στο αίμα πρέπει να



διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερο. Αυτό επιτυγχάνεται αφενός με την μη-χρησιμοποίηση των περισσότερο απορροφούμενων φυτικών στερολών (όπως η καμπτεστερόλη) για θεραπευτική χρήση και αφετέρου με την χρησιμοποίηση των φυτικών στανολών. Οι φυτικές στανόλες παράγονται με υδρογόνωση των φυτικών στερολών και είναι πρακτικά μη-απορροφούμενες από τον ανθρώπινο οργανισμό. Η απορρόφηση της σιτοστανόλης κυμαίνεται μεταξύ 0 και 3%, και το επίπεδό της στον ορό του αίματος είναι τόσο χαμηλό που δεν ανιχνεύεται (192,193). Η απορρόφηση της δεύτερης κύριας στανόλης, της καμπτεστανόλης, είναι επίσης πολύ χαμηλή σε αντίθεση με την αντίστοιχη ακόρεστη ουσία, την καμπτεστερόλη (194).

Προκειμένου για τον έλεγχο της απορρόφησης της χοληστερόλης από το λεπτό έντερο, μετράται το επίπεδο της δεσμοστερόλης και λαθοστερόλης, που σηματοδοτούν τη σύνθεση της χοληστερόλης, καθώς και το επίπεδο των φυτοστερολών στο αίμα, σε σχέση με τις φυτοστερόλες που εισέρχονται στον οργανισμό με τη διατροφή και την περιεκτικότητα των τροφών σε πολυακόρεστα, μονοακόρεστα και κεκορεσμένα λιπαρά οξέα (195,196). Ο μηχανισμός αναφέρεται πιθανότατα στην αντικατάσταση της χοληστερόλης στα μικύλλια από τις φυτοστερόλες και πιο αποτελεσματικά από τη σιτοστερόλη (197).

4.4.3. Μηχανισμός δράσης

Η δράση των φυτοστερολών αναφέρεται στη μείωση απορρόφησης της χοληστερόλης, τόσο αυτής που προσλαμβάνουμε από τη διατροφή όσο και της ολικής χοληστερόλης από τον εντερικό σωλήνα. Οι φυτοστερόλες εκτοπίζουν τη χοληστερόλη από τα μικύλλια των χολικών αλάτων, παρεμποδίζοντας την απορρόφησή της (181,188).

Οι φυτοστανόλες, και συγκεκριμένα η σιτοστανόλη, αναπτύσσει παρόμοια δράση με αυτή της σιτοστερόλης, εμφανίζοντας μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση της χοληστερόλης στο πλάσμα του αίματος. Οι μελέτες των Becker, Staab και Bergmann (1993), των Heinemann, Kullak-Ublick, Pietruck, και Von Bergmann (1991) και Jones, Ntanios, Raeini-Sarjaz και Vanstone (1999) έδειξαν ότι η σιτοστανόλη αναπτύσσει σημαντική δράση στη μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης, στη μείωση των λιπιδίων του αίματος και μάλιστα αναπτύσσει δράση παρόμοια με αυτή των φαρμάκων και είναι αποτελεσματικότερη από τη σιτοστερόλη (198,199,200). Η αποτελεσματικότητα της σιτοστανόλης εξηγείται από το ότι απορροφάται δυσκολότερα από τη σιτοστερόλη (201). Επίσης, η εστεροποιημένη μορφή της την καθιστά πιο εύκολη στην ανάμιξη με το λίπος των τροφίμων που καταναλώνονται από τον άνθρωπο, χωρίς αλλοίωση της γεύσης ή της



βρωσιμότητας των τροφίμων αυτών και επίσης δεσμεύεται καλύτερα από το έντερο (202).

Μία πρόσθετη δράση των στανολών αναφέρεται στην παρεμπόδιση της απορρόφησης άλλων φυτικών στερολών, εκτός από τη χοληστερόλη. Αυτό βέβαια προκαλεί αύξηση της σύνθεσης της χοληστερόλης, τα επίπεδα όμως της οποίας στο αίμα εξακολουθούν να παραμένουν χαμηλά (193).

4.4.4. Υπολιπιδαιμική δράση

Η ευεργετική δράση των φυτοστερολών στην καταπολέμηση της υπερχοληστερολαιμίας αποδίδεται στη χαμηλή απορροφησιμότητά τους και την παρεμπόδιση της απορρόφησης της χοληστερόλης. Τα αποτελέσματα της δράσης αυτής αφορούν τις μειωμένες τιμές της LDL στο αίμα, την αύξηση του ηλικίου HDL/LDL, ενώ σε σχέση με τα τριγλυκερίδια και την HDL αναφέρονται αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι μειώσεις αυτές στο επίπεδο της LDL στο πλάσμα, θα ήταν στατιστικά αναμενόμενο να επιφέρουν μείωση του κινδύνου για καρδιοπάθεια περίπου στο 25% (188).

Με επίκεντρο τη μελέτη των Miettinen et al. (1995), οι οποίοι μελέτησαν τη δράση μαργαρίνης με εστέρα σιτοστανόλης που δόθηκε σε μέτρια υπερχοληστερολαιμικά άτομα για ένα χρόνο, με αποτελέσματα μείωση της ολικής χοληστερόλης στο αίμα 10%, της LDL χοληστερόλης κατά 14% και καμία επίδραση στο επίπεδο της HDL και των τριγλυκεριδίων (203), υπήρξε ένας αριθμός μελετών για τη δράση των στερολών, στανολών και των εστέρων τους. Οι έρευνες αυτές αναφέρονται στον πίνακα 5 και διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον αριθμό των δοκιμαζόμενων και τα χαρακτηριστικά τους (παιδιά με πρωτογενείς υπερλιπιδαιμίες, γυναίκες μετά την κλιμακτήριο, διαβητικοί ασθενείς, μέτρια υπερχοληστερολαιμικά άτομα), την ημερήσια δόση, τη διάρκεια χορήγησης. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο εξής: η χορήγηση 2-3 gr/ημ. μπορεί να επιφέρει μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης, ενώ υψηλότερη δόση δεν θα έχει καλύτερα αποτελέσματα πιθανόν λόγω της αύξησης της σύνθεσης της χοληστερόλης (187, 192, 200, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215). Τα αποτελέσματα της δράσης των στανολών στα λιπίδια του αίματος αναφέρονται περισσότερο στη μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης, ενώ δεν υπήρξε σημαντική μείωση στα τριγλυκερίδια καθώς και αύξηση στο επίπεδο της HDL.



Πίνακας 5. Μελέτες ελέγχου δράσης φυτοστερολών και φυτοστανολών στη μείωση των τιμών της ολικής και LDL χοληστερόλης στο πλάσμα του αίματος.

Αντιγραφή	Αριθμός ασθενών	Χρόνος (μήνες)	Δόση (gr/ημ)	Αύξηση LDL (%)	Αύξηση ολικής (%)	Αύξηση HDL (%)	Αύξηση TG (%)
187	10	12	2-3	-14	-10	0	0
192	10	12	2-3	-14	-10	0	0
200	10	12	2-3	-14	-10	0	0
202	10	12	2-3	-14	-10	0	0
203	10	12	2-3	-14	-10	0	0
204	10	12	2-3	-14	-10	0	0
205	10	12	2-3	-14	-10	0	0
206	10	12	2-3	-14	-10	0	0
207	10	12	2-3	-14	-10	0	0
208	10	12	2-3	-14	-10	0	0
209	10	12	2-3	-14	-10	0	0
210	10	12	2-3	-14	-10	0	0
211	10	12	2-3	-14	-10	0	0
212	10	12	2-3	-14	-10	0	0
213	10	12	2-3	-14	-10	0	0
214	10	12	2-3	-14	-10	0	0
215	10	12	2-3	-14	-10	0	0

Πίνακας 5: Μελέτες ελέγχου δράσης φυτοστερολών και φυτοστερολών στο πλάσμα του αίματος.

Α/Α	ΜΕΛΕΤΗ	ΑΡ. ΔΟΚΙΜΩΝ / ΟΜ. ΕΛΕΓΧΟΥ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ	ΕΙΔΟΣ ΣΤΕΡΟΛΗΣ ΜΟΡΦΗ	ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΜΕΙΩΣΗΣ ΟΛ. ΧΟΛΗΤΕΡΟΛΗΣ (%) ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ (p < 0.1)	ΠΟΣΟΣΤΟ ΜΕΙΩΣΗΣ ΛΟΔ.-ΧΟΛΗΤΕΡΟΛΗΣ (%) ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ (p < 0.1)
1	Jones, Howell, MacDougall, Fang, & Parsons, 1998	22/22	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΔΙΑΒΟΡΕΤΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΧΟΛΗΤΕΡΟΛΗΣ ΣΤΟ ΑΙΜΑ	1) 10 ΗΜΕΡΕΣ 2) 10 ΗΜΕΡΕΣ	TALL OIL ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΥΤΟΣΤΕΡΟΛΕΙΣ ΚΑΙ ΦΥΤΟΣΤΑΝΟΛΕΙΣ	21,2 mg λάδι ανά ml σε συμπυκνωμένο βάρος	1) 8,6% 2) 8,1%	1) 14,8% 2) 12,8%
2	Pitt & Mensink, 2000	112 36-34/42	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΝΟΡΜΟΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΟΙ	1) 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ 2) 8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ	1) ΕΙΣΤΕΡΑΙ ΣΤΑΝΟΛΗΝ ΜΕ RAPESEED OIL 2) ΕΙΣΤΕΡΑΙ ΣΤΑΝΟΛΗΝ ΜΕ WOOD BASED OIL	10-20 γρ. (2,8 γρ. στανδάλς) (1,5-3,3 γρ.)	8-13%	8-13%
3	Weststrate & Meyer, 1998	95	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΝΟΡΜΟΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΟΙ & ΜΕΤΡΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΟΙ	4X3,5 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΣΤΕΡΟΛΕΙΣ ΑΠΟ ΚΑΡΠΟΥΣ ΣΟΡΑΛΙ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΣΤΕΡΟΛΕΙΣ ΑΠΟ ΚΑΡΠΟΥΣ SHEANUT 3) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΣΤΕΡΟΛΕΙΣ ΑΠΟ RICEBRAN OIL 4) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ	50 γρ (3,4 γρ. στανδάλς)	7,5%	10,0%
4	Vanhatalo, Blomqvist, Ehnholm, Hyvonen, Jauchanen, Torola, & Miettinen, 1993	67 34/33	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΟΙ	1) 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ 2) 8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ	1) ΜΑΠΟΝΕΖΑ (RAPESEED OIL) 2) ΜΑΠΟΝΕΖΑ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ (RAPESEED OIL)	24 γρ (2,3 γρ. στανδάλς)	9,5%	5-7%
5	Gylling, Puska, Vartiainen & Miettinen, 1999	153 102/51	ΜΕΤΡΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΟΙ ΕΝΗΛΙΚΕΣ	1) 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ 2) 6 ΜΗΝΕΣ 3) 6 ΜΗΝΕΣ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ (3 ΓΡ.) 3) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ (2 ΓΡ.)	(1 γρ. φυτοστερολών) (3 γρ. στανδάλς)	5-7%	15,0%
6	Miettinen & Vauhonen, 1994	15 7/8	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΤΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΑ	8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ	1) RAPESEED OIL 2) ΕΛΑΙΟ ΜΕ ΣΤΙΣΤΕΡΟΛΗ 3) ΕΛΑΙΟ ΜΕ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗ 4) ΕΛΑΙΟ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΕΣ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ		5-7%	5-7%
7	Gylling, Simons, & Miettinen, 1995	15 15/15	ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΑ	6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ	1) ΔΙΑΙΤΑ & ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ (RAPESEED OIL) 2) ΔΙΑΙΤΑ & ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ (RAPESEED OIL)		11,0%	15,0%
8	Gylling & Miettinen, 1998	88	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ ΜΗ ΙΝΟΥΛΙΝΟΣΕΑΡΤΩΜΕΝΟΙ ΜΕΤΡΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΟΙ	4X7 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ 3) PRAVASTATIN & ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 4) PRAVASTATIN & ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ	24 γρ. (1 γρ. στανδάλς)	1) ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗ 11% 2) PRAVASTATIN 32% 3) PRAVASTATIN & ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗ 35%	1) ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗ 14% 2) PRAVASTATIN 38% 3) PRAVASTATIN & ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗ 44%
9	Miettinen & Uusitalo, 1999	55 16-20/17	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΟΙ	1) 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ 2) 8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) ΕΙΣΤΕΡΑΙ ΣΤΑΝΟΛΗΝ ΜΕ WOOD OIL 3) ΕΙΣΤΕΡΑΙ ΣΤΑΝΟΛΗΝ ΜΕ VEGETABLE OIL ΥΠΟΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ	25 γρ. (2,2-2,34 γρ. στανδάλς)	1) 16,3% 2) 15,7%	1) 23,6% 2) 18,4%
10	Hendriks, Westrate van Vleet, & Meyer, 1999	100 100/100	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΝΟΡΜΟΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΟΙ & ΜΕΤΡΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΟΙ	1) 5) 3) 5 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ	1) ΚΟΙΝΟ ΒΟΥΤΥΡΟ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 3) -5) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΣΤΕΡΟΛΕΙΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΟΓΙΑ	3) (0,83 γρ) στεράλης 4) (1,81 γρ) στεράλης 5) (3,24 γρ) στεράλης	4,9-6,6%	6,7-9,9%
11	Miettinen, Puska, Gylling, Vauhonen & Vauhonen, 1995	153 51-51/51	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕΤΡΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΚΟΙ	1) 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ 2) 12 ΜΗΝΕΣ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ (RAPESEED OIL) 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ (RAPESEED OIL)	24 γρ. (1,8 - 2,6 γρ. στανδάλς)	10,2%	14,1%
12	Gylling & Miettinen, 1999	23	ΓΥΝΑΙΚΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ	1) 8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ 2) 8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ ΔΙΑΚΟΠΗ 3) 5 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ 4) 5 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ ΜΕ RAPESEED OIL 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΚΑΜΠΕΣΤΑΝΟΛΗΣ ΜΕ RAPESEED OIL 3) ΒΟΥΤΥΡΟ 4) ΒΟΥΤΥΡΟ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ	25 γρ (3,18-3,18-2,43 γρ. στανδάλς)		1) 8% 2) 10% 3) 12%
13	Jones, Narvas Reen-Sigala & Vanstone, 1999	32 16/16	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΤΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΑ	1) 1 ΜΗΝΑΣ 2) 1 ΜΗΝΑΣ	1) ΔΙΑΙΤΑ 2) ΔΙΑΙΤΑ + ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΣΤΕΡΟΛΕΙΣ	30 γρ (1,7 γρ. στεράλης)	ΜΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ	24,4%
14	Gylling, Rasmussen, & Miettinen, 1997	32 11-10/11	ΓΥΝΑΙΚΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΤΕΡΟΛΑΪΜΙΑ ΝΟΣΟ	1) ΠΕΡΟΣΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) 7 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ 3) 12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΙΣ	1) ΔΙΑΙΤΑ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ (RAPESEED OIL) 3) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ (RAPESEED OIL) 4) ΣΙΜΒΑΣΤΑΤΙΝΗ + ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΣΤΕΡΑ ΣΤΙΣΤΑΝΟΛΗΣ	21 γρ (3 γρ. στανδάλς)	3) 13,0% 4) 24,0%	3) 20,0% 4) 38,0%

Πίνακας 5: Μελέτες ελέγχου δράσης φυτοστερολών και φυτοστερολών στη μείωση των τιμών της ολικής και LDL χοληστερόλης στο πλαίσιο του δίαιτας

Α/Α	ΜΕΛΕΤΗ	ΑΡ ΔΟΚΙΜΩΝ/ ΟΜ ΕΛΕΓΧΟΥ	ΧΑΡΑΚΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΟΧΩΝΤΩΝ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	ΕΙΔΟΣ ΣΤΕΡΟΛΗΣ ΜΟΡΦΗ	ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗ ΠΟΣΙΤΗΤΑ	ΠΟΣΙΤΟ ΜΕΙΩΣΗ ΟΛΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ (%)	ΠΟΣΙΤΟ ΜΕΙΩΣΗ LDL-ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ (%)
15	Gylling & Miettinen, 1994	11/11	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΙ ΜΗ ΙΝΙΟΥΛΙΝΟΕΣΑΡΤΗΜΕΝΟΙ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΚΟΙ	1) 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ 2) 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ 3) 8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΙΤΟΣΤΑΝΟΛΗΣ RAPESEED OIL 3) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ (RAPESEED OIL), ΧΑΛΗΝΗΣ ΔΟΣΗΣ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΙΤΟΣΤΑΝΟΛΗΣ (RAPESEED OIL) ΨΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ	30 yr (3 yr. σποραδικής)	6.0%	9.0%
16	Vanhnen, Kallander, Lehtovirta, & Miettinen, 1994	15 7/8	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΚΟΙ	1) 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ 2) 9 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ 3) 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	1) ΣΙΤΟΣΤΑΝΟΛΗ (ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΝΗ) ΔΙΑΣΤΑΡΜΕΝΗ ΣΕ ΗΛΕΒΑΙΟ ΜΕΤΑ Ή ΕΚ ΤΩΝ ΖΕΛΑΤΙΝΗΣ 2) ΧΟΛΕΣΤΥΡΑΜΙΝΗ 3) ΣΙΤΟΣΤΑΝΟΛΗ + ΧΟΛΕΣΤΥΡΑΜΙΝΗ	50 yr (0.6-2 yr. σποραδικής)	11.4%	14.8%
17	Denke, 1994	33 33/33	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕΤΡΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΚΟΙ	1) 1 ΜΗΝΑΣ 2) 3 ΜΗΝΕΣ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ (RAPESEED OIL) 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΕΣ ΣΤΕΡΟΛΩΝ (RAPESEED OIL) 3) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΤΕΡΟΛΩΝ (RAPESEED OIL)	3 yr. ημερησίως σποραδική 8 yr. ημερησίως χοληστερική	ΜΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ	ΜΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ
18	Jones, Reehl-Sarjaz, Nianja, Vanstone, Feng, & Parsons, 2000	15/15	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΗΜΙΚΟΙ	3X21 ΗΜΕΡΕΣ 5 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΔΙΑΚΟΤΗ ΜΕΤΑΥ ΤΩΝ ΧΟΡΗΓΗΣΕΩΝ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΕΣ ΣΤΕΡΟΛΩΝ (RAPESEED OIL) 3) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΤΕΡΟΛΩΝ (RAPESEED OIL)	23 yr. (1.84 yr. σποραδικών ή σποραδικών)	2) 13.4% 3) 10.2%	2) 12.8% 3) 7.8%
18	Hallikainen, Sarkkinen, Wester, & Uusitalo, 2002	11	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΗΠΙΑ-ΜΕΤΡΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΚΟΙ	14 ΗΜΕΡΕΣ	ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΤΕΡΟΛΩΝ (RAPESEED OIL)	25 yr. (2 yr. σποραδικών)	4.3%	10.2%
20	Neil, Mellor, & Roe, 2001	30 32	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΕΠΕΡΟΖΥΓΗ ΣΥΓΓΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΑ ΠΟΥ ΔΑΜΒΑΝΟΥΝ ΣΤΑΤΙΝΕΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΑ ΤΥΠΟΥ ΙΙΑ	2X8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΕΣ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΛΩΝ (ΗΛΕΒΑΙΟ)	25 yr. (2.5 yr. σποραδικής)	5.0%	6.4%
21	Vanhnen & Miettinen, 1992	15 9 9	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΚΟΙ	6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ 9 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΙΤΟΣΤΑΝΟΛΗΣ (RAPESEED OIL)	50 yr (0.83 yr. σποραδικής) 50 yr. (3.16 yr. σποραδικής)	9% ΜΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ 8%	15% ΜΗ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ 15%
22	Maki, Davidson, Umpowericz, Schaefer, Dickin, Ingram et al., 2001	82-40/82	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΗΠΙΑ-ΜΕΤΡΙΑ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΑ	1) 4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ 2) 5 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	1) ΔΙΑΤΑ & ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΧΑΛΗΝΑ ΔΟΣΗ 2) ΔΙΑΤΑ & ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΕΣ ΤΗΣ ΣΤΕΡΟΛΗΣ ΧΩΡΙΩΝ ΔΟΣΗ 4) ΔΙΑΤΑ & ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΕΣ ΤΗΣ ΣΤΕΡΟΛΗΣ ΥΨΗΛΗ ΔΟΣΗ	3) 14 yr. (1.1 yr. σπορ.) 4) 14 yr. (2.2 yr. σπορ.)	3) 5.2% 4) 8.6%	3) 7.8% 4) 8.1%
23	Noakes, Clifton, Nianja, Shrapnel, Record, & McInerney, 2002	48 35	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΚΟΙ	3 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΤΕΡΟΛΗΣ 3) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΤΕΡΟΛΗΣ	25 yr. (2.3-2 σποραδικής & 2.3 yr. σποραδικής)	2) 6.1% 3) 7.3%	2) 7.7% 3) 8.5%
24	Arnundsen, Ode, Nanseter & Nianja, 2002	38	ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΑ	2X8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΤΕΡΟΛΗΣ	18.2 yr (1.8 yr. σποραδικής)	7.4%	10.2%
25	Nigon, Sarraty-Lacrociare, Beucher, Chavois, Neveu et al., 2001	53	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΚΟΙ	2 ΜΗΝΕΣ ΑΓΟΡΗ ΚΑΙ 2 ΜΗΝΕΣ ΔΙΑΚΟΤΗ ΣΤΟ ΜΕΤΑΥ ΔΙΑΣΤΗΜΑ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΕΣ ΦΥΤΟΣΤΕΡΟΛΩΝ	(1.8 yr.)	8.5% (ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΦΙΒΡΑΙΕΣ)	8.8% (11.1% ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΦΙΒΡΑΙΕΣ)
26	Becker, Staab, & von Bergmann, 1993	9	ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΣΥΓΓΕΝΗ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΑ	1) 3 ΜΗΝΕΣ 2) 3 ΜΗΝΕΣ 3) 7 ΜΗΝΕΣ	1) ΔΙΑΤΑ 2) ΠΑΣΤΙΜΕΣ ΣΙΤΟΣΤΕΡΟΛΗΣ 3) ΠΑΣΤΙΜΕΣ ΣΙΤΟΣΤΕΡΟΛΗΣ	2) 8 yr. 3) 1.5 yr.	1) 3.3% 2) 17.1% 3) 23.7%	1) 1.2% 2) 18.5% 3) 32.2%
27	Blair, Capuzzi, Gemlich, Nguyen, Morgan, & Ceder, 2000	141 88/72	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΚΟΙ ΠΟΥ ΔΑΜΒΑΝΟΥΝ ΣΤΑΤΙΝΗ	8 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ 6 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΕΣ ΣΤΕΡΟΛΩΝ (CANOLA OIL)	8 yr. (1.7 yr. σπορ. σποραδικής)	7.0%	10.0%
28	Hallikainen, Sarkkinen, Gylling, Ekkola & Uusitalo, 2000	34	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΚΟΙ	4 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ Η ΚΑΘΕΜΙΑ	1) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΕΛΕΓΧΟΥ 2) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΤΕΡΟΛΗΣ 3) ΜΑΡΓΑΡΙΝΗ ΜΕ ΕΙΤΕΡΑ ΣΤΕΡΟΛΗΣ	(2.01-2.04 yr.)	1) 9.2% 2) 7.3%	1) 12.7% 2) 10.4%
28	Nestle, Cahum, Pomeroy, Abbey, & Weldon, 2001	1) 22 2) 15	ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΜΙΚΟΙ	12 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ Η ΚΑΘΕΜΙΑ	1) ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ, ΥΦΜΙ ΜΕ ΕΙΤΕΡΕΣ ΤΗΣ ΣΤΕΡΟΛΗΣ ΚΑΙ ΦΥΤΟΣΤΕΡΟΛΗΣ 2) ΒΟΥΤΥΡΑ ΜΕ ΚΑΙ ΧΟΡΤΙΣ ΕΙΤΕΡΕΣ ΤΗΣ ΣΤΕΡΟΛΗΣ	(2.4 yr.)		1) 13.8% 1) 2.3% 2) 12.2%

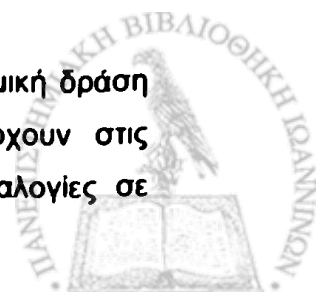
Σχετικά με το χρόνο μέγιστης δράσης των εστεροποιημένων φυτοστανολών, οι Hallikainen, Sarkkinen, Wester και Uusitupa (2002) αναφέρουν ότι η δράση από τη χορήγηση 2 γρ. σε μέτρια υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς είναι άμεση (0-4 ημέρες, 3,5%), ενώ τα μέγιστα αποτελέσματα στη μείωση της LDL του πλάσματος γίνονται ορατά σε διάστημα 1-2 εβδομάδων (8-15 ημέρες, 10,2%). Με τη διακοπή της χορήγησης των στανολών, η αύξηση της τιμής της LDL είναι σχεδόν άμεση (7 ημέρες, 5,3%) (219).

Με τη χορήγηση φυτοστερολών, φαίνεται πως επηρεάζεται η συγκέντρωση και άλλων ενώσεων, που συνδέονται με την υπερλιποπρωτεϊναιμία. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι όπως με την LDL, παρόμοια μειώνεται και το επίπεδο της apoB, ενώ αυξάνεται και το επίπεδο της LCAT (λεκιθινοχολεστερική ακυλοτρανσφεράση), η οποία σχετίζεται με τη δέσμευση της χοληστερόλης από την HDL (182,187,220).

Όπως έδειξαν ορισμένες από τις έρευνες που αναφέρονται παραπάνω (193,203) η δράση των στανολών είναι ευεργετικότερη σε άτομα που έχουν υψηλή απορρόφηση χοληστερόλης. Η μείωση του επιπέδου χοληστερόλης στις περιπτώσεις αυτές είναι μεγαλύτερη, παρόλο που τα αποτελέσματα μετριάζονται από την αντίστροφη πρόκληση της σύνθεσης της χοληστερόλης (185). Επίσης, η δράση των στερολών και στανολών αναφέρεται τόσο στην απορρόφηση της χοληστερόλης που λαμβάνουμε με την τροφή όσο και στη «χολική» χοληστερόλη, άρα η κατανάλωση στερολών και στανολών θα είναι αποτελεσματική ακόμη και σε άτομα που ακολουθούν υποχοληστερολαιμική διαίτα (206,213,221). Συνεπώς, οι στερόλες και οι στανόλες μπορούν να χρησιμοποιηθούν και σε τρόφιμα με χαμηλά λιπαρά (222) και όχι μόνο σε περιπτώσεις υψηλής πρόσληψης χοληστερόλης (203, 223).

Από την άλλη πλευρά, ένα μικρό ποσοστό ασθενών αντιμετωπίζει πρόβλημα υπεραπορρόφησης της χοληστερόλης. Οι περισσότεροι έχουν υψηλό επίπεδο σύνθεσης της χοληστερόλης στο ήπαρ. Έτσι, για να κατέλθει η LDL σε επίπεδα φυσιολογικά στο αίμα, η απορρόφηση της χοληστερόλης θα έπρεπε να είναι σχεδόν μηδενική (224). Μόνο το μικρό ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζει υπεραπορρόφηση της χοληστερόλης θα μπορούσε να ωφεληθεί από την κατανάλωση τροφίμων με στανόλες. Επίσης, όταν ο ασθενής ακολουθεί υπολιπιδαιμική διαίτα, ούτως ή άλλως η χοληστερόλη που απορροφάται είναι λιγότερη (93).

Η εξαγωγή βέβαιων συμπερασμάτων σχετικά με την υπολιπιδαιμική δράση των φυτοστερολών είναι δύσκολη λόγω των διαφορών που υπάρχουν στις προαναφερόμενες έρευνες, όσον αφορά στο περιεχόμενο και τις αναλογίες σε



φυτοστερόλες των παρεχόμενων ουσιών, τις διαφορές στις χημικές και φυσικές ιδιότητες των σκευασμάτων, τα οποία περιέχουν και άλλες ουσίες, οι οποίες δύνανται να συμβάλλουν στη δράση των στερολών (182).

Νέες μελέτες απαιτούνται έτσι ώστε να διευκρινισθεί αν η δράση των εστεροποιημένων στερολών είναι παρόμοια η αποτελεσματικότερη ή λιγότερο αποτελεσματική από αυτή των εστεροποιημένων στανολών, και επίσης ποιοί λιπαροί οξύ θα διευρύνει έτι περαιτέρω τη δράση στερολών και στανολών, καθώς στη μελέτη των Weststrate και Meijer (1998) (192) φάνηκε ότι εστεροποιημένη με λινελαϊκό οξύ (το οποίο έχει υποχοληστερολαιμική επίδραση σε σχέση με άλλα πιο κορεσμένα λιπαρά οξέα (241) σιτοστερόλη, καμπεστερόλη και σιγμαστερόλη μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 13%, παρόμοια με την εστεροποιημένη σιτοστανόλη (185).

4.4.5. Σύγκριση της αποτελεσματικότητας φυτοστερολών και φυτοστανολών

Οι μέχρι στιγμής έρευνες σε σχέση με την αποτελεσματικότητα της χορήγησης φυτοστερολών ή φυτοστανολών για τη μείωση της χοληστερόλης του πλάσματος έχουν καταλήξει σε συμπεράσματα αντικρουόμενα μεταξύ τους. Τα πορίσματα γενικά υποδεικνύουν τη χρησιμότητα των φυτοστερολών και φυτοστανολών ως φυσικό διατροφικό συμπλήρωμα στην καταπολέμηση της υπερχοληστερολαιμίας. Σε σχέση όμως με την αποτελεσματικότερη δράση, ένας αριθμός ερευνών αναδεικνύει το ένα ή το άλλο είδος, ενώ κάποιες άλλες έρευνες δεν ανέδειξαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα δράσης τους.

Οι Jones, MacDougall, Ntanos, και Vanstone (1997) αναφέρουν ότι η κορεσμένη μορφή της σιτοστερόλης, η σιτοστανόλη, επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με τη σιτοστερόλη και την καμπεστερόλη (225). Η ευεργετική δράση των στανολών γίνεται ακόμη πιο εμφανής, όταν αυτές βρίσκονται σε εστεροποιημένη μορφή αντί της κρυσταλλικής μορφής (204,218).

Αντίθετα, οι Jones, Raeini-Sarjaz, Ntanos, Vanstone, Feng και Parsons (2000) βρήκαν ότι η χορήγηση 1,84 γρ. φυτοστερολών σε εστεροποιημένη μορφή επέδρασαν θετικότερα στη μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης 15 ασθενών σε 22 ημέρες, σε σύγκριση με την αντίστοιχη ποσότητα φυτοστανολών σε εστεροποιημένη μορφή. Επίσης, παρατηρήθηκε συνολική βελτίωση των λιπιδίων του πλάσματος και με τους δύο τύπους. Οι επιστήμονες αποδίδουν τις διαφορές αυτές σε σχέση με τις προηγούμενες έρευνες στη χρήση ακόρεστων λιπαρών οξέων, στην πειραματική δόση, στο περιεχόμενο του διαιτολογίου που χρησιμοποίησαν οι άλλες έρευνες (226).



Η μελέτη των Hallikainen, Sarkkinen, Gylling, Erkkila και Uusitupa (2000) δεν έδειξε διαφορές μεταξύ 2 γρ. στερολών και στανολών σε εστεροποιημένη μορφή σε χορήγηση τεσσάρων μηνών σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς. Και οι δύο τύποι μείωσαν την LDL και την ολική χοληστερόλη του πλάσματος, ενώ δεν έδρασαν αρνητικά στη συγκέντρωση των λιποδιαλυτών βιταμινών και καροτενοϊδίων (227).

Επίσης, η μελέτη των Normen, Dutta, Lia, και Andersson (2000) έδειξε ότι η χορήγηση 1,5 γρ. φυτοστερολών ή β-σιτοστανόλης σε εστεροποιημένη μορφή σε μία περίοδο έξι ημερών μείωσε μεν (18% για τις στερόλες και 17% για τη β-σιτοστανόλη) αλλά δεν διαφοροποίησε σημαντικά την απορρόφηση της χοληστερόλης (228).

Προκειμένου να εξαχθούν γόνιμα συμπεράσματα, θα πρέπει να μελετηθεί η συγκριτική χορήγηση στερολών και στανολών στα ίδια άτομα για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα, εφαρμόζοντας ενιαίο διαιτολόγιο (ποσότητες και μορφή χορηγούμενων ουσιών) και μελετώντας όλους τους δείκτες (λιπίδια του αίματος, στερόλες του αίματος, δείκτες της σύνθεσης της χοληστερόλης, λιποδιαλυτές βιταμίνες).

4.4.6. Συνδυασμός χορήγησης φυτοστερολών και φαρμάκων

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι στατίνες είναι φάρμακα που χορηγούνται για την μείωση κυρίως της ολικής και LDL χοληστερόλης, αλλά και των τριγλυκεριδίων και ο μηχανισμός δράσης τους αναφέρεται στην αναστολή ενός ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση της χοληστερόλης. Επίσης, οι στατίνες μειώνουν την ηπατική χοληστερόλη, αυξάνουν τη δράση των LDL υποδοχέων και συνεπώς μειώνουν την LDL του πλάσματος. Ο συνδυασμός στατινών με ουσίες που εμποδίζουν την απορρόφηση της χοληστερόλης, αυξάνοντας περισσότερο τη δράση των LDL υποδοχέων, θα αύξανε κατά 50% το ποσοστό μείωσης της LDL στο πλάσμα. Οι στερόλες και οι στανόλες προτείνονται διότι δεν αποτελούν ένα ακόμη φάρμακο, αλλά συστατικά τροφίμων ευρείας κατανάλωσης, δεν έχουν παρενέργειες και δρουν αποκλειστικά στο γαστρεντερικό σύστημα, το οποίο αυξάνει την ασφάλεια στη χορήγησή τους. Ως εκ τούτου, η εστεροποιημένη μορφή των στερολών και στανολών προτείνεται στην δευτερογενή (μετά την πρόκληση καρδιακού επεισοδίου) αλλά κυρίως στην πρωτογενή (βραχυχρόνια και μακροχρόνια) αγωγή, τόσο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όσο και σε μέτρια υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (217,229). Στην περίπτωση της μακροχρόνιας πρωτογενούς πρόληψης, η χορήγηση στερολών και στανολών μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της απαιτούμενης δόσης στατινών, προκειμένου για την επίτευξη των τιμών-στόχων των λιπιδίων στο πλάσμα. Αυτό κρίνεται ιδιαίτερα θετικό, λόγω της ηπατοτοξικότητας και



των άλλων παρενεργειών που δύναται να προκαλέσει η υψηλή δόση στατίνης (229). Ο Thompson (1999) αναφέρει περιπτώσεις υπερχοληστερολαιμικών ασθενών, οι οποίοι αντιμετωπίζουν πρόβλημα όχι τόσο στην αυξημένη σύνθεση αλλά περισσότερο στην αυξημένη απορρόφηση της χοληστερόλης, και οι οποίοι δεν ωφελούνται πολύ από τη χορήγηση στατινών. Οι ασθενείς αυτοί θα ωφελούνταν πολύ με την ταυτόχρονη χορήγηση εστεροποιημένων φυτοστερολών, ως μέρος της διαιτητικής τους αγωγής (230).

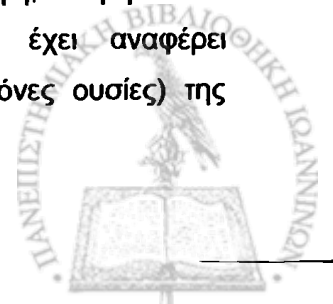
Ο συνδυασμός της χορήγησης εστέρων της στανόλης σε μορφή επαλείψιμη, ταυτόχρονα με τη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, φαίνεται πως έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο λιπιδαιμικό προφίλ των ατόμων. Οι Blair et al. (2000) αναφέρουν ότι 5 gr. εστεροποιημένων φυτοστερολών την ημέρα, σε συνδυασμό με τη χορήγηση στατινών, μειώνουν περισσότερο την ολική και την LDL χοληστερόλη από ότι η χορήγηση στατινών από μόνη της, όταν αυτοί οι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν επίπεδα χοληστερόλης υψηλότερα από την τιμή στόχο ($LDL > 130$ mg/dl), (231). Οι Neil, Meijer και Roe (2001) αναφέρουν ότι η χορήγηση εστέρων της στερόλης σε ασθενείς με ετερόζυγο συγγενή υπερχοληστερολαιμία που λαμβάνουν ταυτόχρονα στατίνη μειώνει την LDL κατά 10-15%, προκάλώντας ταυτόχρονα το ίδιο αποτέλεσμα και σε ασθενείς με πρωτογενή υπερχοληστερολαιμία τύπου IIa που δεν λαμβάνουν φάρμακα (211). Επίσης, οι Gylling et al. (1997) αναφέρουν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση εστεροποιημένης σιτοστερόλης και σιμβαστατίνης μειώνει το επίπεδο της ολικής χοληστερόλης κατά 11% επιπλέον και της LDL χοληστερόλης κατά 16% επιπλέον (209).

Επίσης, σε σχέση με φαρμακευτικές ουσίες διαφορετικού τύπου, οι Gylling και Miettinen (1995) αναφέρουν ότι ο συνδυασμός Neomycin και σιτοστερολών μειώνει την απορρόφηση της χοληστερόλης κατά 30% περισσότερο από ότι το φάρμακο μόνο του και την ολική χοληστερόλη κατά 9% περισσότερο (224). Τέλος, οι Nigon et al. (2001) αναφέρουν ότι ο συνδυασμός χορήγησης φυτοστερολών με φιβράτες μειώνει κατά 5-7% περισσότερο το επίπεδο της ολικής και της LDL χοληστερόλης, από ότι η χορήγηση αποκλειστικά φιβρατών ή φυτοστερολών (213).

Μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί παρενέργειες από το συνδυασμό χορήγησης φαρμάκων και στερολών-στανολών (185,213).

4.4.7. Παρενέργειες από τη χρήση των φυτοστερολών

Στις μέχρι στιγμής έρευνες δεν αναφέρονται παρενέργειες από τη χορήγηση στερολών και στανολών, σε κρυσταλλική ή εστεροποιημένη μορφή, ακόμη και σε παιδιά (199,203,211,213). Ένας μικρός αριθμός ερευνών έχει αναφέρει παρενέργειες σε ότι αφορά την ορμονική δράση (φυτοοιστρογόνες ουσίες) της



σιτοστερόλης (232,233,234), οι οποίες προκάλεσαν ανωμαλίες στο αναπαραγωγικό σύστημα (235), αποκλειστικά και μόνο σε πειραματόζωα, ενώ δεν έχουν αναφερθεί παρόμοιες δράσεις στον άνθρωπο (185).

Όσον αφορά στην επίδραση της χορήγησης των στερολών και στανολών στην απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών, όπως είναι το β-καροτένιο, τα αποτελέσματα των ερευνών συγκρούονται μεταξύ τους. Σε ορισμένες έρευνες αναφέρεται μείωση στις τιμές του καροτένιου στο πλάσμα κατά 10% και 25% αντίστοιχα (181,188,212,216,236), όπως επίσης και στις τιμές της α-τοκοφερόλης (185,200,222), ενώ σε άλλες έρευνες οι τιμές δεν επηρεάζονται (192,222). Η μείωση αυτή μπορεί να αποφευχθεί εάν παράλληλα ακολουθείται διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά (236). Η ρετινόλη (βιταμίνη Α), η βιταμίνη Κ και η βιταμίνη D δεν φαίνεται να επηρεάζονται (185,200,212,222). Εάν όμως η LDL του πλάσματος μειώνεται, τότε και η ανάγκη αντιοξειδωτικής δράσης των βιταμινών αυτών μειώνεται αντίστοιχα, οπότε ο οργανισμός προσαρμόζεται στις νέες συνθήκες (181,188).

Μέχρι σήμερα δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη δράση των φυτοστερολών κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης (237), ενώ η δράση των φυτοστερολών στα παιδιά φαίνεται να είναι παρόμοια με των ενηλίκων (όσον αφορά στην απορρόφηση της χοληστερόλης), δεν επηρεάζει το ρυθμό βιοσύνθεσης της χοληστερόλης και αυξάνει κατά 44-75% τα επίπεδά τους στο αίμα, σε παιδιά ηλικίας 13 μηνών (238). Παιδιά με συγγενή υπερχοληστερολαιμία που ακολουθούν υπολιπιδαιμική δίαιτα μπορούν να ωφεληθούν επιπλέον από την κατανάλωση 1,6 gr/ημ. εστεροποιημένων φυτοστερολών, μειώνοντας κατά 7,4% την ολική χοληστερόλη και κατά 10,2% την LDL. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και HDL χοληστερόλης, όπως και στους ενηλίκους, δεν επηρεάζονται (239).

Συμπερασματικά, οι φυτοστερόλες συμβάλλουν στη μείωση εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και πρέπει προληπτικά να συμπεριλαμβάνονται στη διατροφή, εκτός από τη σπάνια περίπτωση που το άτομο υποφέρει από συγγενή φυτοστερολαιμία (αυτοσωμική υπολειπόμενη), μία γενετική διαταραχή κατά την οποία τα άτομα απορροφούν σε υψηλό βαθμό τις στερόλες, εμφανίζοντας πρόωρα αθηρωματικές πλάκες, στεφανιαία νόσο καθώς και ξανθώματα και πολύ υψηλό επίπεδο στερολών στο αίμα (93,181,184,240). Το υψηλό επίπεδο στερολών στον οργανισμό πιθανώς σημαίνει την ύπαρξη μηχανισμού παραγωγής τους (182). Η διαταραχή αυτή συναντάται σε ποσοστό 1:6.000.000 (181). Σε περίπτωση που το άτομο είναι φορέας της νόσου (ετερόζυγος φυτοστερολαιμία) η κατανάλωση 3 γρ./ημ. δεν φαίνεται να επηρεάζει το επίπεδο των στερολών στο αίμα πέραν του φυσιολογικού (240).

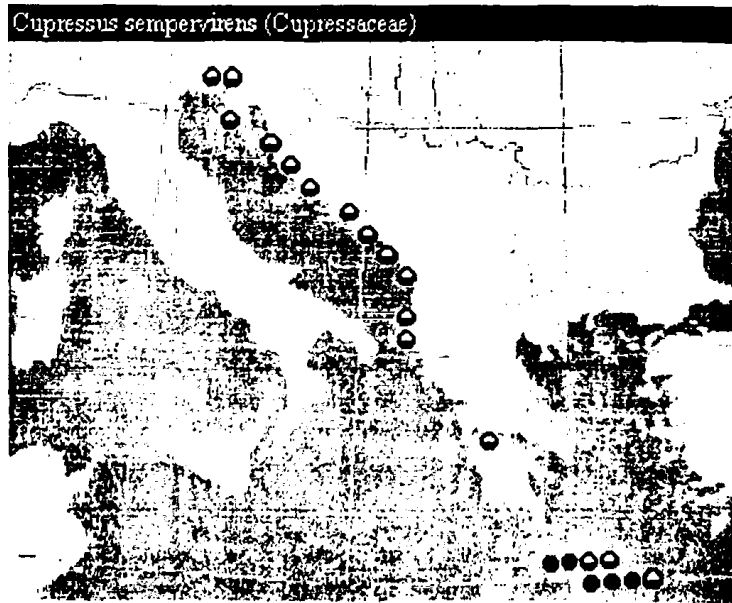


Τέλος, μια αρνητική συνέπεια της ανάγκης να συμπεριληφθούν οι φυτοστερόλες στη διατροφή είναι ότι οι μαργαρίνες και τα έλαια που περιέχουν τις ουσίες αυτές είναι ακριβότερα σε τιμή σε σχέση με τις κοινές μαργαρίνες (183,237).

5. Κυπαρίσσι *Cupressus Sempervirens*

Το κυπαρίσσι με την ονομασία *Cupressus Sempervirens* (Κυπάρισσος ο Αειθαλής), ανήκει στα κωνοφόρα δένδρα, στην οικογένεια των κυπαρισσιδών (*Cupressaceae*), τα οποία αριθμούν περίπου 130 διαφορετικά είδη. Συναντάται σε περιοχές της Μεσογείου (Ελλάδα, Κύπρο, Ιταλία, Νότια Γαλλία) αλλά και σε βαλκανικές χώρες (Φωτογραφία 3), στη Ν. Αφρική, στην Ισπανία και Πορτογαλία (242,243). Στην Ελλάδα, η πλαγιόκλαδη ποικιλία (για τις ποικιλίες του *Cupressus Sempervirens* βλ. υποκεφ. 5.2) συναντάται στην Κρήτη (Φωτογραφία 4), Ρόδο, Μήλο, Σάμο και Χίο (244). Χώροι όπου συνήθως φύεται το ορθόκλαδο κυπαρίσσι είναι τα νεκροταφεία και οι αυλόγυροι των εκκλησιών.

Τα μεγαλύτερα σε διαστάσεις κυπαρίσσια έχουν αναφερθεί ότι βρίσκονται στα Λευκά Όρη της Δυτικής Κρήτης. Στο Φαράγγι της Σαμαριάς τα δένδρα αναφέρεται ότι φθάνουν τα 30-33 μέτρα ύψος (245).



Φωτογρ. 3: Κατανομή του *Cupressus Sempervirens* στα Βαλκάνια. Από: Earle, C.J.: *Cupressus sempervirens* Linnaeus. Gymnosperm Database, 2001. www.botanic.unibonn.de/connifers/cu/cup/sempervirens.html.



5.1. Ιστορία

Η ονομασία «Κυπαρίσσι» προέρχεται από τον αρχαίο ελληνικό μύθο για τον Κυπάρισσο, ο οποίος κατά λάθος σκότωσε ένα αρσενικό ελάφι του θεού Απόλλωνα και αισθανόταν τέτοιες τύψεις, ώστε ζήτησε από το θεό Απόλλωνα να του βρει ένα τρόπο, με τον οποίο θα εξακολουθούσε το θρήνο του για πάντα. Ο θεός Απόλλων τον μεταμόρφωσε σε δένδρο που θα φύεται πάντα στον τόπο όπου βρίσκονται άνθρωποι που θρηνούν. Ο μύθος αυτός εξηγεί την παρουσία των κυπαρισσιών στα περισσότερα νεκροταφεία (246).

Το κυπαρίσσι είναι γνωστό από τους αρχαίους χρόνους για την ανθεκτικότητα αλλά και τις θεραπευτικές του ιδιότητες. Γενικά, το κυπαρίσσι συμβόλιζε για τους αρχαίους λαούς τη μετά θάνατο ζωή, την ηρεμία και τη μοναχικότητα μετά το θάνατο (246). Λαοί όπως οι αρχαίοι Έλληνες και οι Ρωμαίοι θεωρούσαν το κυπαρίσσι ως σύμβολο μακροβιότητας (247). Λαοί όπως οι Ασσύριοι ή οι Οιβητιανοί το συνέδεσαν με τις θρησκευτικές τους τελετές, χρησιμοποιώντας το ως θυμίαμα. Δυτικοί λαοί χρησιμοποιούσαν το έλαιο του κυπαρισσιού ως προστασία και ευλογία (248).

Εκτός από το θρησκευτικό του συμβολισμό, στους αρχαίους χρόνους το κυπαρίσσι χρησιμοποιείτο ως ξυλεία για την κατασκευή οικιών ή επίπλων. Το ξύλο του κυπαρισσιού είναι άσηπτο, ανθεκτικό, εύοσμο, εύκολο στην επεξεργασία, γι αυτό και χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν για κατασκευές που θα άντεχαν στο χρόνο, όπως ο ναός της Αρτέμιδος στην Έφεσο, ο Άγιος Πέτρος του Βατικανού κ.α. (247).

Θαλάσσιοι λαοί όπως οι Έλληνες ή οι Φοίνικες το χρησιμοποιούσαν στην κατασκευή πλοίων. Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι το χρησιμοποιούσαν για την κατασκευή των σαρκοφάγων, όπου τοποθετούσαν τα ταριχευμένα σώματα των νεκρών τους, με σκοπό να διατηρηθούν αναλλοίωτα (247,248). Ο Shakespeare αναφέρει τη χρήση του για την κατασκευή φέρετρου στο έργο του «Δωδέκατη Νύχτα» (246).

Αλλά, και στη νεότερη ελληνική παράδοση, το κυπαρίσσι αναφέρεται σε ποιήματα που εξιστορούν τα κατορθώματα των κλεφτών του '21, σε δημοτικά τραγούδια, σε νανουρίσματα, σε ιστορίες από τη δημοτική παράδοση (247).

Όλα τα μέρη του κυπαρισσιού έχουν θεραπευτικές ιδιότητες (ξύλο, φύλλα, κωνία). Οι αρχαίοι Έλληνες έστελναν του ασθενείς με φυματίωση σε δάση με κυπαρίσσια, τα οποία είχαν φιλτραρισμένο αέρα. Ο Ιπποκράτης, χρησιμοποιούσε το απόσταγμα των καρπών για ασθένειες του πρωκτού και της μήτρας, ενώ ο Γαληνός το χρησιμοποιούσε κατά της διάρροιας. Οι αρματωλοί και οι κλέφτες,



χρησιμοποιώντας τις απολυμαντικές ιδιότητές του, το έβαζαν στις πληγές τους (247).

Στη σύγχρονη εποχή, οι Κινέζοι χρησιμοποιούν τους καρπούς ως μέρος της διατροφής τους, αναγνωρίζοντας τη συμβολή τους στην καλή λειτουργία του ήπατος, του αναπνευστικού συστήματος και των ιδρωτοποιών αδένων (248). Στα ελληνικά χωριά, δε, κρεμούν από τις στέγες κλωνιά κυπαρισσιών για να διώχνουν τις μύγες και τα κουνούπια (247).

Η ποικιλία *Cupressus Sempervirens* έχει ζωή άνω των 1.000 ετών (245,246). Καθότι είναι πολύ ανθεκτικό δένδρο που φυτρώνει ακόμη και σε άγονα εδάφη, είναι το προτιμώμενο είδος για αναδασώσεις. Έχει τη δυνατότητα να συγκρατεί το έδαφος, ώστε αυτό να μην ολισθαίνει λόγω των βροχοπτώσεων. Κινδυνεύει μόνο από τη φωτιά και την παράνομη υλοτόμηση (249).

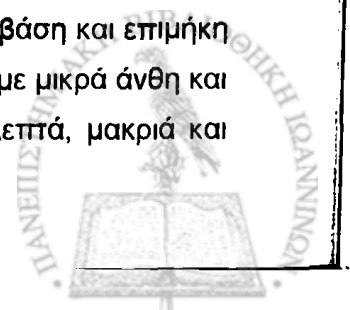


Φωτογρ. 4: *Cupressus Sempervirens*. Φαράγγι της Σαμαριάς Από: Νούσια, Π. & Ριγκλής, Σ.: *Cupressus sempervirens*. Remarkable Trees of the Island of Crete, 2001. www.perso.club_internet.fr/icalpe/medwoodislands/documents/fichesarbre/crete/cupressus.html.

5.2. Περιγραφή

Η ποικιλία *Cupressus Sempervirens* είναι γνωστή ως το Ιταλικό Κυπαρίσσι ή το Μεσογειακό Κυπαρίσσι (250). Πρόκειται για δέντρο θερμόβιο και ξηρόβιο, που αναπτύσσεται σε φτωχά και ξερά εδάφη (244). Είναι δένδρο ανθεκτικό, το οποίο επιβιώνει και σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες (ως -20° C), αντέχει τους ισχυρούς ανέμους, τις ανεμοθύελλες και έχει τόσο γερές ρίζες ώστε φύεται επιτυχώς τόσο σε όξινα όσο και σε αλκαλικά εδάφη (245).

Το *Cupressus Sempervirens* έχει κωνικό σχήμα (με μικρή βάση και επιμήκη κορυφή), είναι αειθαλές και οι κλάδοι του είναι λεπτοί και μακριοί, με μικρά άνθη και καρπούς (κυπαρισσόμηλα) (245,248,251). Τα φύλλα του είναι λεπτά, μακριά και



αλληλοκαλυπτόμενα μεταξύ τους (βελόνες) (Φωτογραφία 7). Ο κορμός είναι λεπτός και ψηλός, έχει χρώμα κιτρινοκόκκινο, έχει μεγάλη ανθεκτικότητα και είναι απρόσβλητος στα έντομα (Φωτογραφία 5) (248). Το ύψος του ξεπερνά τα 25 μέτρα (246,248,251).



Φωτογρ. 5: Ο κορμός του Cupressus Sempervirens.

Από: Anonymous. <http://host04.ipowerweb.com/~natureno/archivo/botany/cupressussempervirens.html>.

Τα άνθη σχηματίζονται στις άκρες των κλαδιών κατά το μήνα Απρίλιο, ενώ οι καρποί παρουσιάζονται κατά τα μέσα του φθινοπώρου (245,251). Στην αρχή τα κυπαρισσόμηλα έχουν χρώμα πράσινο, αλλά κατά τη διάρκεια της ωρίμανσής τους αποκτούν χρώμα πράσινο σκούρο /καφέ. Η μορφοποίηση των κυπαρισσόμηλων είναι κωνική και οφείλεται στη «σκαλοειδή» διάταξη των τμημάτων του εξωτερικού μέρους (Φωτογραφία 6). Τα τμήματα αυτά είναι κλειστά όταν ο καρπός είναι ανώριμος, αλλά κατά την ωρίμανση ανοίγουν και αποκαλύπτουν τους σπόρους (251), οι οποίοι είναι 8-20 σε κάθε σκάλα. Το κυπαρίσσι αρχίζει να αποδίδει καρπούς από το δέκατο χρόνο ζωής του (245). Κατά το μήνα Σεπτέμβριο, τα κυπαρισσόμηλα ανοίγουν και οι σπόροι πέφτουν στο έδαφος. Τα κυπαρισσόμηλα διατηρούνται πάνω στο δένδρο για αρκετά έτη μετά το άνοιγμά τους (245,246). Ορισμένα κυπαρισσόμηλα όμως μπορεί να παραμείνουν κλειστά για αρκετά χρόνια, ώσπου να αναγκασθούν να ανοίξουν από άλλη αιτία, π.χ. μία φωτιά (245).





Φωτογρ. 6: Ο καρπός του Cupressus Sempervirens.

Από: Anonymous <http://host04.ipowerweb.com/~natureno/archivofbotany/cupressussempervirens.html>

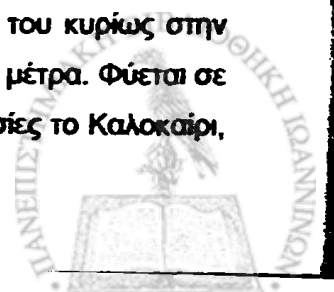


Φωτογρ. 7: Τα φύλλα του Cupressus Sempervirens σε

μεγέθυνση. Από: Anonymous <http://host04.ipowerweb.com>

/~natureno/archivofbotany/cupressussempervirens.html

Το Κυπαρίσσι *Cupressus Sempervirens* ευρίσκεται σε δύο ποικιλίες: την ορθόκλαδη (Φωτογραφία 8) και την πλαγιόκλαδη (Φωτογραφία 9) (245). Μόνο η πλαγιόκλαδη ποικιλία σχηματίζει φυσικά δάση (244). Η πλαγιόκλαδη ποικιλία είναι η άγρια μορφή του κυπαρισσιού (245), το οποίο φύεται από μόνο του κυρίως στην Κρήτη αλλά και σε νησιά του Αιγαίου, σε υψόμετρο μέχρι και 1600 μέτρα. Φύεται σε περιοχές που έχουν βροχές το Φθινόπωρο και υψηλές θερμοκρασίες το Καλοκαίρι,



ανεξάρτητα από τη μορφολογία του εδάφους. Φύεται ακόμα και σε βραχώδεις περιοχές, αλλά και σε καλλιεργημένες περιοχές που παλαιότερα ήταν δάση (249).



Φωτογρ. 8: Cupressus Sempervirens, var. Horizontalis
(Ορθόκλαδη ποικιλία). Από: Anonymous. http://ag.Arizona.edu/rima/gardening/aridplants/cupressus_sempervirens.html.

Οι δύο ποικιλίες του κυπαρισσιού διαφοροποιούνται μεταξύ τους ως προς το σχήμα και το μέγεθος του ώριμου καρπού. Στην ορθόκλαδη ποικιλία, ο καρπός παρουσιάζει μεγαλύτερο μέγεθος σε σχέση με αυτόν της πλαγιόκλαδης ποικιλίας και έχει σχήμα επίμηκες σφαιροειδές. Στην πλαγιόκλαδη ποικιλία, ο καρπός είναι μικρότερος σε σχέση με αυτόν της ορθόκλαδης ποικιλίας και έχει σχήμα σφαιροειδές. Επίσης, στην ορθόκλαδη ποικιλία, οι καρποί κατανέμονται κυρίως σε μικρές ομάδες ή ανά μονάδα κατά μήκος των κλάδων. Αντίθετα, στην πλαγιόκλαδη ποικιλία, οι καρποί κατανέμονται σε μεγαλύτερες ομάδες, ενώ η πυκνότερη συγκέντρωσή τους παρουσιάζεται στο μέρος του κλάδου κοντά στην εκβλάστησή του από τον κορμό (245,252).





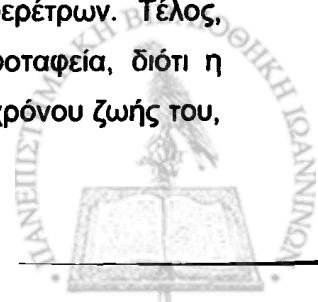
Φωτογρ. 9: Cupressus Sempervirens, var. Pyramidalis
(Πλαγιόκλαδη ποικιλία). Από: Νούσια, Π. & Ριγκλής, Σ.: Cupressus
 sempervirens. Remarkable Trees of the Island of Crete, 2001.
[www.perso.club-internet.fr/icalpe/medwoodislands/documents/fichesarbre/crete/
 cupressus.html](http://www.perso.club-internet.fr/icalpe/medwoodislands/documents/fichesarbre/crete/cupressus.html).

Η μυρωδιά του είναι χαρακτηριστική (σα νέφτι) (251).

Άλλες ποικιλίες κυπαρισσιού είναι το αμερικανικό Cupressus Macrocarpa, το Cupressus Arizonica που φύεται στην Αριζόνα των ΗΠΑ και το Ν. Μεξικό, το Cupressus Lusitanica που φύεται στην Κένυα, το Blue Cupress που φύεται στην Αυστραλία κ.α. Η ποικιλία Cupressus Sempervirens θεωρείται ως η ανώτερη στην παρασκευή αιθέριων ελαίων (246,250). Τέλος, πολλές ποικιλίες κωνοφόρων δένδρων διατηρούν την ονομασία «κυπαρίσσι» χωρίς να προέρχονται από το είδος του κυπαρισσιού, όπως διάφορα είδη κέδρων και άλλων κωνοφόρων δένδρων (246).

5.3. Γνωστή χρήση

Το κυπαρίσσι χρησιμοποιείται κυρίως στην κατασκευή επίπλων, ως οικοδομικό υλικό και στην κατασκευή σκαφών θαλάσσης. Επίσης, είναι ένα από τα συνήθη είδη ξύλων που χρησιμοποιούνται στην κατασκευή φερέτρων. Τέλος, φυτεύεται σε χώρους όπου υπάρχουν ποντίκια, όπως τα νεκροταφεία, διότι η μυρωδιά του τα απωθεί (253). Το κυπαρίσσι, λόγω του μεγάλου χρόνου ζωής του,



χρησιμοποιείται για την απόδοση χρονολογίας από τους αρχαιολόγους, κυρίως στο Ισραήλ, καθώς και σε μελέτες ως απόδειξη κλιματολογικών αλλαγών με το πέρασμα του χρόνου (245). Επίσης, το κυπαρίσσι χρησιμοποιείται πολύ σε αναδασώσεις ξηρών και θερμών περιοχών, ενώ χρησιμεύει και ως ανεμοθραύστης στις φυτείες των εσπεριδοειδών (247).

Το άρωμά του κυπαρισσιού χρησιμοποιείται ευρέως στην κατασκευή καλλυντικών κυρίως για άνδρες (προϊόντα προσώπου και σώματος, όπως αποσμητικά, πούδρες, κολόνιες κ.α.). Είναι συμβατό με τα περισσότερα δέρματα, έχει χρώμα κιτρινωπό ως πράσινο ανοικτό και έχει τη χαρακτηριστική μυρωδιά των κωνοφόρων δένδρων. Διαφορετικές ποικιλίες χρησιμοποιούνται για την κατασκευή αιθέριων ελαίων. Τα αιθέρια έλαια εξάγονται από την απόσταξη των βελόνων, των κλαδιών, των λουλουδιών και των κυπαρισσόμηλων. Χρησιμοποιούνται ευρέως για το άλειμμα του σώματος πριν το μασάζ (246,248,253).

Εκτός από την καλλυντική του χρήση, το κυπαρίσσι έχει θεραπευτικές ιδιότητες για τον ανθρώπινο οργανισμό. Όσον αφορά στο αναπαραγωγικό σύστημα, έχει τη δυνατότητα να μειώνει τη ροή αίματος κατά τη διάρκεια της έμμηνης ρύσης, αλλά και να συμβάλλει στην ορμονική ισορροπία του γυναικείου οργανισμού κατά την εμμηνόπαυση. Χρησιμοποιείται ως θεραπεία σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος (βρογχίτιδα, άσθμα, κοινό κρυολόγημα, σπασμωδικός βήχας). Βελτιώνει προβλήματα του κυκλοφορικού συστήματος, όπως είναι τα οιδήματα, η φλεβίτιδα, οι αιμορροΐδες ή η χαμηλή αρτηριακή πίεση. Έχει διουρητικές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται πολύ συχνά και για την καταπολέμηση τσιμπημάτων, μειωμένης εφίδρωσης του δέρματος, κυτταρίτιδας, ακμής και άλλων προβλημάτων που εμφανίζονται στο δέρμα. Χρησιμοποιείται για την καταπολέμηση της οσμής στην αναπνοή. Τέλος, επιδρά στις αισθητικές απολήξεις των νεύρων στο δέρμα, μειώνοντας έτσι αρνητικά συναισθήματα όπως ανησυχία, άγχος, λύπη, θυμός και δημιουργώντας ένα γενικό αίσθημα ευφορίας, συγκέντρωσης και ψυχοπνευματικής ισορροπίας (246,248,250,253,254). Εργαστηριακές μελέτες έχουν αναδείξει τη δράση του *Cupressus Sempervirens* κατά δύο ρετροϊών, του ιού HIV και του ιού HTL V III B (255). Οι αλκοόλες που περιέχονται στο εκχύλισμα του *Cupressus Sempervirens* αναφέρεται ότι εμφανίζουν αντιμικροβιακές ιδιότητες (254). Τέλος, το αιθέριο έλαιο που εξάγεται από το *Cupressus Sempervirens* σε συγκέντρωση 0,8% και σε συνδυασμό με άλλα επτά αιθέρια έλαια, χρησιμοποιείται στην κτηνιατρική ως πτητική λοσιόν για τοπική χρήση, με σκοπό την επούλωση των πληγών σε ζώα της φάρμας (256).



5.4. Γνωστές περιεχόμενες ουσίες

Τα συστατικά που περιέχονται στο αιθέριο έλαιο του κυπαρισσιού είναι τα εξής:

- Υδατάνθρακες:
 - Μονοτερπένια: α -pinene (35-55%), β -pinene (3%), δ -3-camphene (15-20%), limonene (2,5-5%), terpinolene (2,4-6%), *p*-cymene (0,2-1,5%), sabinene (0,1-3%).
 - Sesquiterπένια: α -cedrene, δ -cadinene (1,5-3%), ocimene, β -cedrene.
- Αλκοόλες:
 - Μονοτερπενόλες: borneol (1-8,7%), linalool (0,8%), sabinol.
 - Sesquiterπενόλες: cedrol (3-21%).
 - Διπερπενόλες: manool, abienols, pimarins, totarol.
- Οξείδια: 1,8-cineole (0,3%), manoyl oxide (0,5%).
- Εστέρες: α -terpenyl acetate (2-5%), terpinen-4-yl acetate (250,258).

Οι Miloš et al. αναφέρουν ότι η ποιοτική και ποσοτική σύσταση του αιθέριου ελαίου των καρπών του *Cupressus Sempervirens* είναι: α -pinene (69,9%), δ -3-carene (11,7%), α -terpinolene (3,6%), β -myrcene (2,5%), β -pinene + sabinene (2,3%), β -cubebene (1,9%), α -cedrol (1,5%), limonene (1,4%), terpinene-4-ol (0,7%), α -cubebene (0,6%), α -terpineol (0,6%), bornyl acetate (0,5%), caryophyllene (0,4%), α -humulene (0,3%), δ -cadinene (0,3%) (259).

Τα μονοτερπένια camphene, cymene, pinene έχουν αντιμικροβιακή δράση. Η ουσία camphene συγκεκριμένα δρα στη μείωση του δείκτη κορεσμού της χοληστερόλης, ενώ η ουσία cymene χρησιμοποιείται ως τοπικό αναλγητικό κυρίως σε ρευματικές παθήσεις. Η ουσία pinene χρησιμοποιείται ως εντομοαπωθητικό και έχει αντισηπική και αντιμυκητιακή δράση (246). Οι ουσίες sabinol και terpineol αυξάνουν τη δράση του οργανισμού κατά των ιών. Η ουσία terpineol έχει αντισηπικές ιδιότητες ενώ η ουσία sabinol έχει ηρεμιστικές ιδιότητες και διευκολύνει την έμμηνο ρύση. Αντιβακτηριακές και αντιμυκητιακές ιδιότητες αποδίδονται και στα συστατικά α -pinene, δ -3-carene, limonene και terpenyl-acetate (255). Η κεδρόλη έχει αντιμυκητιακές ιδιότητες και δρα κατά της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων (246,248,256).

5.5. Προφυλάξεις

Το αιθέριο έλαιο κυπαρισσιού, σε συγκέντρωση 5%, δεν ερεθίζει το δέρμα και δεν επηρεάζεται από το φως. Δεν είναι τοξικό αλλά δεν χρησιμοποιείται για εσωτερική χρήση. Επίσης, είναι εύφλεκτο. Δεν ενδείκνυται η χρήση του κατά τη διάρκεια της κύησης (246,250,254). Επίσης, δεν συνίσταται να χρησιμοποιείται σε



διάρκεια της κύησης (248,250,254). Επίσης, δεν συνίσταται να χρησιμοποιείται σε βρέφη και νήπια κάτω των πέντε ετών (257). Τέλος, δεν συνίσταται για χρήση από τα άτομα που υποφέρουν από υψηλή αρτηριακή πίεση (253).

Ο Hausen (1975) αναφέρει ότι το *Cupressus Sempervirens* μπορεί να προκαλέσει δερματίτιδα. Υπεύθυνες για τη δερματική αλλεργία θεωρούνται οι ουσίες β -θυμάρλιцин και canvacrol, που ευρίσκονται στην καρδιά του κορμού. Επίσης, ο Ramazzini (1713) αναφέρει ότι η έντονη μυρωδιά του κυπαρισσιού προκαλεί πονοκεφάλους στους υλοτόμους (242).



ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Στη γειτονική χώρα Αλβανία, παραδοσιακά οι άνθρωποι χρησιμοποιούν ένα αλκοολικό εκχύλισμα των καρπών του κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* για τη θεραπεία πολλών και ποικίλων οργανικών παθήσεων, μεταξύ των οποίων και της υπερλιπιδαιμίας. Το εκχύλισμα αυτό, το οποίο χρησιμοποιείται στην πρακτική ιατρική, παρουσιάζει την εξής δράση: Μειώνει την ολική χοληστερόλη και την LDL χοληστερόλη και αυξάνει την HDL χοληστερόλη. Παρόλα αυτά, από όσο γνωρίζουμε, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα μελέτη που να έχει αξιολογήσει την δράση του εκχυλίσματος των καρπών του κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* στις παραμέτρους των λιπιδίων του πλάσματος σε ανθρώπους ή ζώα.

Από την εξέταση της βιβλιογραφίας είναι φανερό ότι η υπερλιπιδαιμία είναι ένα πολυδιάστατο φαινόμενο, του οποίου η αντιμετώπιση απαιτεί συνδυαστική δράση πολλών παραγόντων. Η σημαντικότερη αντιμετώπιση μέχρι σήμερα αφορά κυρίως τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων, τα οποία έχουν μεν σημαντική δράση, δεν αντιμετωπίζουν όμως πάντα το πρόβλημα στο σύνολό του, με αποτέλεσμα να υπάρχει ανάγκη για συνδυαστική θεραπεία. Επειδή ο συνδυασμός φαρμάκων πολλές φορές επιβαρύνει σημαντικά την υγεία του ασθενούς, προκύπτει η ανάγκη για τη δημιουργία φυσικού /φυτικού παρασκευάσματος, με σκοπό την αποτελεσματικότερη καταπολέμηση της υπερλιπιδαιμίας.

Η παρούσα μελέτη σκοπό είχε τη χημική ανάλυση αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* και την αξιολόγηση της επίδρασης του εκχυλίσματος αυτού στο προφίλ των λιπιδίων του ορού πειραματόζων *Wistar Albino Rats*. Η μελέτη της δράσης στα πειραματόζωα αυτά θα παρέχει αρχικές εκτιμήσεις τόσο για τη δράση στα λιπίδια του αίματος όσο και για τη γενικότερη επίδραση του εκχυλίσματος σε άλλα οργανικά συστήματα, έτσι ώστε το εκχύλισμα να χορηγηθεί με ασφάλεια σε ανθρώπους σε επόμενες έρευνες.



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Στο πλαίσιο της παρούσας διδακτορικής διατριβής πραγματοποιήθηκαν συνολικά πέντε μελέτες με διαφορετικό στόχο και περιεχόμενο. Στο παρόν κεφάλαιο αναφέρονται μεθοδολογικά στοιχεία, τα οποία είναι κοινά για όλες τις μελέτες, ενώ στο επόμενο κεφάλαιο θα πραγματοποιηθούν εξειδικευμένες μεθοδολογικές αναφορές για κάθε μελέτη ξεχωριστά.

1. Εκχύλισμα

1.1. Συλλογή των καρπών

Για την παρασκευή του αλκοολικού εκχυλίσματος χρησιμοποιούνται μόνο οι καρποί του φυτού Κυπάρισσος η Αειθαλής (*Cupressus Sempervirens*). Η διαδικασία συγκομιδής των καρπών ακολούθησε τη μέθοδο που παραδοσιακά ακολουθείται στη γειτονική χώρα Αλβανία και είχε ως εξής:

Η συγκομιδή πραγματοποιήθηκε στην ευρύτερη περιοχή των Ιωαννίνων και κυρίως από δύο κυπαρισσο-δάση στην Ηγουμενίτσα (Μούρτος, Σαγιάδα) αλλά και από άλλες περιοχές, κατά τους μήνες Μάρτιο – Απρίλιο – Μάιο (ανοιξιάτικοι καρποί). Η συλλογή των καρπών έγινε από δένδρα διαφόρων ηλικιών. Πραγματοποιήθηκαν συγκομιδές από κυπαρίσσια ευρισκόμενα τόσο σε ορεινές όσο και ημιορεινές και πεδινές περιοχές, όπως επίσης και από περιοχές ευρισκόμενες σε παραθαλάσσια σημεία και σε διαφορετικά εδάφη. Η συγκομιδή καρπών προερχόταν και από τις δύο ποικιλίες του είδους *Cupressus Sempervirens*, δηλαδή την ορθόκλαδη και την πλαγιόκλαδη ποικιλία.

Οι καρποί που συλλέχθηκαν δεν ήταν ανώριμοι, ούτε ξυλώδεις. Ήταν ώριμοι, μη ξυλοποιημένοι. Οι καρποί αυτοί έχουν λευκή σάρκα και περιέχουν μεγάλη ποσότητα αμύλου. Οι καρποί συλλέγονταν πρασινωποί αλλά αμέσως μετά την κοπή γίνονταν καφετί. Υπολογίστηκε ότι, με βάση τα τεμάχια που συλλέχθηκαν, κάθε κιλό κυπαρισσόμηλων περιελάμβανε 94-106 τεμάχια (μ.ο. 102,5 καρποί).

1.2. Παρασκευή του εκχυλίσματος

Οι περισυλλεγμένοι καρποί συγκεντρώθηκαν όλοι μαζί. Πραγματοποιήθηκε οργανοληπτικός έλεγχος καταλληλότητας των καρπών. Οι καρποί διαλέγονταν για την απομάκρυνση αυτών με παράσιτα και άλλους μικροοργανισμούς. Κατόπιν πλένονταν σχολαστικά με απιονισμένο νερό, τεμαχίζονταν σε όσο το δυνατόν μικρότερα κομμάτια και κονιορτοποιούνταν αμέσως ή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη συλλογή τους με μαχαίρια από ανοξείδωτο χάλυβα. Δεν πραγματοποιείται σύνθλιψη του καρπού.



Σε κάθε 1000 γραμμάρια κονιορτοποιημένων καρπών (μαζί με τα σπέρματα) προστέθηκαν 1500 ml καθαρής αιθυλικής αλκοόλης (C_2H_5OH). Το μίγμα αυτό τοποθετήθηκε σε σκοτεινές φιάλες, σχεδόν εντελώς πλήρεις, καλά πωματισμένες, σε θερμοκρασία 4-6°C, στη συντήρηση ψυγείου. Το προς εκχύλιση μίγμα αφέθηκε μέσα στις σκοτεινές φιάλες να εκχυλισθεί επί 20 ημέρες. Κατά τη διάρκεια των είκοσι ημερών, πραγματοποιείται ανάδευση του μίγματος 2-3 φορές την ημέρα.

Μετά την παρέλευση των είκοσι ημερών, το περιεχόμενο των φιαλών υπέστη διήθηση. Η διήθηση έγινε με ηθμό από διηθητικό χαρτί υπό ελαττωμένη πίεση που δημιουργείται με υδραντλία κενού για μεγαλύτερη ταχύτητα διήθησης, επειδή οι κονιορτοποιημένοι καρποί φράσσουν τους πόρους του ηθμού. Η διήθηση έγινε με σκοπό την απομάκρυνση των κομματιών των καρπών, τα οποία παρέμειναν και απομακρύνθηκαν μαζί με τον ηθμό. Το τελικό διήθημα ήταν το αλκοολικό εκχύλισμα που θα χορηγείτο στα πειραματόζωα. Σημειώνεται ότι υπήρξε απώλεια 100-200 ml αλκοολικού εκχυλίσματος, το οποίο παρέμεινε στον ηθμό και είχε προσροφηθεί από τους κονιορτοποιημένους καρπούς.

Οι γεύσεις των εκχυλισμάτων υπήρξαν υπόπικρες, ελαφρώς στυφές και σχετικά δριμείες, αλλά όχι απωθητικές ή εμετικές. Η-οσμή των εκχυλισμάτων, πιθανώς λόγω των αιθέριων ελαίων, υπήρξε ευχάριστη.

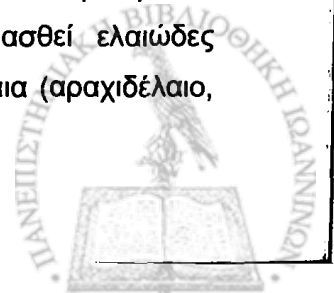
Τα εκχυλίσματα αυτά χορηγήθηκαν στα πειραματόζωα ως εξής: α) χορηγήθηκαν αυτούσια σε συγκεκριμένες δοσολογίες στο πόσιμο ύδωρ των πειραματόζωων και β) η τροφή των πειραματόζωων εμποτίστηκε με το εκχύλισμα σε συγκεκριμένες δοσολογίες, ξηράνθηκε στους 30°C σε ξηραντήρα και μετά χορηγήθηκε στα πειραματόζωα.

Δείγματα των εκχυλισμάτων διατηρούνται στη βαθιά ψύξη για να μελετηθεί η διατήρηση της δραστικότητάς τους μετά την παρέλευση μεγάλου χρονικού διαστήματος.

1.3. Εκχύλιση των καρπών κυταρισσιού σε άλλους διαλύτες

Δοκιμάσθηκε η εκχύλιση των καρπών με νερό, αλλά δεν φαίνεται το νερό να εκχυλίζει σημαντική ποσότητα συστατικών. Ως εκ τούτου, δεν θα χρησιμοποιηθεί υδατικό εκχύλισμα στην έρευνα.

Επίσης, μελετήθηκε η παρασκευή ελαιώδους εκχυλίσματος του καρπού (σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ή με ελαφριά θέρμανση, εάν είναι απαραίτητο), έτσι ώστε να προστεθεί κατευθείαν στο ελαιόλαδο. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγεται η τροποποίηση του αλκοολικού εκχυλίσματος, έτσι ώστε να γίνει κατάλληλο για να προστεθεί στο λάδι. Καταβλήθηκε προσπάθεια να παρασκευασθεί ελαιώδες εκχύλισμα των καρπών, χρησιμοποιώντας ελαιόλαδο και άλλα έλαια (αραχιδέλαιο,



αραβοσπέλαιο, ηλιέλαιο και σογιέλαιο). Το μίγμα κονιορτοποιημένων κυπαρισσόμηλων και ελαίου αφέθηκε ένα μήνα για να γίνει η εκχύλιση, με σκοπό στη συνέχεια να πραγματοποιηθεί για ένα ακόμη μήνα πειραματισμός για την εύρεση της δραστικότητας του εκχυλίσματος.

Ο μακροσκοπικός έλεγχος έδειξε ότι τα έλαια, παρόμοια με το νερό, δεν είναι διαλύτες κατάλληλοι για την εκχύλιση επαρκών ποσοτήτων συστατικών ουσιών των καρπών κυπαρισσιού. Ως εκ τούτου, το πείραμα συνεχίστηκε με τη χρήση αποκλειστικά του αλκοολικού εκχυλίσματος ως χορηγούμενο παρασκεύασμα στα πειραματόζωα.

2. Πειραματόζωα

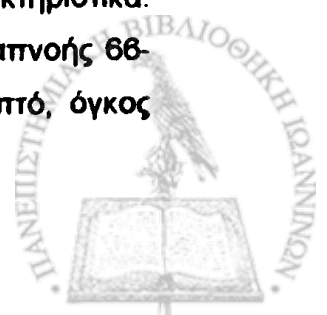
2.1. Περιγραφή των επίμυων WISTAR

Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκαν 116 πειραματόζωα-επίμυες τύπου Wistar (φωτογρ. 10,11). Τα πειραματόζωα που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα έρευνα ανήκουν στην ποικιλία Wistar Albino Rats (WAR). Τα WAR προέρχονται από την ποικιλία του γνωστού καφέ νορβηγικού ποντικιού *Rattus Norvegicus*. Δημιουργήθηκαν για πρώτη φορά το 1906 από τον Αμερικανό Φυσιολόγο Henry Donaldson, ιδρυτή του ινστιτούτου Wistar στη Φιλαδέλφεια των ΗΠΑ (260,261).



Φωτογρ. 10: Ο επίμυς WISTAR, πλάγια όψη.

Τα WAR είναι χρώματος λευκού με ευρύ κεφάλι, μακριά αυτιά και ουρά με μήκος μικρότερο από το σώμα τους. Έχουν προεξέχοντα μάτια και προτεταμένα ρουθούνια με μακριά μουστάκια. Κατά τη γέννησή τους ζυγίζουν 5 γραμμάρια. Μετά τις 16 ημέρες ζωής έχουν τη δυνατότητα κατανάλωσης στερεάς τροφής. Τα ενήλικα ζυγίζουν από 250 ως 500 γραμμάρια (260,261). Φυσιολογικά χαρακτηριστικά: φυσιολογική θερμοκρασία σώματος 37-39 βαθμοί Κελσίου, ρυθμός αναπνοής 66-114 αναπνοές το λεπτό, καρδιακός παλμός 330-480 παλμοί ανά λεπτό, όγκος αίματος 65 ml/kg (260,261).





Φωτογρ. 11: Ο επίμυς Wistar, πρόσθια όψη της κεφαλής.

Τα WAR περιγράφονται ως ήσυχια, σχετικά γόνιμα ως ποικιλία και αρκετά ανθεκτικά στις μολύνσεις, ενώ δεν αναπτύσσουν συχνά όγκους. Συνεργάζονται καλά με τους ανθρώπους (δεν ανακόπτουν τη δραστηριότητα τους υπό την παρουσία των ανθρώπων και είναι εύκολα στο χειρισμό τους), δεν φοβούνται το φως και είναι μετρίως κοινωνικά. Επίσης, είναι πιο ενεργητικά τη νύχτα σε σχέση με τη μέρα (260,261).

Σε σχέση με την παρουσία τους σε ερευνητικά εργαστήρια, προτιμούν να είναι μόνα στο κλουβί. Σε περίπτωση που δεν τρέφονται επαρκώς ή τα κακομεταχειρίζονται με οποιοδήποτε τρόπο, μπορεί να επιτεθούν στον ερευνητή δαγκώνοντάς τον. Για τον λόγο αυτό, η τροφή και η ύδρευσή τους είναι *ad libitum*. Εάν συσσωρευτούν πολλά ποντίκια μαζί σε ένα κλουβί είναι πιθανό να αισθάνονται άβολα, να αποκτήσουν κανιβαλική συμπεριφορά και να αρχίσουν να επιτίθενται το ένα στο άλλο (260).

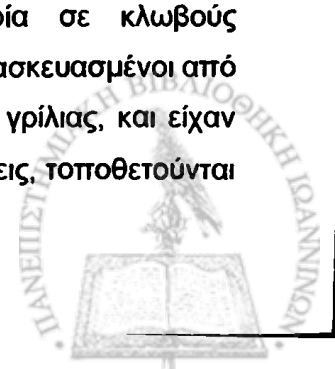
Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η διάρκεια ζωής των WAR ξεπερνά τα τρία έτη. Η πλειοψηφία, ωστόσο, αυτών που ευρίσκονται στα εργαστήρια παρουσιάζει μειωμένο εύρος ζωής λόγω χρόνιων νόσων του αναπνευστικού συστήματος (260). Το μέσο προσδόκιμο επιβίωσης των επιμύων κυμαίνεται στις 750 - 900 ημέρες, προσεγγίζει δηλαδή τα 2,5 χρόνια.

Σε σχέση με την ημερήσια κατανάλωση τροφής και νερού, τα WAR καταναλώνουν περίπου 5 γραμμάρια τροφής ανά 100 γραμμάρια σωματικού βάρους και πίνουν περίπου 10 γραμμάρια νερό ανά 100 γραμμάρια σωματικού βάρους (261).

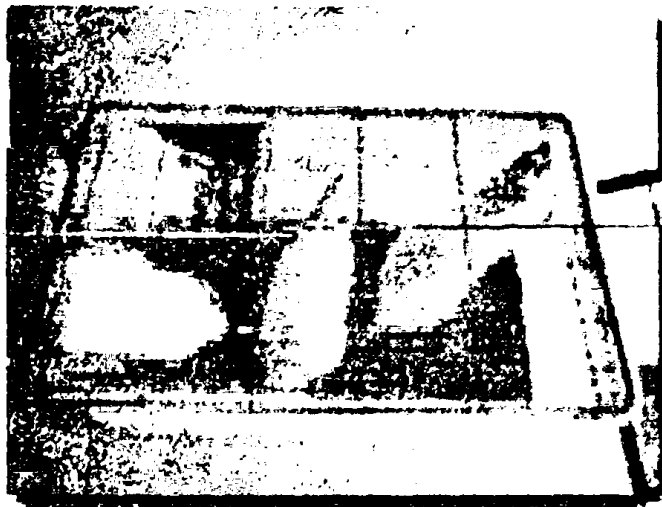
2.2. Τυποποίηση των πειραματόζων

Τα πειραματόζωα παράχθηκαν από την αναπαραγωγική πτέρυγα του Εκτροφείου της Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων. Όλα τα πειραματόζωα προήλθαν από συγκεκριμένους γονείς καθαρής και γνωστής γενετικής σύστασης.

Όταν τα ζώα απογαλακτίστηκαν, τέθηκαν ανά τρία σε κλωβούς αποτελούμενους από τα ίδια υλικά. Οι πλαστικοί κλωβοί ήταν κατασκευασμένοι από PVC, με μεταλλικό στέγαστρο (από ανοξείδωτο ατσάλι) εν είδη γρίλιας, και είχαν διαστάσεις 40 × 25 × 15 cm. Στους κλωβούς με αυτές τις διαστάσεις, τοποθετούνται



συνήθως τρία-τέσσερα πειραματόζωα (260). Το δάπεδο ήταν καλυμμένο από στρωμένη εκ χονδρών ρινισμάτων (ροκανίδια) για την απορρόφηση των υγρών απεκκριμάτων (ούρων) και την κάλυψη των κοπράνων. Η αλλαγή της στρωμένης γινόταν μια φορά την εβδομάδα.



Φωτογρ. 12: Άποψη των κλωβών των επιμύων Wistar.

Η αίθουσα στην οποία έγινε ο σταυλισμός των πειραματόζωων αεριζόταν με την διαρκή χρήση ισχυρών εξαεριστήρων εναλλασσόμενης λειτουργίας έτσι ώστε η ατμόσφαιρα να διατηρείται καθαρή. Συνήθως, οι εξαεριστήρες αυτοί πραγματοποιούν 15-20 εναλλαγές αέρος ανά ώρα (260). Επίσης, στην αίθουσα υπήρχε κεντρική θέρμανση και η θερμοκρασία διατηρείτο στους $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Η σχετική υγρασία της ατμόσφαιρας δεν υπερέβαινε το 60%.

Ο χώρος σταυλισμού φωτιζόταν με τεχνητό φως από λάμπες φθορισμού, ως εξής: περίοδος φωτισμού διάρκειας 12 ωρών (07:00-18:59) και περίοδος συσκότισης διάρκειας 12 ωρών (19:00-06:59).

Οι χώροι παρέμεναν διαρκώς καθαροί και απολυμασμένοι ώστε να μην αναπτύσσονται μύγες και άλλα έντομα, ενώ μία φορά το δίμηνο πραγματοποιείτο συστηματική εκπαράσιτωση με φυσικά παρασιτοκτόνα (αλλεθρίνη).

Στα πειραματόζωα παρεχόταν κάθε δυνατή φροντίδα, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται το δυνατόν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης και η καλή ποιότητα ζωής. Τα ζώα ελέγχονταν κτηνιατρικά άπαξ της εβδομάδας. Σε τρεις, μόνο, περιπτώσεις υπήρξε αιφνίδιος θάνατος πειραματόζωων κατά τη διάρκεια του πειράματος (δύο από πνευμονία και ενός από υπερβολική δόση αναισθητικού φαρμάκου). Τα ζώα απομακρύνθηκαν αμέσως από τους κλωβούς και αντικαταστάθηκαν, ενώ, όπου επιτρεπόταν, τα σπλάγχνα κρατήθηκαν σε φορμόλη για μελλοντική λεπτομερή παθολογοανατομική εξέταση.



Τα πειραματόζωα ζυγίζονταν στην αρχή των πειραμάτων. Για κάθε πειραματόζωο μετρούνταν συγκεκριμένες βιοχημικές και αιματολογικές παράμετροι, οι οποίες αναφέρονται λεπτομερώς στα κεφάλαια 3.2.1 και 3.2.2.

Τα ζώα τρέφονταν και υδρεύονταν *ad libitum*. Η τροφή δινόταν με τυποποιημένο φύραμα σε μορφή σβώλων (κόκκων) συνολικής ποσότητας 500 κιλών. Η σύνθετη ζωοτροφή των επίμυων (φύραμα) αποτελείτο από τις εξής πρώτες ύλες: Δημητριακοί καρποί, βήπτες, σογιάλευρο, ιχθυάλευρο, ορός γάλακτος, αμινοξέα, ανθρακικό ασβέστιο, φωσφορικό διασβέστιο, αλάτι, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία. Η διάμετρος κόκκου ήταν 10 mm. Η χημική ανάλυση του φυράματος αναγράφεται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6: Χημική ανάλυση φυράματος.

<u>Βασική σύσταση</u>	Υγρασία : 11% Ολικές Αζωτούχες Ουσίες : 18% (N x 6,25) Νύδεις Ουσίες : 2,9% Ολικές Λιπαρές : 4% Μεταβολιστέα Ενέργεια : 11,7 Mj Τέφρα : 6,1%
<u>Άλατα</u>	Ασβέστιο : 1,2% Φώσφορος : 0,9% Χλωριούχο Νάτριο : 0,45% Μαγνήσιο : 0,2%
<u>Αμινοξέα</u>	Μεθειονίνη : 0,8% Λυσίνη : 1% Χολίνη : 0,1%
<u>Βιταμίνες (προσθήκη ανά κιλό τελικής τροφής)</u>	Βιταμίνη A = 7.000 IU Βιταμίνη D3 = 300 IU Βιταμίνη E = 60 mgr. Βιταμίνη K3 = 2 mgr. Βιταμίνη B1 = 4 mgr. Βιταμίνη B2 = 5 mgr. Βιταμίνη B6 = 6 mgr. Βιταμίνη B12 = 5 mgr. Νιασίνη = 12 mgr. Βιοτίνη = 200 mgr. Φολικό Οξύ = 1 mgr. Παντοθενικό Οξύ = 12 mgr.
<u>Ιχνοστοιχεία</u>	Χαλκός = 10 mgr. Μαγγάνιο = 75 mgr.

(προσθήκη ανά κιλό τελικής τροφής)	Ψευδάργυρος = 50 mgr. Σίδηρος = 100 mgr. Ιώδιο = 0,2 mgr. Κάλιο = 5 mgr. Φθόριο = 1 mgr. Σελήνιο = 0,1 mgr.
-----------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Η ημερήσια κατανάλωση τροφής ήταν 18 ± 6 gr. ανα πειραματόζωο. Τα ζώα προσλάμβαναν ύδωρ από κυλινδρικούς υδροδότες χωρητικότητας 500 ml κατασκευασμένους από ανθεκτικό μη διαβρώσιμο πλαστικό (PVC), και το θήλαστρο (ρύγχος) υδροδότησης ήταν από ανοξείδωτο χάλυβα. Τα μεταλλικά εξαρτήματα του θηλάστρου ήταν λειασμένα και επιμελώς σπλιβωμένα. Το ύδωρ των υδροδοτών αντικαθίστατο κάθε τρίτη ημέρα, ενώ οι υδροδότες πλένονταν και απολυμαίνονταν μια φορά την εβδομάδα με απορρυπαντικό εστιατορίου και νερό στους 80°C ώστε να είναι καθαροί και αποστειρωμένοι.

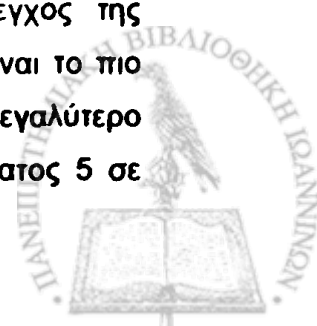
Οι πειραματικοί χειρισμοί ξεκίνησαν όταν τα πειραματόζωα είχαν περατώσει την ανάπτυξή τους και θεωρούνταν ενήλικα.

3. Πειραματικά πρωτόκολλα

Αρχικά πραγματοποιήθηκε χημική ανάλυση του εκχυλίσματος και απομόνωση της ουσίας που ευρέθη σε μεγαλύτερο ποσοστό στο καθαρότερο κλάσμα αυτού (κεδρόλη). Ακολούθως, το εκχύλισμα χορηγήθηκε τόσο σε νορμοχοληστερολαιμικούς όσο και σε υπερχοληστερολαιμικούς επίμυες Wistar. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν δοκιμές της δραστηριότητας της κεδρόλης, μέσω πιλοτικής χορήγησης της σε νορμοχοληστερολαιμικούς επίμυες. Τέλος, μελετήθηκε και η αντιαιμοπεταλιακή δράση του εκχυλίσματος και της κεδρόλης.

3.1. Χημική ανάλυση του εκχυλίσματος, ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός συστατικών ουσιών του

Στο πλαίσιο της μελέτης αυτής, πραγματοποιήθηκαν συνοπτικά οι εξής εργασίες: Αρχικά έγινε διαχωρισμός των χημικών ουσιών που περιέχονται στο εκχύλισμα με βάση την κοινή διαλυτότητα των ουσιών αυτών σε ορισμένους οργανικούς διαλύτες, δηλαδή με βάση την πολικότητα των ουσιών που περιέχονται στο εκχύλισμα. Με τον τρόπο αυτό ελήφθησαν κλάσματα του εκχυλίσματος, που διαφέρουν ως προς την πολικότητά τους. Στη συνέχεια, έγινε έλεγχος της καθαρότητας των κλασμάτων αυτών. Στο κλάσμα 5, που βρέθηκε να είναι το πιο καθαρό, έγινε ταυτοποίηση των συστατικών που περιέχονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στο κλάσμα αυτό. Ακολούθως, έγινε διαχωρισμός του κλάσματος 5 σε



υποκλάσματα, προκειμένου να ληφθούν τα κύρια συστατικά αυτού σε καθαρή μορφή. Πραγματοποιήθηκε επιβεβαίωση της ταυτότητας των κυρίαρχων αυτών συστατικών καθώς και ποσοτικός προσδιορισμός τους.

Ο διαχωρισμός και η απομόνωση των κύριων περιεχόμενων ουσιών πραγματοποιήθηκαν με χρωματογραφικές μεθόδους (Χρωματογραφία Λεπτής Στοιβάδας-TLC, Vacuum Liquid Chromatography-VLC, Χρωματογραφία Στήλης-CC, Αέρια Χρωματογραφία-GC), ενώ η ταυτοποίηση και ο ποσοτικός προσδιορισμός πραγματοποιήθηκαν με χρωματογραφικές και φασματοσκοπικές μεθόδους (Αέρια Χρωματογραφία/Φασματοσκοπία Μάζας - GC/MS, Φασματο-σκοπία $^1\text{H-NMR}$).

3.2. Χορήγηση και μέτρηση της δράσης του εκχυλίσματος σε 63 νορμοχοληστερολαιμικούς επίμυες WISTAR

Για την παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 63 επίμυες Wistar ηλικίας περίπου ενός έτους. Η μελέτη διήρκεσε 6½ μήνες. Οι επίμυες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: α) την πειραματική ομάδα (33 επίμυες) και β) την ομάδα ελέγχου (30 επίμυες).

Η πειραματική ομάδα έλαβε εκχύλισμα των καρπών του κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* στο πόσιμο ύδωρ, ενώ η ομάδα ελέγχου ελάμβανε απλώς ύδωρ. Κάθε τρεις ημέρες τα ζώα της πειραματικής ομάδας λάμβαναν 500 ml διαλύματος το οποίο περιείχε 495 ml νερό και 5 ml αλκοολικού εκχυλίσματος. Κάθε ζώο καταλάωνε, κατά προσέγγιση, 28 ml του διαλύματος ημερησίως. Οι δύο ομάδες τρέφονταν με το φύραμα που έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο.

Κατά τη διάρκεια της πειραματικής περιόδου η κατανάλωση τροφής και ύδατος μετριόταν καθημερινά. Δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στις καταναλώσεις μεταξύ της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου. Η χορήγηση της τροφής ήταν *ad libitum* καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης.

Η επισκόπηση των ζώων γινόταν δύο φορές ημερησίως και συγκεκριμένα την 9η πρωινή και την 17η απογευματινή. Τα άρρωστα ή ετοιμοθάνατα ζώα αφαιρούντο από τους κλωβούς και ετίθεντο μονήρη σε κλωβούς ξεχωριστούς και απομονωμένους έτσι ώστε να διασφαλίζεται αφ' ενός μεν η μη διάδοση μιας ενδεχομένης επιδημίας και αφ' ετέρου η ακεραιότητα των πτωμάτων των νεκρών ζώων, διότι οι επίμυες έχουν κανιβαλικές συνήθειες και κατατρώγουν τα νεκρά ζώα. Στα πτώματα γινόταν νεκροτομή και αφαίρεση όλων των σπλάχνων, του εγκεφάλου, μέρους των οστών και μυών. Οι αφαιρεθέντες ιστοί ετίθεντο σε διαλύματα φορμαλδεϋδης (10%) για να αποσταλούν για παθολογοανατομικές εξετάσεις. Τα ζώα που είχαν υποστεί αυτόλυση (σήψη) απορρίπτοντο και δεν χρησιμοποιούνται για ιστολογικές αναλύσεις.



Οι προγραμματισμένες αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν στην αρχή του πειράματος (μέτρηση 1^η), στις 42 ημέρες (μέτρηση 2^η), στις 110 ημέρες (μέτρηση 3^η), στις 146 ημέρες (μέτρηση 4^η) και στις 207 ημέρες (μέτρηση 5^η). Τα ζώα αναισθητοποιούνται με κεταμίνη (Cetalar) (3.2 mg/kgr βάρους) και μιδαζολάμη (Dormicum) (6 mg/kgr βάρους) χορηγούμενων ενδοπεριτοναϊκώς εφ' άπαξ, τους γινόταν αποκάλυψη της έξω σφαγίτιδας φλέβας και αιμοληψία 2 - 4 ml φλεβικού αίματος, για τον προσδιορισμό όλων των υπό μέτρηση αιματολογικών και βιοχημικών τους παραμέτρων. Επειδή τα ζώα είχαν μικρό βάρος, οι βιοχημικές παράμετροι δεν περιελάμβαναν μετρήσεις των λιποπρωτεϊνών LDL και HDL. Επίσης, μετά από κάθε αιμοληψία, πραγματοποιείτο χορήγηση 2,5 ml φυσιολογικού ορού. Μετά τον 26^ο μήνα ηλικίας δεν πραγματοποιούνταν πλέον αιμοληψίες, εξ αιτίας της βιολογικής ευθραυστότητας των ζώων λόγω προχωρημένου γήρατος.

Μετά το πέρας του πειράματος και τη διακοπή της χορήγησης του εκχυλίσματος, τα ζώα και των δύο ομάδων διατηρήθηκαν στη ζωή και παρακολουθήθηκαν ως το φυσιολογικό θάνατό τους, προκειμένου να ληφθούν στοιχεία για τη βιωσιμότητά τους.

3.2.1. Μελέτη βιωσιμότητας των νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων.

Η μελέτη διήρκεσε για διάστημα περίπου 2,5 ετών, από τη γέννηση ως το τέλος της ζωής των πειραματόζωων που χρησιμοποιήθηκαν στη δεύτερη μελέτη (χορήγηση του εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού σε νορμοχοληστερολαιμικούς επίμυες). Μετά το πέρας του πειράματος, εξακολούθησε η χορήγηση του εκχυλίσματος στην πειραματική ομάδα, ενώ η ομάδα ελέγχου ελάμβανε μόνο νερό. Κατεγράφησαν οι ημερομηνίες θανάτων των πειραματόζωων και των δύο ομάδων, συμπεριλαμβανομένων και των τριών πειραματόζωων που απωλέσθησαν λόγω πνευμονίας ή υπερβολική δόσης αναισθητικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια του πειράματος.

3.3. Χορήγηση και μέτρηση της δράσης του εκχυλίσματος σε 24 υπερχοληστερολαιμικούς επίμυες Wistar

Για την παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν 24 επίμυες Wistar ηλικίας περίπου ενός έτους. Η μελέτη διήρκεσε 1½ μήνα. Οι επίμυες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: α) την πειραματική ομάδα (14 επίμυες) και β) την ομάδα ελέγχου (10 επίμυες).

Προ της ενάρξεως του πειράματος, η τροφή των πειραματόζωων διαφοροποιήθηκε έτσι ώστε τα πειραματόζωα να καταστούν υπερχοληστερολαιμικά. Η γενική σύνθεση της χορηγηθείσας χοληστερολούχου τροφής (χοληστερόλη σε



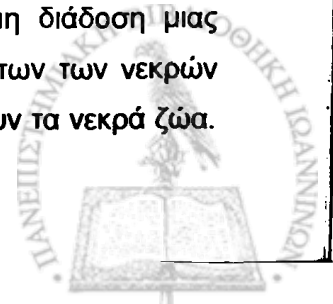
ποσοστό 6%) ήταν : 200 gr. του προαναφερόμενου φυράματος, 600 gr. αλεύρων, 160 ml ύδατος, 60 - 80 ml ελαίου (αραχιδέλαιο, ηλιέλαιο, σογιέλαιο, αραβοσιτέλαιο), 36 gr. χοληστερόλης. Αφού η τροφή παρασκευαζόταν, ψηνόταν για 15-20 min στους 240°C και κατόπιν χορηγείτο. Κάθε ζώο ελάμβανε περί τα 18 ± 6 gr. τροφής ημερησίως επί 30 ημέρες. Η συγκεκριμένη τροφή προκάλεσε αύξηση της χοληστερόλης των πειραματόζων (μέση συγκέντρωση χοληστερόλης $72,535 \pm 12,191$ mg/dl).

Μετά την μέτρηση της χοληστερόλης και των λοιπών βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων άρχισε να χορηγείται το εκχύλισμα στο ύδωρ της ομάδας του πειράματος (5 ml εκχυλίσματος προστίθεντο σε 495 ml ύδατος, μ.ο. λήψης εκχυλίσματος από το νερό: 0,28 ml ανά πειραματόζωο ανά ημέρα) ενώ ταυτόχρονα η τροφή τους εμποτιζόταν με εκχύλισμα (μ.ο. λήψης εκχυλίσματος από την τροφή: 0,4 ml ανά πειραματόζωο ανά ημέρα), έτσι ώστε η συνολική πρόσληψη του εκχυλίσματος των καρπών του κυπαρισσιού να είναι αυξημένη. Η ομάδα ελέγχου συνέχισε να λαμβάνει την αυτούσια, μη εμποτισμένη με εκχύλισμα, χοληστερολούχο τροφή και να πίνει απλώς ύδωρ.

Κατά τη διάρκεια της πειραματικής περιόδου η κατανάλωση τροφής και ύδατος μετριόταν καθημερινά. Δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στις καταναλώσεις μεταξύ της πειραματικής και της ομάδας ελέγχου. Η χορήγηση της τροφής και του ύδατος ήταν *ad libitum* καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης.

Οι προγραμματισμένες αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν στην αρχή του πειράματος (μέτρηση 1^η), στις 20 ημέρες (μέτρηση 2^η) και στις 45 ημέρες μέτρηση 3^η). Τα ζώα αναισθητοποιούνται με κεταμίνη (Cetalar) (3.2 mg/kgr βάρους) και μιδαζολάμη (Dormicum) (6 mg/kgr βάρους) χορηγημένων ενδοπεριτοναϊκώς εφ' άπαξ, τους γινόταν αποκάλυψη της έξω σφαγίτιδας φλέβας (η έξω σφαγίτιδα φλέβα ευρίσκεται στην περιοχή του λαιμού) και πραγματοποιείται αιμοληψία 2 - 4 ml φλεβικού αίματος, για τον προσδιορισμό όλων των υπό μέτρηση αιματολογικών και βιοχημικών τους παραμέτρων. Επειδή τα ζώα είχαν μικρό βάρος, οι βιοχημικές παράμετροι δεν περιελάμβαναν μετρήσεις των λιποπρωτεϊνών LDL και HDL. Επίσης, μετά από κάθε αιμοληψία, πραγματοποιείται χορήγηση 2,5 ml φυσιολογικού ορού.

Η επισκόπηση των ζώων γινόταν δύο φορές ημερησίως και συγκεκριμένα την 9η πρωινή και την 17η απογευματινή. Τα άρρωστα ή ετοιμοθάνατα ζώα αφαιρούντο από τους κλωβούς και ετίθεντο μονήρη σε κλωβούς ξεχωριστούς και απομονωμένους, έτσι ώστε να διασφαλίζεται αφ' ενός μεν η μη διάδοση μιας ενδεχομένης επιδημίας και αφ' ετέρου η ακεραιότητα των πτωμάτων των νεκρών ζώων, διότι οι επίμυες έχουν κανιβαλικές συνήθειες και κατατρώγουν τα νεκρά ζώα.



Στα πτώματα γινόταν νεκροτομή και αφαίρεση όλων των σπλάχνων, του εγκεφάλου, μέρους των οστών και μυών. Οι αφαιρεθέντες ιστοί ετίθεντο σε διαλύματα φορμόλης (φορμαλδεϋδης) 10% για να αποσταλούν για παθολογοανατομικές εξετάσεις. Τα ζώα που είχαν υποστεί αυτόλυση (σήψη) απορρίπτοντο και δεν χρησιμοποιούνται για ιστολογικές αναλύσεις.

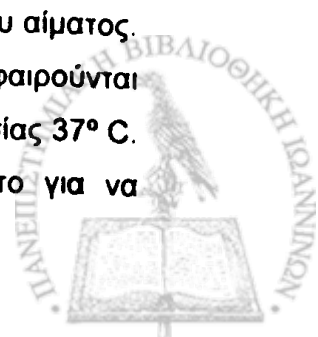
3.4. Πιλοτική χορήγηση και μέτρηση της δράσης της κεδρόλης σε 29 υπερχοληστερολαιμικούς επίμυες WISTAR

Σύμφωνα με την προαναφερόμενη ανάλυση, το συστατικό που ευρέθηκε σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στο κλάσμα 5 του εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* ήταν η α -κεδρόλη. Ως εκ τούτου, θεωρήθηκε σημαντικό να μελετηθεί εάν και κατά πόσον η κεδρόλη είναι η ουσία που δρά στη μείωση της χοληστερόλης. Η πιλοτική αυτή μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη χρήση 29 νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων, στους οποίους δοκιμαστικά χορηγήθηκε διάλυμα α -κεδρόλης σε διαφορετικές συγκεντρώσεις.

3.5. Ex Vivo μελέτη αντι-αιμοπεταλιακής δράσης του εκχυλίσματος και της κεδρόλης επί αιμοπεταλίων υγιών ανθρώπων

Από τη μελέτη της σχετικής βιβλιογραφίας σε σχέση με τις δράσεις της κεδρόλης, η οποία ευρέθη να είναι ένα κύριο συστατικό του αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens*, φάνηκε ότι η κεδρόλη έχει αντι-αιμοπεταλιακή δράση (266). Ως εκ τούτου, θεωρήθηκε σημαντικό στο σημείο αυτό να ελεγχθεί η πιθανή αντι-αιμοπεταλιακή της κεδρόλης, καθώς και ολοκλήρου του εκχυλίσματος σε αιμοπετάλια υγιών ανθρώπων. Η πιθανή αντιαιμοπεταλιακή δράση, μαζί με τη δράση στη μείωση της ολικής χοληστερόλης του αίματος, θα συντελέσει έτι περαιτέρω στην καρδιοπροστατευτική δράση του εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens*.

Ως υλικό χρησιμοποιήθηκε το φλεβικό αίμα από 5 υγιείς εθελοντές ηλικίας 40 – 50 ετών (μέση ηλικία 46 ± 3 έτη). Το αίμα ελήφθη πρωί με τους εθελοντές σε 12ωρη νηστεία, από την μεσοβασιλική φλέβα (η οποία ευρίσκεται στην έσω περιοχή του πήχεως), σε σωλήνες δοκιμαστικούς (πολυαιθυλενίου) με κιτρικό οξύ σε αναλογία 1:10. Στη συνέχεια, το αίμα φυγοκεντρήθηκε σε 1200 στροφές/μίν επί 10λεπτο για να διαχωρισθεί το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα (PRP) του αίματος. Τα υπερκείμενα 2/3 του αίματος (πλάσματος) πλούσιο σε αιμοπετάλια αφαιρούνται και τοποθετούνται σε δοκιμαστικό σωλήνα και σε υδατόλουτρο θερμοκρασίας 37° C. Το υπόλοιπο αίμα φυγοκεντρείται στις 3000 στροφές/μίν επί 10λεπτο για να



διαχωρισθεί το πλάσμα πτωχό σε αιμοπετάλια (PPP). Η στοιβάδα του PPP αφαιρείται με πιπέτα, τοποθετείται σε δοκιμαστικό σωλήνα και στο υδατόλουτρο στους 37°C. Στη συνέχεια, ο αριθμός των αιμοπεταλίων του PRP μετράται σε Coulter Counter και ρυθμίζεται με PPP η συγκέντρωση των αιμοπεταλίων στο PRP ώστε να είναι περίπου $2,9 \times 10^2$ αιμοπετάλια ανά ml. Αυτό το σταθμισμένο πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια χρησιμοποιείται για τις μετρήσεις της συσσώρευσης.

Για τον έλεγχο της πήξης ολικού αίματος και αιμοπεταλίων *in vitro* & *ex vivo*, χρησιμοποιήθηκε το συσσωρευόμετρο τύπου: 500-CA CHRONO-LOG WHOLE BLOOD LUMI/Ca++ (της εταιρίας CHRONO LOG CORPORATION, 2 West Park Road, Havertown, PA 19083-4691). Η μέθοδος μέτρησης με το συσσωρευόμετρο είναι η εξής:

Μία ακτίνα ορατού (λευκού) φωτός περνά από μία κυψελίδα, η οποία περιέχει αιμοπετάλια (ή πλάσμα αίματος, το οποίο περιέχει και αιμοπετάλια). Τα αιμοπετάλια αυτά μειώνουν τη διαφάνεια του υγρού που ευρίσκεται εντός της κυψελίδας. Προσθέτουμε στο υγρό αυτό ουσίες που προκαλούν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (ερέθισμα) και διαπιστώνουμε ότι η διαπερατότητα αρχίζει να αυξάνεται. Μαζί προσθέτουμε και τον αντισυσσωρευτικό παράγοντα προς μέτρηση. Παρακολουθούμε και μετρούμε συνεχώς την ένταση του φωτός που διέρχεται από την κυψελίδα και με τον τρόπο αυτό μετρούμε τις διαφοροποιήσεις στη διαπερατότητα του υγρού της κυψελίδας. Έτσι, έχουμε ενδείξεις για τις αλλαγές στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και μπορούμε να καταλήξουμε σε συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση διαφορετικών ουσιών στην αναστολή ή ανατροπή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Για την εκτέλεση της συσσωρευομετρίας χρησιμοποιούνται στην κυψελίδα του συσσωρευομέτρου 500 μl από το PRP υπό συνεχή ανάδευση με επικαλυμμένο μαγνήτη. Ρυθμίζεται το συσσωρευόμετρο με εναλλακτική τοποθέτηση κυψελίδας με PRP και PPP. Στη συνέχεια, στις κυψελίδες με PRP εγχύεται ο αγωνιστής (συσσωρευτής) και καταγράφεται η συσσώρευση που προκαλεί. Ως αγωνιστές χρησιμοποιήθηκαν πιλοποιημένα διαλύματα ADP, κολλαγόνου και επινεφρίνης. Αφού καταγραφεί η συσσώρευση που προκαλεί ο κάθε αγωνιστής ξεχωριστά εκτελούνται στη συνέχεια οι δοκιμές αναστολής της, από τις υπό μελέτη ουσίες κεδρόλη και εκχύλισμα ως εξής:

Η κεδρόλη διαλύεται σε DMSO σε συγκέντρωση 10^{-2} M. Από το εκχύλισμα λαμβάνεται 1 ml και διαλύεται στο DMSO σε αναλογία 1:5. Από τα παραπάνω διαλύματα λαμβάνονται δείγματα από 1 ml έως 20 ml και ρίπτονται στην κυψελίδα με το PRP και ελέγχεται εάν αυτά προκαλούν συσσώρευση. Αφού διαπιστωθεί ότι συσσώρευση δεν επιτελείται από τις υπό δοκιμή ουσίες, στη συνέχεια γίνονται



δοκιμές αναστολής της συσσώρευσης που προκαλείται από τους τρεις αγωνιστές. Στην κυψελίδα με το PRP ρίπτεται η υπό δοκιμή ουσία στις ποσότητες που περιγράφηκαν. Μετά 1 περίπου λεπτό προστίθεται ο αγωνιστής σε συγκεντρώσεις μεγίστης συσσώρευσης (ADP, κολλαγόνο και επινεφρίνη) και καταγράφεται ο βαθμός συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με την παρουσία της συγκεκριμένης συγκέντρωσης της υπό μελέτη ουσίας (εκχύλισμα ή κεδρόλη).

Τα αποτελέσματα καταγράφονται ως επί τοις 100 (%) αναστολή της μεγίστης συσσώρευσης που προκαλείται από τον αγωνιστή, παρουσία της συγκέντρωσης της υπό μελέτη ουσίας. Παράλληλα υπολογίζεται η συγκέντρωση της ουσίας που προκαλεί 50% αναστολή της μεγίστης συσσώρευσης (IC_{50}) που προκαλείται από κάθε αγωνιστή.

Στη συγκεκριμένη μελέτη δοκιμάστηκε επίσης η αναστολή της συσσώρευσης που προκαλείται από την κεδρόλη και το εκχύλισμα, όταν τα αιμοπετάλια διεγείρονται (συσσωρεύονται) με 50 μ g PAF (Παράγοντα Διέγερσης Αιμοπεταλίων). Πραγματοποιήθηκαν τρεις δοκιμές για κάθε συγκέντρωση της υπό μελέτη ουσίας.

4. Καταγραφίσεις παράμετροι

Σε κάθε μελέτη και ανάλογα με τον πειραματικό σχεδιασμό καταγράφονταν οι βιοχημικές και αιματολογικές παράμετροι που αναφέρονται παρακάτω. Επίσης, καταγράφονταν λεπτομερώς τόσο οι αιφνίδιοι όσο και οι λόγω γήρατος θάνατοι.

Οι παράμετροι αυτές καταγράφηκαν και μελετήθηκαν με μεθόδους, που έχουν χρησιμοποιηθεί και στο παρελθόν σε προηγούμενη έρευνα (174). Οι αιμοληψίες και η γενική παρακολούθηση των πειραματόζωνων πραγματοποιήθηκαν με την αρωγή των μελών του εργαστηρίου Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων καθώς και των εργαστηρίων Αιματολογίας, Κλινικής Χημείας και Βιοχημείας του νοσοκομείου Χατζηκώστα.

4.1. Βιοχημικές παράμετροι

Οι βιοχημικές παράμετροι που επιλέχθηκαν να μετρηθούν περιλάμβαναν τον προσδιορισμό των λιπιδίων του ορού του αίματος (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια), συγκέντρωση LDH και ηπατικών ενζύμων (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης-ALT, αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού-AST), επιπέδων γλυκόζης του αίματος και συγκέντρωσης στον ορό του αίματος ουρίας και κρεατινίνης. Παρακάτω παρατίθεται συνοπτική περιγραφή των άνω παραμέτρων, εκτός της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, που έχουν αναφερθεί εκτενέστερα σε προηγούμενο κεφάλαιο.

- LDH (Γαλακτική Δεϋδρογονάση ή αφυδρογονάση)



Η LDH είναι ένα ένζυμο που καταλύει την αναγωγή του πυροσταφυλικού από το NADH για τον σχηματισμό γαλακτικού οξέος. Το ένζυμο αυτό περιέχεται σε πολλά διαφορετικά κύτταρα στο σώμα (καρδιά, ήπαρ, νεφροί, σκελετικοί μύες, εγκέφαλος, κύτταρα αίματος, πνεύμονες) (262,263). Όταν υπάρχουν βλάβες στους ιστούς αυτούς, η LDH απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Οι τιμές της ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία αλλά και τον τρόπο μέτρησης από κάθε εργαστήριο. Μονάδα μέτρησης IU/L (διεθνείς μονάδες ανά λίτρο) (262). Η υπερβολική συγκέντρωση της LDH στον ορό του αίματος μπορεί να σημαίνει καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμολυτική αναιμία, υπόταση, ηπατίτιδα, μυϊκές βλάβες, πνευμονική εμβολή, πανκρεατίτιδα κ.α. (262,263).

- Κρεατινίνη (Creatinine)

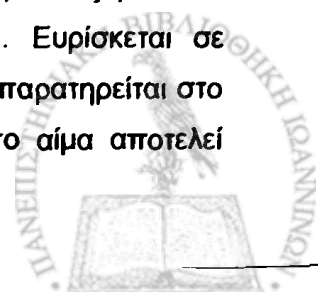
Η Κρεατινίνη είναι ένα χημικό «απόβλητο» που προκύπτει από το μεταβολισμό της κρεατίνης, η οποία χρησιμοποιείται από τον οργανισμό για την παραγωγή ενέργειας. Σε ημερήσια βάση, ο οργανισμός παράγει κρεατινίνη περίπου 2% της κρεατίνης. Η κρεατινίνη μεταφέρεται στα νεφρά, μέσω της κυκλοφορίας, όπου διυλίζεται και αποβάλλεται με τα ούρα. Υπερβολικές ποσότητες κρεατινίνης στο αίμα υποδεικνύουν την κακή λειτουργία των νεφρών. Οι τιμές ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία και το μυϊκό όγκο του ατόμου. Η μονάδα μέτρησης είναι mg/dl (χιλιοστά του γραμμαρίου ανά δέκατο του λίτρου) (262).

- Γλυκόζη

Η γλυκόζη που κυκλοφορεί στο αίμα προκύπτει από τη διάσπαση των προσλαμβανόμενων με την τροφή υδατανθράκων και χρησιμοποιείται από τα κύτταρα ως πηγή ενέργειας. Το πλεόνασμα γλυκόζης μετατρέπεται σε γλυκογόνο και αποθηκεύεται στο ήπαρ και τους σκελετικούς μύες. Τα υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα συνήθως συνδέονται με την κακή λειτουργία του ήπατος, την αδυναμία παραγωγής επαρκούς ποσότητας ινσουλίνης (ορμόνη που ρυθμίζει τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα) και την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη. Η μονάδα μέτρησης είναι mg/dl (χιλιοστά του γραμμαρίου ανά δέκατο του λίτρου).

- Τρανσαμινάσες (AST, ALT)

- AST (Αμινοτρανσφεράση του Ασπαρτικού). Πρόκειται για ένζυμο που ευρίσκεται στο ήπαρ και στον καρδιακό μυ. Η αυξημένη συγκέντρωση του στο αίμα αποτελεί ένδειξη βλάβης στα δύο αυτά όργανα (263).
- ALT (Αμινοτρανσφεράση της Αλανίνης). Πρόκειται για ένζυμο που συμμετέχει στο μεταβολισμό του αμινοξέος αλανίνη. Ευρίσκεται σε αρκετούς ιστούς αλλά η μεγαλύτερη συγκέντρωσή του παρατηρείται στο ήπαρ και την καρδιά. Η υψηλή συγκέντρωσή του στο αίμα αποτελεί



ένδειξη ηπατικής βλάβης (ηπατίτιδα, ισχαιμία, κίρρωση), δημιουργίας όγκου, φαρμακευτικής αγωγής (262). Μονάδα μέτρησης των τρανσαμινασών είναι το U/L (μονάδες ανά λίτρο).

- Ουρία

Η Ουρία είναι μία ουσία που περιέχει άζωτο και είναι απόβλητο, το οποίο διοχετεύεται από τα νεφρά στα ούρα. Ασθένειες που προκαλούν δυσλειτουργία των νεφρών συνήθως δημιουργούν υψηλή συγκέντρωση ουρίας στο αίμα (ουραιμία). Η ουραιμία είναι ένδειξη νεφρικής δυσλειτουργίας ή ανεπάρκειας (263). Η μονάδα μέτρησης της ουρίας είναι mg/dl (χιλιοστά του γραμμαρίου ανά δέκατο του λίτρου).

4.2. Αιματολογικές παράμετροι

Οι αιματολογικές παράμετροι που επιλέχθηκαν να μετρηθούν είναι ο πληθυσμός των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, ο αιματοκρίτης, η αιμογλοβίνη και ο αριθμός των αιμοπεταλίων, από τα οποία αξιολογείται η γενική κατάσταση του οργανισμού και του αίματος (λοίμωξη, αναιμία, λευχαιμία, κακοήθειες κ.λ.π.)

- RBC count (μέτρηση των ερυθροκυττάρων)

Τα ερυθροκύτταρα περιέχουν την αιμογλοβίνη, η οποία μεταφέρει το οξυγόνο στο αίμα. Η διοχέτευση του οξυγόνου στους ιστούς εξαρτάται από τον αριθμό και την καλή λειτουργία των ερυθροκυττάρων και της αιμογλοβίνης. Για το λόγο αυτό, η μέτρηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων είναι σημαντικός δείκτης. Τα ερυθροκύτταρα έχουν διάρκεια ζωής περίπου στις 120 ημέρες. Διαταραχές στις καρδιακές βαλβίδες ή η ύπαρξη αθηρωματικών πλακών μειώνουν τη διάρκεια ζωής τους. Μονάδα μέτρησης είναι το M(million cells)/μl (εκατομμύρια κύτταρα ανά μικρόλιτρο).

- HGB (Αιμογλοβίνη)

Η Αιμογλοβίνη είναι μία πρωτεΐνη που μεταφέρει οξυγόνο στο αίμα και ευρίσκεται στα ερυθροκύτταρα. Οι διαφοροποιήσεις στις τιμές της αιμογλοβίνης (τόσο οι χαμηλότερες όσο και οι υψηλότερες) σχετίζονται με διαταραχές της ομοιόστασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σχετιζόμενες νόσοι είναι η αναιμία, η αιμόλυση, η αιμορραγία, η δηλητηρίαση, η κακή διατροφή, οι πνευμονικές διαταραχές κ.α. Μονάδα μέτρησης είναι το g/dl (γραμμάρια ανά δεκατόλιτρο) (262).

- HCT (Αιματοκρίτης)

Είναι η ποσοστιαία αναλογία του αίματος σε ερυθρά αιμοσφαίρια (αριθμός και μέγεθος αυτών). Μετράται επί τοις εκατό (% ποσοστό κυττάρων έναντι των υγρών στο αίμα). Τόσο οι υψηλές όσο και οι χαμηλές τιμές του σχετίζονται με



διάφορες διαταραχές του οργανισμού όπως αναιμία, λευχαιμία, όγκους, τοξικότητα, πολλαπλό μύελωμα, κακή διατροφή ή αφυδάτωση, εγκαύματα, διάρροια (262, 263).

- WBC count (μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων)

Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι τα κύτταρα που, κυρίως, καταπολεμούν τις λοιμώξεις στον οργανισμό. Συσσωρεύονται όπου υπάρχει λοίμωξη, αλλεργία, όγκοι και γενικά στρες στον οργανισμό. Οι υψηλοί ή μειωμένοι αριθμοί των λευκών αιμοσφαιρίων συνδέονται με διάφορες διαταραχές, όπως διαταραχές στο μυελό των οστών, κυτοτοξικότητα, ακτινοβολία, διαταραχές του ήπατος ή της σπλήνας, λευχαιμία, οιδήματα, εγκαύματα κ.α. Μετρώνται σε κ/μl (χιλιάδες κύτταρα ανά μικρόλιτρο) (262,263).

- PLT (αριθμός αιμοπεταλίων)

Τα αιμοπετάλια είναι ένα είδος κυττάρων που κυκλοφορεί στο αίμα και είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία θρόμβων και την παρεμπόδιση της αιμορραγίας των αγγείων που έχουν υποστεί βλάβες. Η μονάδα μέτρησης είναι κ/μl (χιλιάδες αιμοπετάλια ανά μικρόλιτρο) (263).

4.3. Παθολογοανατομική εξέταση

Στα αποθανόντα ζώα πραγματοποιήθηκε μακροσκοπικός έλεγχος, ενώ τα σπλάγχνα διατηρήθηκαν προσεκτικά σε φορμόλη (φορμαλδεΰδη) 10% για περαιτέρω λεπτομερή έλεγχο



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Μελέτη 1η: Χημική ανάλυση του εκχυλίσματος.

Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός συστατικών ουσιών

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της ταυτότητας των κύριων ουσιών που περιέχονται στο αλκοολικό εκχύλισμα των καρπών του κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens*. Η ανάλυση του αλκοολικού εκχυλίσματος πραγματοποιήθηκε στον Τομέα Φαρμακογνωσίας του Τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ανάλυση του εκχυλίσματος ως έχει ήταν δύσκολη γιατί το αλκοολικό εκχύλισμα περιέχει νερό προερχόμενο από τους χυμούς του καρπού. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν 500 ml εκχυλίσματος. Πραγματοποιήθηκε εξάτμιση της αλκοόλης σε ρεύμα ψυχρού αέρα και λυοφιλοποίηση του συμπυκνώματος σε κενό αέρος και χαμηλή θερμοκρασία για μία εβδομάδα, για την εκδίωξη της υδατικής φάσης. Το συμπύκνωμα που προέκυψε ήταν βάρους 51 γραμμαρίων.

Με σκοπό την αρχική διερεύνηση της ποιοτικής σύστασης του εκχυλίσματος πραγματοποιήθηκε Χρωματογραφία Λεπτής Στοιβάδας (TLC) σε διαλύτες με αύξουσα πολικότητα. Έγιναν χρωματογραφίες TLC με τέσσερις διαφορετικούς διαλύτες ανάπτυξης-κινητές φάσεις, οι οποίοι ήταν (με σειρά αυξανόμενης πολικότητας) οι εξής: Εξάνιο (Hexane), Μίγμα εξάνιου/διχλωρομεθάνιου (Hex/CH₂Cl₂) 1:1, Διχλωρομεθάνιο (CH₂Cl₂), Μίγμα διχλωρομεθάνιου/μεθανόλης (CH₂Cl₂/MeOH) 9:1.

Στο πρώτο χρωματογράφημα TLC, στο οποίο χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση το εξάνιο (μη-πολικός διαλύτης), παρατηρήθηκε ότι, μετά το τέλος της ανάπτυξης του χρωματογραφήματος, η κηλίδα του εκχυλίσματος είχε παραμείνει κοντά στο σημείο εκκινήσεως του χρωματογραφήματος, δεν είχε κινηθεί σχεδόν καθόλου προς το μέτωπο του διαλύτη. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι στο εκχύλισμα δεν περιέχονται τόσο άπολα συστατικά σε αξιοσημείωτες ποσότητες.

Στο δεύτερο χρωματογράφημα TLC, στο οποίο χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση το μίγμα εξάνιου/διχλωρομεθάνιου, παρατηρήθηκε ότι η κηλίδα του εκχυλίσματος στο αναπτυγμένο χρωματογράφημα μετακινήθηκε ελαφρώς από το σημείο εκκίνησης προς το μέτωπο του διαλύτη.

Στο τρίτο χρωματογράφημα TLC, στο οποίο χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση το διχλωρομεθάνιο, διαπιστώθηκε ότι η κηλίδα του εκχυλίσματος στο



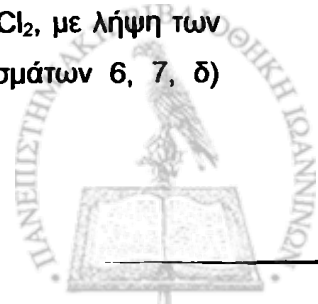
χρωματογράφημα αυτό μετακινήθηκε περισσότερο σε σχέση με το προηγούμενο χρωματογράφημα. Παρατηρούμε ότι όσο αυξάνεται η πολικότητα του διαλύτη ανάπτυξης τόσο περισσότερο συμπαρασύρονται συστατικά του εκχυλίσματος από αυτόν.

Όσον αφορά το τέταρτο χρωματογράφημα TLC, στο οποίο χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση το μίγμα διχλωρομεθάνιου /μεθανόλης 9:1, παρατηρήθηκαν τρεις κηλίδες στο αναπτυγμένο χρωματογράφημα. Στις δύο κηλίδες πιθανώς υπάρχουν ουσίες που ανήκουν στη φυτοχημική ομάδα των τερπενίων με σχετικά μικρή πολικότητα, ενώ στην τρίτη κηλίδα πιθανώς υπάρχουν ουσίες που ανήκουν στη φυτοχημική ομάδα των ταννινών-πολυφαινολικών ουσιών, οι οποίες έχουν μεγάλη πολικότητα.

Συγκρίνοντας και τα τέσσερα χρωματογραφήματα συμπεράναμε ότι στο εκχύλισμα πιθανά περιέχονται ουσίες ενδιάμεσης πολικότητας με πιθανή διαλυτότητα σε CH_2Cl_2 / MeOH 95:5, όπως επίσης και πολύ πολικές ουσίες. Δεν φαίνεται να περιέχονται στο εκχύλισμα μη πολικές ουσίες.

Στη συνέχεια, στόχος ήταν ο διαχωρισμός των ουσιών ενδιάμεσης πολικότητας από τις πολικές, χρησιμοποιώντας χρωματογραφία στήλης με κενό (Vacuum Liquid Chromatography-VLC). Για το σκοπό αυτό, μέρος του συμπυκνώματος του εκχυλίσματος (βάρους 11 γραμ.) διαλύθηκε σε μεθυλική αλκοόλη (MeOH), τοποθετήθηκε σε σφαιρική φιάλη και αναμίχθηκε με Si 60 (flash). Η ανάμιξη έγινε για την ομογενοποίηση του συμπυκνώματος, έτσι ώστε να χρησιμοποιηθεί ως ξηρό εκχύλισμα για χρωματογραφία στήλης με κενό (VLC).

Τα 11 αυτά γραμμάρια συμπυκνώματος αναμεμιγμένα με Si 60 (flash) τοποθετήθηκαν για διαχωρισμό των συστατικών τους (κλασματοποίηση) σε στήλη (VLC). Η στατική φάση της στήλης ήταν 150 γραμμάρια γέλης πυριτίου (silica gel 230-400 mesh Merck). Πραγματοποιήθηκε διαδοχική έκλουση της στήλης με διαλύτες ή μίγματα διαλυτών-κινητές φάσεις αυξανόμενης πολικότητας. Η συλλογή της κάθε κινητής φάσης, καθώς εξέρχεται από τη στήλη, πραγματοποιείται σταδιακά ανά ορισμένη ποσότητα (κλάσματα), έτσι ώστε να υπάρξει μεγαλύτερη πιθανότητα λήψης σχετικά καθαρών συστατικών του αρχικού εκχυλίσματος σε κάθε κλάσμα. Σημειώνεται ότι για την επιλογή των διαλυτών έκλουσης-κινητών φάσεων που χρησιμοποιήθηκαν στην χρωματογραφία στήλης, λήφθηκαν υπόψη τα αποτελέσματα των χρωματογραφιών λεπτής στοιβάδας που προηγήθηκαν. Στην χρωματογραφία στήλης (VLC) χρησιμοποιήθηκαν διαδοχικά οι εξής κινητές φάσεις: α) n-εξάνιο / CH_2Cl_2 (1:1) με λήψη των κλασμάτων 1, 2, 3, β) CH_2Cl_2 , με λήψη των κλασμάτων 4, 5, γ) CH_2Cl_2 / MeOH 9,5:0,5, με λήψη των κλασμάτων 6, 7, δ)



CH₂Cl₂/MeOH 4:1, με λήψη του κλάσματος 8, ε) CH₂Cl₂/MeOH 1:1, με λήψη του κλάσματος 9 και στ) CH₂Cl₂/MeOH 1:4, με λήψη του κλάσματος 10.

Συνολικά παρελήφθησαν δέκα κλάσματα τα οποία συμπυκνώθηκαν σε περιστροφική συσκευή εξάτμισης υπό κενό (Rotary Evaporator). Στη συνέχεια, η καθαρότητα των κλασμάτων αυτών ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC), με κινητή φάση CH₂Cl₂. Από το προφίλ της TLC προέκυψε ότι τα κλάσματα 1 έως 6 περιείχαν ουσίες μικρής πολικότητας, ενώ στα κλάσματα 7 έως 10 βρέθηκαν ουσίες υψηλής πολικότητας. Το κλάσμα 5 εμφάνισε στην TLC μία μεγάλη κηλίδα και φαίνεται να είναι το πιο καθαρό από τα υπόλοιπα κλάσματα. Ως εκ τούτου, μόνο το κλάσμα 5 επιλέχθηκε για περαιτέρω ανάλυση. Η ανάλυση αυτή σκοπό είχε το διαχωρισμό και την ταυτοποίηση των πτητικών συστατικών του κλάσματος, με τη χρήση Αέριας Χρωματογραφίας /Φασματοσκοπίας Μάζας (GC-MS).

Για τη λήψη των χρωματογραφικών δεδομένων μέσω της αέριας χρωματογραφίας (GC) χρησιμοποιήθηκε τριχοειδής στήλη (HP-5MS-fused silica capillary column) μήκους 30 m, εσωτερικής διαμέτρου 0,25 mm και 0,25 μm πάχους στατικής φάσης (film thickness). Τα χρωματογραφικά δεδομένα που λήφθηκαν ήταν οι δείκτες συγκράτησης Kovats (Kl) και οι χρόνοι συγκράτησης (Rt). Ο προγραμματισμός θερμοκρασιών στη στήλη είναι ο ακόλουθος: 50°C για πέντε λεπτά και στη συνέχεια αύξηση της θερμοκρασίας μέχρι τους 280°C με ρυθμό 3°C / λεπτό (split ratio 20:5).

Το φασματοφωτόμετρο μάζας (MS), στο οποίο ο ιονισμός και η θραυσματοποίηση των μορίων του δείγματος γίνεται με βομβαρδισμό τους σε υψηλό κενό με ακτίνα ηλεκτρονίων μεγάλης ενέργειας (EI mode), λειτουργεί στις εξής συνθήκες: πηγή ηλεκτρονίων 230°C, ενέργεια ιονισμού 70 eV.

Στο φάσμα μάζας του κλάσματος 5 εντοπίστηκαν τέσσερις κορυφές, οι οποίες ταυτοποιήθηκαν ως εξής:

α) Η μεγαλύτερη κορυφή, η οποία αφορά ουσία που αποτελεί το 60% του κλάσματος 5, έχει Kl 1596, Rt: 39,21 και αντιστοιχεί στην τερπενική αλκοόλη α-κεδρόλη (α-cedrol) (σχήμα 29).

β) Η δεύτερη κορυφή, η οποία αφορά ουσία που αποτελεί το 11,5% του κλάσματος 5, έχει Kl 2052, Rt: 55,3 και αντιστοιχεί στο λαβδανικό διτερπένιο 13-επιμανοόλη (13-epi-manool) (σχήμα 30).

γ) Η τρίτη κορυφή, η οποία αφορά ουσία που αποτελεί το 16% του κλάσματος 5, έχει Kl 2361, Rt: 64,61 και αντιστοιχεί στον δεοξυκινόν-διμεθυλαιθέρα.

δ) Η τέταρτη κορυφή, η οποία αποτελεί το 12,5% του κλάσματος 5, έχει Kl 2264, Rt: 61,75 και χαρακτηρίστηκε ως άγνωστη.



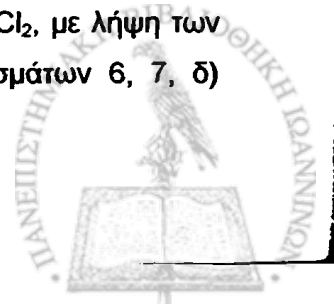
χρωματογράφημα αυτό μετακινήθηκε περισσότερο σε σχέση με το προηγούμενο χρωματογράφημα. Παρατηρούμε ότι όσο αυξάνεται η πολικότητα του διαλύτη ανάπτυξης τόσο περισσότερο συμπαρασύρονται συστατικά του εκχυλίσματος από αυτόν.

Όσον αφορά το τέταρτο χρωματογράφημα TLC, στο οποίο χρησιμοποιήθηκε ως κινητή φάση το μίγμα διχλωρομεθάνιου /μεθανόλης 9:1, παρατηρήθηκαν τρεις κηλίδες στο αναπτυγμένο χρωματογράφημα. Στις δύο κηλίδες πιθανώς υπάρχουν ουσίες που ανήκουν στη φυτοχημική ομάδα των τερπενίων με σχετικά μικρή πολικότητα, ενώ στην τρίτη κηλίδα πιθανώς υπάρχουν ουσίες που ανήκουν στη φυτοχημική ομάδα των ταννινών-πολυφαινολικών ουσιών, οι οποίες έχουν μεγάλη πολικότητα.

Συγκρίνοντας και τα τέσσερα χρωματογραφήματα συμπεράναμε ότι στο εκχύλισμα πιθανά περιέχονται ουσίες ενδιάμεσης πολικότητας με πιθανή διαλυτότητα σε CH_2Cl_2 / MeOH 95:5, όπως επίσης και πολύ πολικές ουσίες. Δεν φαίνεται να περιέχονται στο εκχύλισμα μη πολικές ουσίες.

Στη συνέχεια, στόχος ήταν ο διαχωρισμός των ουσιών ενδιάμεσης πολικότητας από τις πολικές, χρησιμοποιώντας χρωματογραφία στήλης με κενό (Vacuum Liquid Chromatography-VLC). Για το σκοπό αυτό, μέρος του συμπυκνώματος του εκχυλίσματος (βάρους 11 γραμ.) διαλύθηκε σε μεθυλική αλκοόλη (MeOH), τοποθετήθηκε σε σφαιρική φιάλη και αναμίχθηκε με Si 60 (flash). Η ανάμιξη έγινε για την ομογενοποίηση του συμπυκνώματος, έτσι ώστε να χρησιμοποιηθεί ως ξηρό εκχύλισμα για χρωματογραφία στήλης με κενό (VLC).

Τα 11 αυτά γραμμάρια συμπυκνώματος αναμεμιγμένα με Si 60 (flash) τοποθετήθηκαν για διαχωρισμό των συστατικών τους (κλασματοποίηση) σε στήλη (VLC). Η στατική φάση της στήλης ήταν 150 γραμμάρια γέλης πυριτίου (silica gel 230-400 mesh Merck). Πραγματοποιήθηκε διαδοχική έκλουση της στήλης με διαλύτες ή μίγματα διαλυτών-κινητές φάσεις αυξανόμενης πολικότητας. Η συλλογή της κάθε κινητής φάσης, καθώς εξέρχεται από τη στήλη, πραγματοποιείται σταδιακά ανά ορισμένη ποσότητα (κλάσματα), έτσι ώστε να υπάρξει μεγαλύτερη πιθανότητα λήψης σχετικά καθαρών συστατικών του αρχικού εκχυλίσματος σε κάθε κλάσμα. Σημειώνεται ότι για την επιλογή των διαλυτών έκλουσης-κινητών φάσεων που χρησιμοποιήθηκαν στην χρωματογραφία στήλης, λήφθηκαν υπόψη τα αποτελέσματα των χρωματογραφιών λεπτής στοιβάδας που προηγήθηκαν. Στην χρωματογραφία στήλης (VLC) χρησιμοποιήθηκαν διαδοχικά οι εξής κινητές φάσεις: α) n-εξάνιο / CH_2Cl_2 (1:1) με λήψη των κλασμάτων 1, 2, 3, β) CH_2Cl_2 , με λήψη των κλασμάτων 4, 5, γ) CH_2Cl_2 / MeOH 9,5:0,5, με λήψη των κλασμάτων 6, 7, δ)



CH₂Cl₂/MeOH 4:1, με λήψη του κλάσματος 8, ε) CH₂Cl₂/MeOH 1:1, με λήψη του κλάσματος 9 και στ) CH₂Cl₂/MeOH 1:4, με λήψη του κλάσματος 10.

Συνολικά παρελήφθησαν δέκα κλάσματα τα οποία συμπυκνώθηκαν σε περιστροφική συσκευή εξάτμισης υπό κενό (Rotary Evaporator). Στη συνέχεια, η καθαρότητα των κλασμάτων αυτών ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC), με κινητή φάση CH₂Cl₂. Από το προφίλ της TLC προέκυψε ότι τα κλάσματα 1 έως 6 περιείχαν ουσίες μικρής πολικότητας, ενώ στα κλάσματα 7 έως 10 βρέθηκαν ουσίες υψηλής πολικότητας. Το κλάσμα 5 εμφάνισε στην TLC μία μεγάλη κηλίδα και φαίνεται να είναι το πιο καθαρό από τα υπόλοιπα κλάσματα. Ως εκ τούτου, μόνο το κλάσμα 5 επιλέχθηκε για περαιτέρω ανάλυση. Η ανάλυση αυτή σκοπό είχε το διαχωρισμό και την ταυτοποίηση των πτητικών συστατικών του κλάσματος, με τη χρήση Αέριας Χρωματογραφίας /Φασματοσκοπίας Μάζας (GC-MS).

Για τη λήψη των χρωματογραφικών δεδομένων μέσω της αέριας χρωματογραφίας (GC) χρησιμοποιήθηκε τριχοειδής στήλη (HP-5MS-fused silica capillary column) μήκους 30 m, εσωτερικής διαμέτρου 0,25 mm και 0,25 μm πάχους στατικής φάσης (film thickness). Τα χρωματογραφικά δεδομένα που λήφθηκαν ήταν οι δείκτες συγκράτησης Kovats (Kl) και οι χρόνοι συγκράτησης (Rt). Ο προγραμματισμός θερμοκρασιών στη στήλη είναι ο ακόλουθος: 50°C για πέντε λεπτά και στη συνέχεια αύξηση της θερμοκρασίας μέχρι τους 280°C με ρυθμό 3°C / λεπτό (split ratio 20:5).

Το φασματοφωτόμετρο μάζας (MS), στο οποίο ο ιονισμός και η θραυσματοποίηση των μορίων του δείγματος γίνεται με βομβαρδισμό τους σε υψηλό κενό με ακτίνες ηλεκτρονίων μεγάλης ενέργειας (EI mode), λειτουργεί στις εξής συνθήκες: πηγή ηλεκτρονίων 230°C, ενέργεια ιονισμού 70 eV.

Στο φάσμα μάζας του κλάσματος 5 εντοπίστηκαν τέσσερις κορυφές, οι οποίες ταυτοποιήθηκαν ως εξής:

α) Η μεγαλύτερη κορυφή, η οποία αφορά ουσία που αποτελεί το 60% του κλάσματος 5, έχει Kl 1596, Rt: 39,21 και αντιστοιχεί στην τερπενική αλκοόλη α-κεδρόλη (α-cedrol) (σχήμα 29).

β) Η δεύτερη κορυφή, η οποία αφορά ουσία που αποτελεί το 11,5% του κλάσματος 5, έχει Kl 2052, Rt: 55,3 και αντιστοιχεί στο λαβδανικό διτερπένιο 13-επιμανοόλη (13-epi-manool) (σχήμα 30).

γ) Η τρίτη κορυφή, η οποία αφορά ουσία που αποτελεί το 16% του κλάσματος 5, έχει Kl 2361, Rt: 64,61 και αντιστοιχεί στον δεοξυκινόν-διμεθυλαιθέρα.

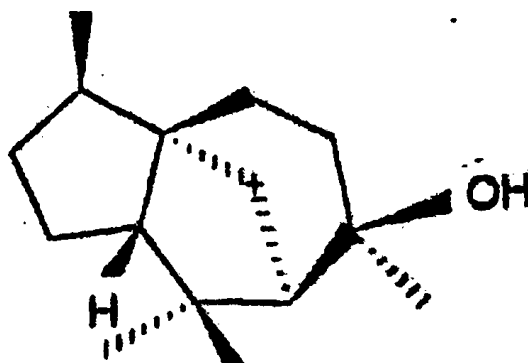
δ) Η τέταρτη κορυφή, η οποία αποτελεί το 12,5% του κλάσματος 5, έχει Kl 2264, Rt: 61,75 και χαρακτηρίστηκε ως άγνωστη.



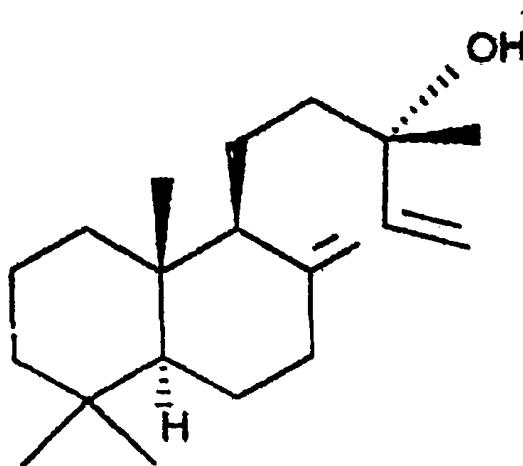
Η ταυτότητα της α -κεδρόλης και της 13-ερί-μανοόλης επιβεβαιώθηκαν με βάση τη σύγκριση των φασμάτων μάζας τους με τα πρότυπα φάσματα της βιβλιοθήκης Wiley 138.L/NBS GC-MS (ποσοστό σύμπτωσης > 98%).

Στην περίπτωση της 13-ερί-μανοόλης, η θραυσματοποίηση του μορίου στο ασύμμετρο κέντρο του C-13 έδωσε φάσμα μάζας που μοιάζει (όσον αφορά στις σχετικές εντάσεις των κορυφών με m/z 257 και 272) με το φάσμα μάζας του 13-ερί-μανοϋλ-οξειδίου αλλά όχι με το φάσμα μάζας του μανοϋλ-οξειδίου (στις αντίστοιχες κορυφές) (264,265).

Η δομή της α -κεδρόλης προσδιορίστηκε, επίσης, με τη χρήση φασματοσκοπίας $^1\text{H-NMR}$. Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ λήφθηκαν με φασματογράφο Bruker AMX 400, χρησιμοποιώντας CDCl_3 για διαλύτη και τετραμεθυλοσιλάνιο $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ (TMS) ως εσωτερικό πρότυπο.



Σχήμα 29: Η στεreoχημική δομή της α -κεδρόλης (μονοϋδροξυλιωμένο τερπένιο-sesquiterpene, με άκαμπτη τρικυκλική δομή).



Σχήμα 30: Η στεreoχημική δομή της 13-ερί-μανοόλης.



Τα υπόλοιπα κλάσματα περιέχουν πολυφαινολικές ουσίες, σάκχαρα, και προανθοκυανιδίνες σε μικρότερα ποσοστά.

Το κλάσμα 5 (63 mg) υποβλήθηκε σε χρωματογραφία στήλης (CC) με σκοπό την απομόνωση των βασικών συστατικών του. Η στατική φάση ήταν 40 γραμμάρια γέλης πυριτίου (silica gel 60, 230-400 mesh Merck). Πραγματοποιήθηκε διαδοχική έκλουση της στήλης με τους εξής διαλύτες-κινητές φάσεις: CH_2Cl_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 99,5:0,5 και $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 99:1. Παρελήφθησαν είκοσι τέσσερα κλάσματα, τα οποία υποβλήθηκαν σε χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (TLC). Βάσει των αποτελεσμάτων των TLC, τα 24 κλάσματα συνενώθηκαν σε 11. Η συνένωση πραγματοποιήθηκε μεταξύ κλασμάτων που έδωσαν το ίδιο χρωματογράφημα και πιθανά περιείχαν τις ίδιες ουσίες, έτσι ώστε να καταστεί δυνατή η λήψη των ουσιών αυτών σε μεγαλύτερη ποσότητα. Συγκεκριμένα, τα 11 κλάσματα προέκυψαν ως εξής: Κλάσμα (1), Κλάσμα (2), Κλάσμα (3), Κλάσμα (4), Κλάσμα (5), Κλάσμα (6+7+8), Κλάσμα (9+10+11+12), Κλάσμα (13+14), Κλάσμα (15+16+17+18), Κλάσμα (19), Κλάσμα (20+21+22+23+24).

Τα αρχικά κλάσματα 13 και 14 λήφθηκαν από τη CC με διαλύτη έκλουσης $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 99,5:0,5. Από το ενοποιημένο κλάσμα (13+14), παραλήφθηκε η α -κεδρόλη σε καθαρή κατάσταση (ο πλήρης καθαρισμός της κεδρόλης έγινε χρησιμοποιώντας επανειλημμένες CC και παρασκευαστικές TLC). Η καθαρότητα της κεδρόλης ελέγχθηκε με TLC και έγινε εκ νέου ταυτοποίησή της με GC-MS. Το φάσμα μάζας που λάβαμε από την καθαρή κεδρόλη συγκρίθηκε με το πρότυπο φάσμα μάζας της α -κεδρόλης (από τη βιβλιοθήκη Wiley 138.L/NBS GC-MS).

Η απομόνωση της α -κεδρόλης από το κλάσμα 5 του εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* πραγματοποιήθηκε με σκοπό τη χορήγηση της σε επίμυες WISTAR για τη διερεύνηση της δράσης της στη μείωση της ολικής χοληστερόλης.

2. Μελέτη 2η: Χορήγηση αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού σε νορμοχοληστερολαιμικούς επίμυες WISTAR

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ηλεκτρονικού προγράμματος στατιστικής ανάλυσης SPSS Ver.10.

2.1. Βιοχημικά δεδομένα

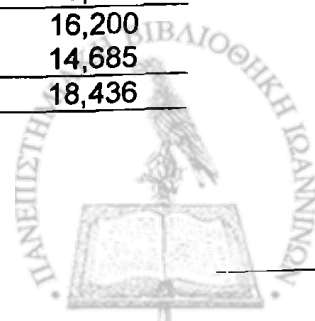
Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία των βιοχημικών μετρήσεων αναφέρονται στον πίνακα 7. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου εκφράζονται σε μέσους όρους. Οι μεταβλητές σημειώνονται ως



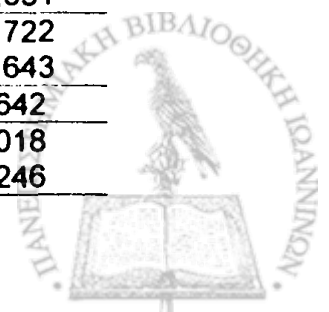
μεταβλητή 1, μεταβλητή 2, μεταβλητή 3, μεταβλητή 4, μεταβλητή 5, αναφερόμενοι στη μέτρηση των τιμών στην αρχή του πειράματος (μεταβλητή 1), στις 45 ημέρες (μεταβλητή 2), στις 110 ημέρες (μεταβλητή 3), στις 146 ημέρες (μεταβλητή 4) και στις 207 ημέρες (μεταβλητή 5).

Πίνακας 7: Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία των βιοχημικών παραμέτρων των νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων Wistar.

Μεταβλητή	N	M.O.	Τυπ. Σφ. Μέσου	Τυπική Απόκλιση
Χοληστερόλη 1	63	57,262	2,715	21,547
Πειραματική	33	55,179	3,793	21,791
Ελέγχου	30	59,553	3,908	21,407
Χοληστερόλη 2	63	49,617	2,378	18,877
Πειραματική	33	40,691	3,638	20,897
Ελέγχου	30	60,067	1,597	8,749
Χοληστερόλη 3	63	43,079	2,733	21,693
Πειραματική	33	32,818	2,887	16,584
Ελέγχου	30	54,367	3,877	21,237
Χοληστερόλη 4	63	44,760	2,623	20,823
Πειραματική	33	34,127	2,565	14,734
Ελέγχου	30	56,457	3,730	20,428
Χοληστερόλη 5	58	46,548	2,608	19,863
Πειραματική	30	37,367	2,432	13,322
Ελέγχου	28	56,386	4,001	21,172
Τριγλυκερίδια 1	63	118,745	4,472	35,495
Πειραματική	33	128,948	6,669	38,309
Ελέγχου	30	107,521	5,245	28,730
Τριγλυκερίδια 2	63	87,777	2,976	23,624
Πειραματική	33	89,482	4,642	26,667
Ελέγχου	30	85,900	3,659	20,038
Τριγλυκερίδια 3	63	98,605	4,018	31,892
Πειραματική	33	89,500	4,636	26,632
Ελέγχου	30	108,620	6,308	34,551
Τριγλυκερίδια 4	63	96,439	3,198	25,383
Πειραματική	33	98,672	4,083	23,455
Ελέγχου	30	93,983	5,028	27,541
Τριγλυκερίδια 5	58	96,814	3,448	26,256
Πειραματική	30	99,633	4,401	24,105
Ελέγχου	28	93,793	5,388	28,512
Γλυκόζη 1	59	110,620	2,334	17,930
Πειραματική	32	111,843	3,619	20,474
Ελέγχου	27	109,170	2,811	14,605
Γλυκόζη 2	63	107,351	2,301	18,266
Πειραματική	33	110,882	2,820	16,200
Ελέγχου	30	103,467	3,624	19,847
Γλυκόζη 3	63	110,303	1,938	15,385
Πειραματική	33	110,882	2,820	16,200
Ελέγχου	30	109,667	2,681	14,685
Γλυκόζη 4	61	113,279	2,361	18,436



Πειραματική	31	116,677	3,415	19,013
Ελέγχου	30	109,767	3,184	17,441
Γλυκόζη 5	58	112,662	2,288	17,424
Πειραματική	30	111,180	2,980	16,321
Ελέγχου	28	114,250	3,534	18,702
Κρεατινίνη 1	63	0,370	8,043 ^{E-02}	6,384 ^{E-02}
Πειραματική	33	0,370	1,108 ^{E-02}	6,366 ^{E-02}
Ελέγχου	30	0,370	1,189 ^{E-02}	6,513 ^{E-02}
Κρεατινίνη 2	63	0,408	1,266 ^{E-02}	0,100
Πειραματική	33	0,409	1,813 ^{E-02}	0,104
Ελέγχου	30	0,407	1,790 ^{E-02}	9,803 ^{E-02}
Κρεατινίνη 3	63	0,400	1,239 ^{E-02}	9,837 ^{E-02}
Πειραματική	33	0,403	1,598 ^{E-02}	9,180 ^{E-02}
Ελέγχου	30	0,397	1,947 ^{E-02}	0,107
Κρεατινίνη 4	61	0,413	1,594 ^{E-02}	0,124
Πειραματική	31	0,432	2,598 ^{E-02}	0,145
Ελέγχου	30	0,393	1,790 ^{E-02}	9,803 ^{E-02}
Κρεατινίνη 5	58	0,417	1,519 ^{E-02}	0,116
Πειραματική	30	0,410	1,685 ^{E-02}	9,229 ^{E-02}
Ελέγχου	28	0,425	2,604 ^{E-02}	0,138
LDH 1	56	880,482	31,430	235,198
Πειραματική	26	884,038	42,280	215,585
Ελέγχου	30	877,400	46,485	254,610
LDH 2	58	644,552	29,690	226,110
Πειραματική	29	606,000	29,077	156,584
Ελέγχου	29	683,103	51,354	276,550
LDH 3	60	652,633	24,903	192,895
Πειραματική	30	699,900	39,111	214,222
Ελέγχου	30	605,367	28,975	158,703
LDH 4	60	607,917	20,192	156,405
Πειραματική	31	611,323	27,574	153,527
Ελέγχου	29	604,276	30,095	162,066
LDH 5	55	673,218	26,430	196,010
Πειραματική	27	719,111	40,017	207,934
Ελέγχου	28	628,964	33,310	176,259
AST 1	63	74,571	1,848	14,665
Πειραματική	33	76,333	2,585	14,849
Ελέγχου	30	72,633	2,640	14,459
AST 2	59	81,593	1,926	14,795
Πειραματική	29	81,586	2,237	12,049
Ελέγχου	30	81,600	3,150	17,252
AST 3	60	81,483	1,910	14,797
Πειραματική	30	80,267	3,112	17,045
Ελέγχου	30	82,700	2,250	12,324
AST 4	61	82,230	1,520	11,872
Πειραματική	31	82,677	2,168	12,070
Ελέγχου	30	81,767	2,164	11,852
AST 5	55	80,455	2,097	15,551
Πειραματική	27	80,370	3,218	16,722
Ελέγχου	28	80,536	2,767	14,643
ALT 1	63	19,873	0,837	6,642
Πειραματική	33	19,242	1,222	7,018
Ελέγχου	30	20,567	1,140	6,246



ALT 2	59	21,525	0,867	6,658
Πειραματική	29	21,517	1,343	7,234
Ελέγχου	30	21,533	1,127	6,174
ALT 3	60	22,167	0,877	6,795
Πειραματική	30	22,200	1,130	6,189
Ελέγχου	30	22,133	1,362	7,459
ALT 4	61	22,820	0,890	6,949
Πειραματική	31	22,806	1,234	6,872
Ελέγχου	30	22,833	1,304	7,144
ALT 5	55	22,764	0,952	7,060
Πειραματική	27	22,148	1,216	6,317
Ελέγχου	28	23,357	1,470	7,780

Τα δεδομένα που προέκυψαν από τις διάφορες μετρήσεις, ελέγχθηκαν για την κανονικότητα της κατανομής τους με τη δοκιμασία One Sample Kolmogorov-Smirnov Test. Οι μεταβλητές εμφάνισαν στο σύνολό τους κανονική κατανομή, με την εξαίρεση πέντε μεταβλητών. Ως εκ τούτου, η στατιστική ανάλυση των βιοχημικών μεταβλητών, με την εξαίρεση της κρεατινίνης (CRE) 1,2,3,4,5, πραγματοποιήθηκε με τις μεθόδους Pearson r (μελέτη συσχετίσεων), Repeated Measures ANOVA και T-Test (μελέτη διαφορών). Η στατιστική ανάλυση της CRE πραγματοποιήθηκε με τις απαραμετρικές δοκιμασίες Spearman r_s (μελέτη συσχετίσεων), Kruskal-Wallis ANOVA και Mann-Whitney U Test (μελέτη διαφορών). Οι δοκιμασίες T-Test και Mann-Whitney U Test εφαρμόστηκαν για τη μελέτη των διαφορών μεταξύ των πμών της πειραματικής και των πμών της ομάδας ελέγχου σε κάθε συγκεκριμένο επίπεδο, ενώ οι δοκιμασίες Repeated Measures ANOVA και Kruskal-Wallis ANOVA εφαρμόστηκαν για τη μελέτη των διακυμάνσεων σε κάθε μεταβλητή μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Ο έλεγχος των συσχετίσεων ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ των μετρήσεων της χοληστερόλης (CHO) στα διάφορα επίπεδα, όπως επίσης και των αντιστοιχών μετρήσεων των τριγλυκεριδίων (TRI), της γλυκόζης (GLU) και της κρεατινίνης (CRE). Αντίθετα, οι υπόλοιπες μεταβλητές δεν παρουσίασαν παρόμοια τάση. Συγκεκριμένα, για τη χοληστερόλη:

-CHO1-CHO2	$r = 0,414^{**}$,	$p = 0,001$
-CHO2-CHO3	$r = 0,522^{**}$,	$p < 0,001$
-CHO2-CHO4	$r = 0,441^{**}$,	$p < 0,001$
-CHO5-CHO2	$r = 0,349^{**}$,	$p = 0,007$
-CHO3-CHO4	$r = 0,798^{**}$,	$p < 0,001$
-CHO3-CHO5	$r = 0,659^{**}$,	$p < 0,001$
-CHO4-CHO5	$r = 0,796^{**}$,	$p < 0,001$

Για τη γλυκόζη:

-GLU2-GLU3	$r = 0,486^{**}$,	$p < 0,001$
------------	--------------------	-------------



-GLU3-GLU4 $r = 0,475^{**}$, $p < 0,001$

-GLU3-GLU5 $r = 0,289^*$, $p = 0,028$

Για τα τριγλυκερίδια:

-TRI2-TRI3 $r = 0,478^{**}$, $p = 0,001$

-TRI4-TRI5 $r = 0,552^{**}$, $p < 0,001$

Για την κρεατινίνη:

-CRE2-CRE1 $r_s = -0,258^*$, $p = 0,042$

-CRE5-CRE1 $r_s = -0,446^{**}$, $p < 0,001$

-CRE3-CRE2 $r_s = -0,261^*$, $p = 0,039$

-CRE5-CRE2 $r_s = 0,290^*$, $p = 0,027$

-CRE5-CRE4 $r_s = 0,337^*$, $p = 0,011$

Τέλος, μεταξύ τρίτης και τέταρτης μέτρησης, παρουσιάζονται οι εξής συσχετίσεις:

-LDH3-LDH4 $r = 0,521^{**}$, $p < 0,001$

-AST3-AST4 $r = 0,302^*$, $p = 0,021$

-ALT3-ALT4 $r = 0,570^{**}$, $p < 0,001$

Ο έλεγχος των διαφορών στις μετρήσεις των βιοχημικών παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων σε κάθε επίπεδο μέτρησης ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικών διαφορών μεταξύ:

-TRI1 $t = -2,492^*$, $p = 0,015$, $M_{\Pi} > M_E$

-CHO2 $t = 4,877^{**}$, $p < 0,001$, $M_E > M_{\Pi}$

-CHO3 $t = 4,510^{**}$, $p < 0,001$, $M_E > M_{\Pi}$

-TRI3 $t = 2,473^*$, $p = 0,016$, $M_E > M_{\Pi}$

-LDH3 $t = -1,942$, $p = 0,057$, $M_{\Pi} > M_E$

-CHO4 $t = 5,009^{**}$, $p < 0,001$, $M_E > M_{\Pi}$

-CHO5 $t = 4,124^{**}$, $p < 0,001$, $M_E > M_{\Pi}$

Ο έλεγχος των διαφορών επί του συνόλου των μεταβλητών στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και για τις δύο ομάδες, ανέδειξε τα εξής αποτελέσματα:

Χοληστερόλη:

-Multivariate test

Main effect: Wilk's Lambda: 0,766, $F = 4,050^{**}$, $p = 0,006$

-Test of within subjects contrasts

Main effects: Μέτρηση 1-2, $F = 5,905^*$, $p = 0,018$, $M_1 > M_2$

Μέτρηση 2-3, $F = 7,244^{**}$, $p = 0,009$, $M_2 > M_3$

Μέτρηση 5-1, $F = 9,968^{**}$, $p = 0,003$, $M_1 > M_5$

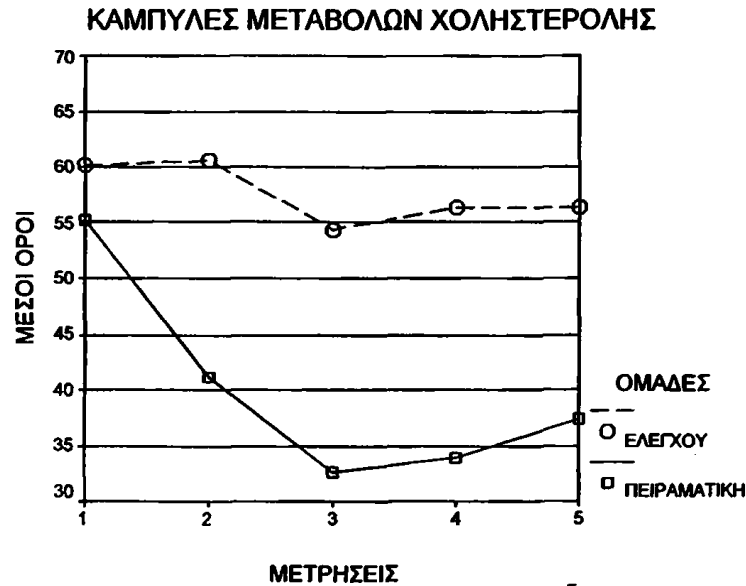


Interactions: Μέτρηση 1-2, $F = 6,707^*$, $p = 0,012$

Μέτρηση 5-1, $F = 4,273^*$, $p = 0,043$

-Test of between subjects effects $F = 25,752^{**}$, $p < 0,001$, $M_E > M_{\Pi}$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 31):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 55,179±21,791
 Μέτρηση 2^η: M.O.: 40,691±20,897
 Μέτρηση 3^η: M.O.: 32,818±16,584
 Μέτρηση 4^η: M.O.: 34,127±14,734
 Μέτρηση 5^η: M.O.: 37,367±13,322

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 59,553±21,407
 Μέτρηση 2^η: M.O.: 60,067±8,749
 Μέτρηση 3^η: M.O.: 54,367±21,237
 Μέτρηση 4^η: M.O.: 56,457±20,428
 Μέτρηση 5^η: M.O.: 56,386±21,172

Τριγλυκερίδια:

Λόγω των παραβιάσεων σφαιρικότητας των δεδομένων και της ισότητας των συνδιασπορών των δεδομένων, στην ανάλυση δεν εφαρμόστηκε Repeated Measures ANOVA.

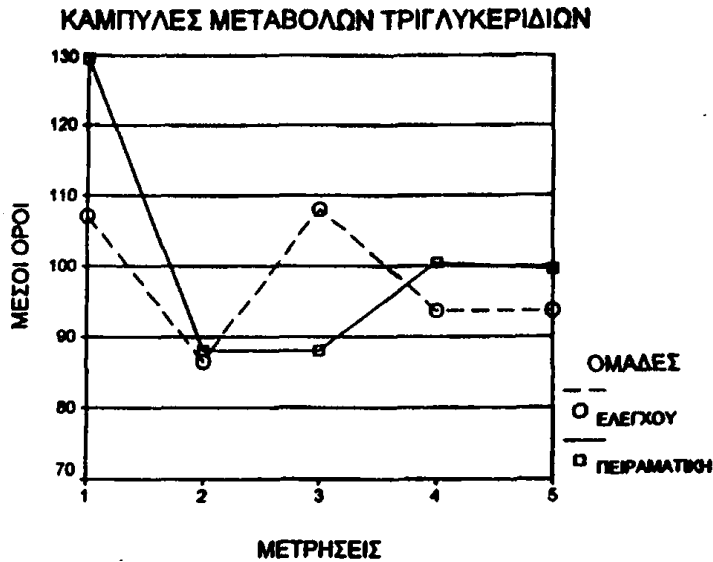
-Test of within subjects contrasts (η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή του Paired Samples T-Test, για δύο σχετιζόμενα δείγματα)

Main effects: Μέτρηση 1-2, $t = 5,840^{**}$, $p < 0,001$, $M_1 > M_2$

Μέτρηση 5-1, $t = 4,609^{**}$, $p < 0,001$, $M_1 > M_5$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 32):



**Πειραματική Ομάδα:**

Μέτρηση 1^η: M.O.: 128,948±38,309
 Μέτρηση 2^η: M.O.: 89,482±26,667
 Μέτρηση 3^η: M.O.: 89,500±26,632
 Μέτρηση 4^η: M.O.: 98,672±23,455
 Μέτρηση 5^η: M.O.: 99,633±24,105

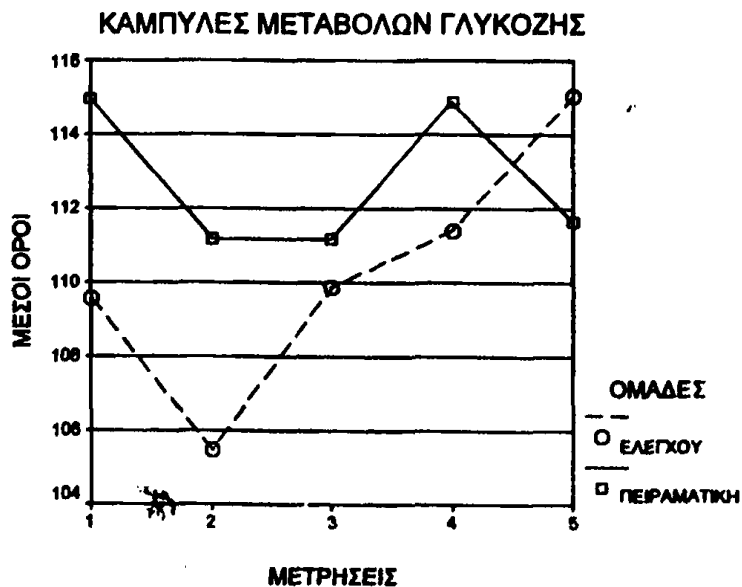
Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 107,521±28,730
 Μέτρηση 2^η: M.O.: 85,900±20,038
 Μέτρηση 3^η: M.O.: 108,620±34,551
 Μέτρηση 4^η: M.O.: 93,983±27,541
 Μέτρηση 5^η: M.O.: 93,793±28,512

Γλυκόζη:

Δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και για τις δύο ομάδες, όπως επίσης και διαφορές μεταξύ των ομάδων επί του συνόλου των μετρήσεων.

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 33):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1 ^η :	M.O.: 111,843±20,474
Μέτρηση 2 ^η :	M.O.: 110,882±16,200
Μέτρηση 3 ^η :	M.O.: 110,882±16,200
Μέτρηση 4 ^η :	M.O.: 116,677±19,013
Μέτρηση 5 ^η :	M.O.: 111,180±16,321

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1 ^η :	M.O.: 109,170±14,605
Μέτρηση 2 ^η :	M.O.: 103,467±19,847
Μέτρηση 3 ^η :	M.O.: 109,667±14,685
Μέτρηση 4 ^η :	M.O.: 109,767±17,441
Μέτρηση 5 ^η :	M.O.: 114,250±18,702

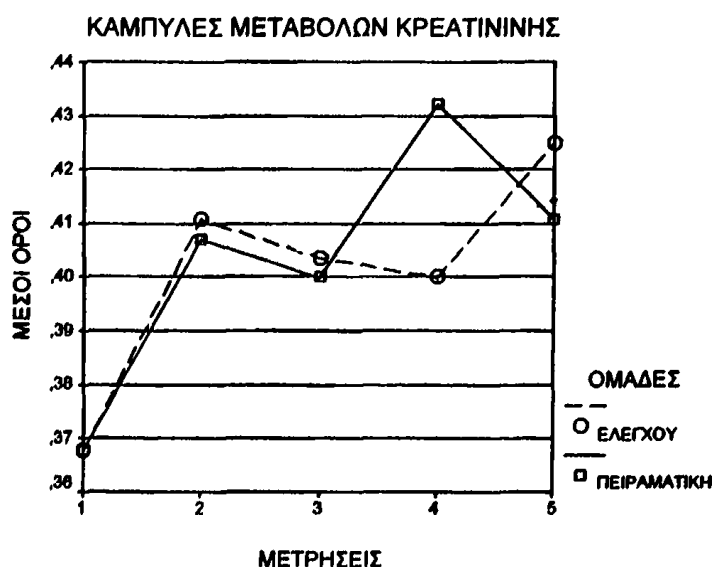
Κρεατινίνη:

-Test of within subjects contrasts (η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τον έλεγχο Wilcoxon Signed Ranks για δύο σχετιζόμενα δείγματα)

Main effects: Μέτρηση 1-2, $Z = -2,405^*$, $\rho = 0,016$, $M_2 > M_1$

Μέτρηση 5-1, $F = -2,340^*$, $\rho = 0,019$, $M_5 > M_1$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 34):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1 ^η :	M.O.: 0,370±0,3664 ^{E-02}
Μέτρηση 2 ^η :	M.O.: 0,409±0,104
Μέτρηση 3 ^η :	M.O.: 0,403±0,180 ^{E-02}
Μέτρηση 4 ^η :	M.O.: 0,432±0,145
Μέτρηση 5 ^η :	M.O.: 0,410±0,229 ^{E-02}

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1 ^η :	M.O.: 0,370±0,513 ^{E-02}
Μέτρηση 2 ^η :	M.O.: 0,407±0,803 ^{E-02}
Μέτρηση 3 ^η :	M.O.: 0,397±0,107
Μέτρηση 4 ^η :	M.O.: 0,393±0,803 ^{E-02}
Μέτρηση 5 ^η :	M.O.: 0,425±0,138

LDH:

Λόγω των παραβιάσεων σφαιρικότητας των δεδομένων και της ισότητας των συνδιασπορών των δεδομένων, στην ανάλυση δεν εφαρμόστηκε Repeated Measures ANOVA.

-Test of within subjects contrasts (η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή του Paired Samples T-Test, για δύο σχετιζόμενα δείγματα)

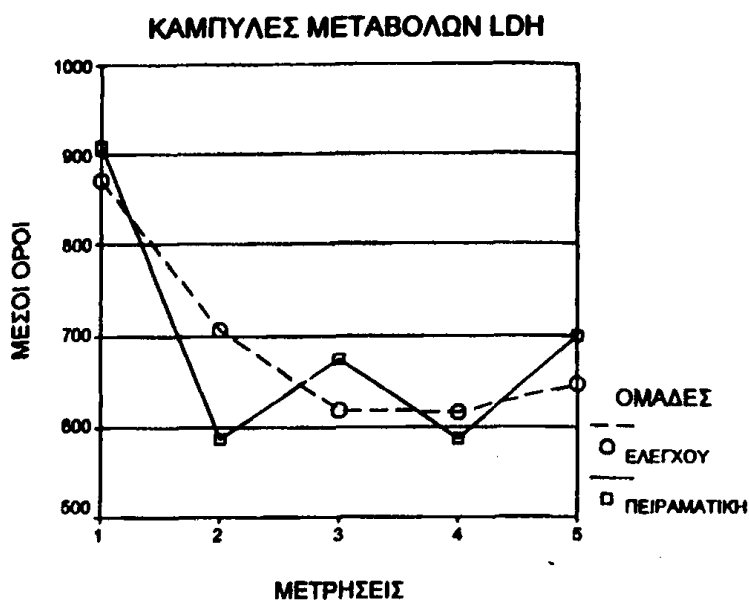
Main effects: Μέτρηση 1-2, $t = 5,525^{**}$, $\rho < 0,001$, $M_1 > M_2$



Μέτρηση 4-5, $t = -2,663^{**}$, $p = 0,010$, $M_5 > M_4$

Μέτρηση 5-1, $t = 4,860^{**}$, $p < 0,001$, $M_1 > M_5$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 35):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 884,038±215,585

Μέτρηση 2^η: M.O.: 606,000±156,584

Μέτρηση 3^η: M.O.: 699,900±214,222

Μέτρηση 4^η: M.O.: 611,323±153,527

Μέτρηση 5^η: M.O.: 719,111±207,934

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 877,400±254,610

Μέτρηση 2^η: M.O.: 683,103±276,550

Μέτρηση 3^η: M.O.: 605,367±158,703

Μέτρηση 4^η: M.O.: 604,276±162,066

Μέτρηση 5^η: M.O.: 628,964±176,259

AST:

Δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και για τις δύο ομάδες, όπως επίσης και διαφορές μεταξύ των ομάδων επί του συνόλου των μετρήσεων.

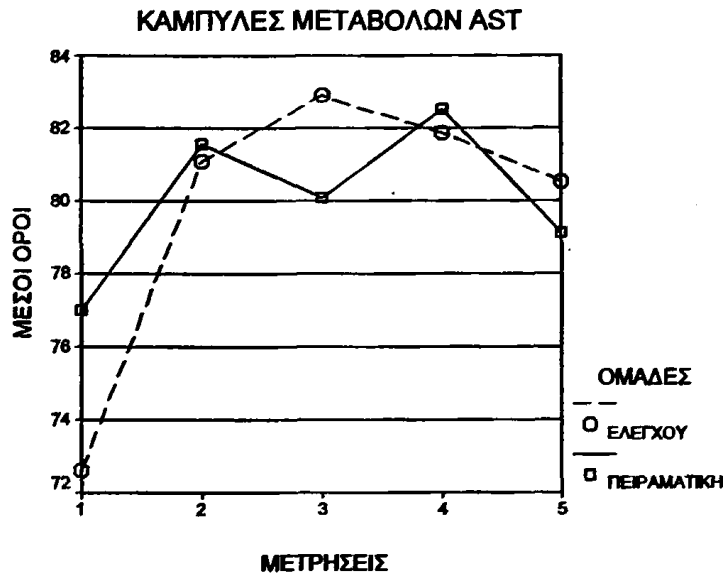
-Test of within subjects contrasts (Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή του Paired Samples T-Test, για δύο σχετιζόμενα δείγματα)

Main effects: Μέτρηση 1-2, $t = -2,946^{**}$, $p = 0,005$, $M_2 > M_1$

Μέτρηση 5-1, $F = -2,131^*$, $p = 0,038$, $M_5 > M_1$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 36):



**Πειραματική Ομάδα:**

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 76,333±14,849
 Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 81,586±12,049
 Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 80,267±17,045
 Μέτρηση 4^η: Μ.Ο.: 82,877±12,070
 Μέτρηση 5^η: Μ.Ο.: 80,370±16,722

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 72,633±14,459
 Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 81,600±17,252
 Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 82,700±12,324
 Μέτρηση 4^η: Μ.Ο.: 81,767±11,852
 Μέτρηση 5^η: Μ.Ο.: 80,536±14,643

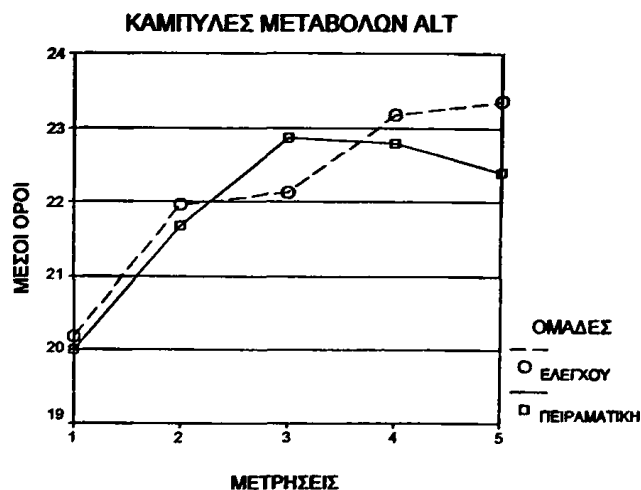
ALT:

Δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και για τις δύο ομάδες, όπως επίσης και διαφορές μεταξύ των ομάδων επί του συνόλου των μετρήσεων.

-Test of within subjects contrasts (η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή του Paired Samples T-Test, για δύο σχετιζόμενα δείγματα)

Main effects: Μέτρηση 5-1, $t = -2,408^*$, $p = 0,019$, $M_5 > M_1$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 37):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1 ^η :	M.O.: 19,242±7,018
Μέτρηση 2 ^η :	M.O.: 21,517±7,234
Μέτρηση 3 ^η :	M.O.: 22,200±6,189
Μέτρηση 4 ^η :	M.O.: 22,806±6,872
Μέτρηση 5 ^η :	M.O.: 22,148±6,317

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1 ^η :	M.O.: 20,567±6,246
Μέτρηση 2 ^η :	M.O.: 21,533±6,174
Μέτρηση 3 ^η :	M.O.: 22,133±7,459
Μέτρηση 4 ^η :	M.O.: 22,833±7,144
Μέτρηση 5 ^η :	M.O.: 23,357±7,780

2.2. Αιματολογικά δεδομένα

Τα περιγραφικά στοιχεία των αιματολογικών μετρήσεων αναφέρονται στον πίνακα 8. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου εκφράζονται σε μέσους όρους. Οι μεταβλητές σημειώνονται ως μεταβλητή 1, μεταβλητή 2, μεταβλητή 3, αναφερόμενοι στη μέτρηση των τιμών στην αρχή του πειράματος (μεταβλητή 1), στις 110 ημέρες (μεταβλητή 2) και στις 146 ημέρες (μεταβλητή 3).

Πίνακας 8: Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία των αιματολογικών παραμέτρων των νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων Wistar.

Μεταβλητή	N	M.O.	Τυπ. Σφ. Μέσου	Τυπική Απόκλιση
RBC 1	55	7,1840	7,512 ^E -02	0,5571
Πειραματική	31	7,2861	0,1110	0,6179
Ελέγχου	24	7,0521	9,093 ^E -02	0,4455
RBC 2	63	7,1671	7,315 ^E -02	0,5663
Πειραματική	33	7,3121	8,069 ^E -02	0,4635
Ελέγχου	30	7,0077	0,1152	0,6312
RBC 3	63	7,2479	6,332 ^E -02	0,5026
Πειραματική	33	7,3094	8,425 ^E -02	0,4840
Ελέγχου	30	7,1803	9,532 ^E -02	0,5221
HGB 1	55	14,3455	0,1850	1,3716
Πειραματική	31	14,2839	0,2971	1,6543
Ελέγχου	24	14,4250	0,1866	0,9143
HGB 2	63	14,3159	0,1620	1,2858
Πειραματική	33	14,5879	0,1888	1,0848
Ελέγχου	30	14,0167	0,2620	1,4350
HGB 3	63	14,7810	0,1773	1,4076
Πειραματική	33	14,9333	0,2506	1,4398
Ελέγχου	30	14,6133	0,2512	1,3758
HCT 1	55	44,4200	0,7091	5,2585
Πειραματική	31	43,9935	1,0948	6,0957
Ελέγχου	24	44,9708	0,8138	3,9866
HCT 2	63	44,3746	0,6817	5,4107
Πειραματική	33	45,9091	0,8812	5,0624
Ελέγχου	30	42,6867	0,9778	5,3557
HCT 3	63	46,0413	0,6935	5,5046
Πειραματική	33	46,6273	0,8518	4,8934
Ελέγχου	30	45,3967	1,1186	6,1267
WBC 1	55	3,5164	0,1920	1,4236



Πειραματική	31	3,7258	0,2744	1,5275
Ελέγχου	24	3,2458	0,2565	1,2566
WBC 2	63	4,0508	0,1515	1,2025
Πειραματική	33	4,5273	0,2004	1,1512
Ελέγχου	30	3,5267	0,1903	1,0425
WBC 3	63	3,9351	0,1129	0,8963
Πειραματική	33	4,3727	0,1489	0,8552
Ελέγχου	30	3,4537	0,1228	0,6729
PLT 1	54	769,6667	13,2608	97,4463
Πειραματική	30	814,7333	18,2041	99,7078
Ελέγχου	24	713,3333	11,8776	58,1883
PLT 2	63	826,7619	8,8192	70,0004
Πειραματική	33	849,0909	5,5102	31,6538
Ελέγχου	3	802,2000	16,5115	90,4374
PLT 3	61	787,0164	7,0548	55,0995
Πειραματική	31	812,1613	8,8086	49,4043
Ελέγχου	30	761,0333	8,9791	49,1805

Τα δεδομένα που προέκυψαν από τις διάφορες μετρήσεις, ελέγχθηκαν για την κανονικότητα της κατανομής τους με τη δοκιμασία One Sample Kolmogorov-Smirnov Test. Οι μεταβλητές εμφάνισαν στο σύνολό τους κανονική κατανομή, με την εξαίρεση τεσσάρων μεταβλητών. Ως εκ τούτου, η στατιστική ανάλυση των βιοχημικών μεταβλητών, με την εξαίρεση της HCT_{1,2,3} και PLT₂, πραγματοποιήθηκε με τις μεθόδους Pearson r (μελέτη συσχετίσεων), Repeated Measures ANOVA και T-Test (μελέτη διαφορών). Η στατιστική ανάλυση της κρεατινίνης πραγματοποιήθηκε με τις απαραμετρικές δοκιμασίες Spearman r_s (μελέτη συσχετίσεων), Kruskal-Wallis ANOVA και Mann-Whitney U Test (μελέτη διαφορών). Οι δοκιμασίες T-Test και Mann-Whitney U Test εφαρμόστηκαν για τη μελέτη των διαφορών μεταξύ των τιμών της πειραματικής και των τιμών της ομάδας ελέγχου σε κάθε συγκεκριμένο επίπεδο, ενώ οι δοκιμασίες Repeated Measures ANOVA και Kruskal-Wallis ANOVA εφαρμόστηκαν για τη μελέτη των διακυμάνσεων σε κάθε μεταβλητή μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Ο έλεγχος των συσχετίσεων ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ των RBC, HGB και HCT σε κάθε επίπεδο μέτρησης ($r = 0,93$ ως $r = 0,27$, και $r_s = 0,27$ ως $r_s = 0,94$, $p < 0,01$ & $p < 0,05$, ανά περίπτωση). Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναμενόμενο και αποτελεί ένδειξη ότι τα αιματολογικά δεδομένα συνιστούν ένα φυσιολογικό προφίλ. Ειδικότερα, στη δεύτερη και τρίτη μέτρηση, παρατηρείται στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του συνόλου -σχεδόν- των αιματολογικών μεταβλητών. Συγκεκριμένα, για τη δεύτερη μέτρηση:

-RBC2-HGB2	$r = 0,929^{**}$	$p < 0,01$
-RBC2-WBC2	$r = 0,382^{**}$	$p = 0,002$
-HGB2-WBC2	$r = 0,008^{**}$	$p = 0,007$



-WBC2-HCT2	$r_s = 0,364^{**}$	$p = 0,003$
-HCT2-RBC2	$r_s = 0,894^{**}$	$p < 0,001$
-HCT2-HGB2	$r_s = 0,906^{**}$	$p < 0,001$
-PLT2-RBC2	$r_s = 0,250^*$	$p = 0,048$
-PLT2-WBC2	$r_s = 0,323^{**}$	$p = 0,010$

Για την τρίτη μέτρηση:

-RBC3-HGB3	$r = 0,832^{**}$	$p < 0,001$
-RBC3-PLT3	$r = 0,585^{**}$	$p < 0,001$
-HGB3-PLT3	$r = 0,573^{**}$	$p < 0,001$
-WBC3-PLT3	$r = 0,288^*$	$p = 0,024$
-RBC3-HCT3	$r_s = 0,926^{**}$	$p < 0,001$
-HGB3-HCT3	$r_s = 0,846^{**}$	$p < 0,001$
-PLT3-HCT3	$r_s = 0,451^{**}$	$p < 0,001$

Ο έλεγχος των διαφορών στις μετρήσεις των αιματολογικών παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων σε κάθε επίπεδο μέτρησης ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικής σημαντικών διαφορών μεταξύ:

- PLT 1, $t = -4,412^{**}$, $p < 0,001$, $M_{\Pi} > M_E$
- RBC 2, $t = -2,164^*$, $p = 0,035$, $M_{\Pi} > M_E$
- WBC 2, $t = -3,603^{**}$, $p = 0,001$, $M_{\Pi} > M_E$
- HCT2, $Z = -2,210^*$, $p = 0,027$, $M_{\Pi} > M_E$
- PLT2, $Z = -2,065^*$, $p = 0,039$, $M_{\Pi} > M_E$
- WBC 3, $t = -4,708^{**}$, $p < 0,001$, $M_{\Pi} > M_E$
- PLT 3, $t = -4,065^{**}$, $p < 0,001$, $M_{\Pi} > M_E$

Ο έλεγχος των διαφορών επί του συνόλου των μεταβλητών στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και για τις δύο ομάδες, ανέδειξε τα εξής αποτελέσματα:

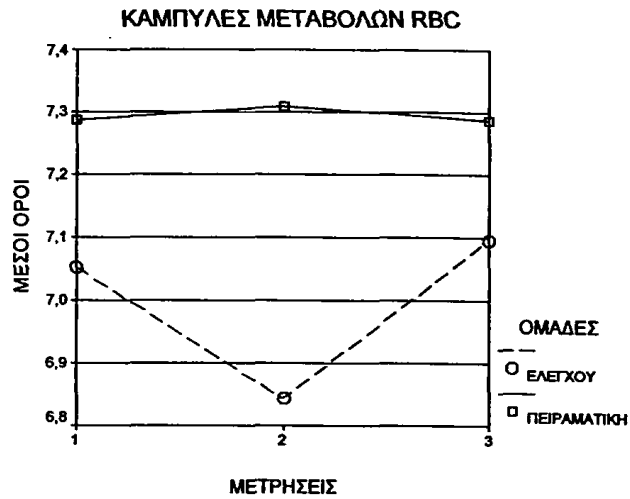
RBC:

-Test of between subjects effects

$F = 9,568^{**}$, $p = 0,003$ $M_{\Pi} > M_E$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 38):

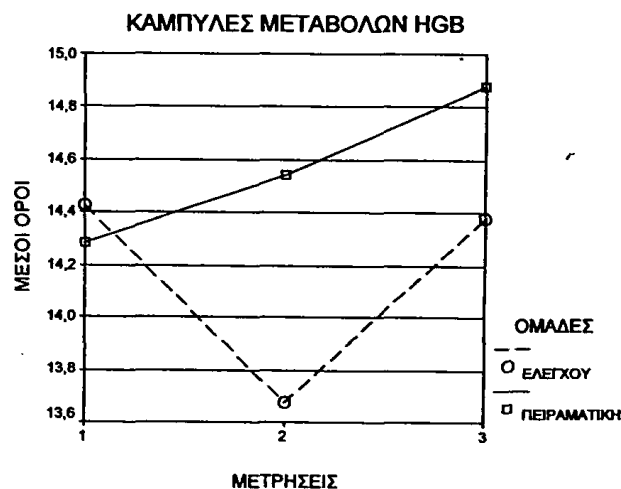
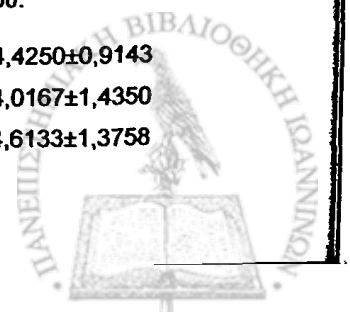


**Πειραματική Ομάδα:**Μέτρηση 1^η: M.O.: 7,2861±0,6179Μέτρηση 2^η: M.O.: 7,3121±0,4635Μέτρηση 3^η: M.O.: 7,3094±0,4840**Ομάδα Ελέγχου:**Μέτρηση 1^η: M.O.: 7,0521±0,4455Μέτρηση 2^η: M.O.: 7,0077±0,6312Μέτρηση 3^η: M.O.: 7,1803±0,5221**HGB:****-Multivariate test**

Main effect: Wilk's Lambda: 0,891, F = 3,169*, p = 0,050

-Test of within subjects contrastsMain contrasts: Μέτρηση 2-3, F = 6,196*, p = 0,016, M₃ > M₂

Interactions: Μέτρηση 1-2, F = 5,984*, p = 0,018

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 39):**Πειραματική Ομάδα:**Μέτρηση 1^η: M.O.: 14,2839±1,6543Μέτρηση 2^η: M.O.: 14,5879±1,0848Μέτρηση 3^η: M.O.: 14,9333±1,4398**Ομάδα Ελέγχου:**Μέτρηση 1^η: M.O.: 14,4250±0,9143Μέτρηση 2^η: M.O.: 14,0167±1,4350Μέτρηση 3^η: M.O.: 14,6133±1,3758

HCT:

-Multivariate test (η στατιστικά ανάλυση πραγματοποιήθηκε με Repeated Measures ANOVA, επειδή τηρούντο οι προϋποθέσεις για τη σφαιρικότητα των δεδομένων και την ισότητα των συνδιασπορών των μεταβλητών, παρά τη μη κανονική κατανομή τους)

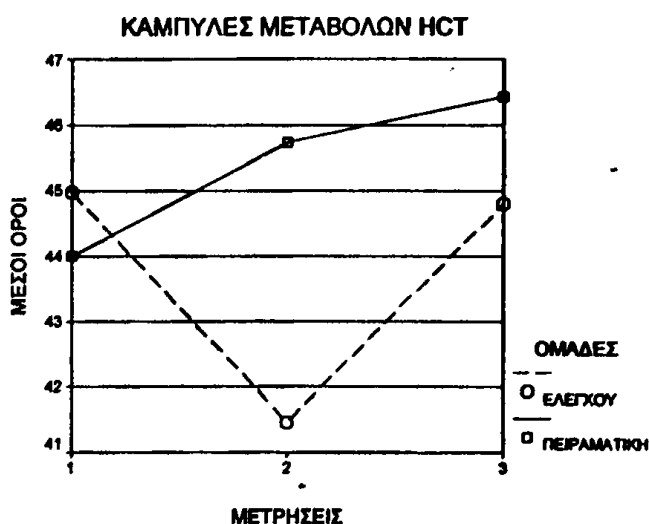
Interaction: Wilk's Lambda: 0,848, $F = 4,664^*$, $p = 0,014$

-Test of within subjects contrasts

Main effects: Μέτρηση 2-3, $F = 4,913^*$, $p = 0,031$, $M_3 > M_2$

Interactions: Μέτρηση 1-2, $F = 9,286^{**}$, $p = 0,004$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 40):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 43.9935±6.0957

Μέτρηση 2^η: M.O.: 45.9091±5.0624

Μέτρηση 3^η: M.O.: 46.6273±4.8934

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 44.9708 ±3.9866

Μέτρηση 2^η: M.O.: 42.6867±5.3557

Μέτρηση 3^η: M.O.: 45.3967±6.1267

WBC:

-Test of within subjects contrasts

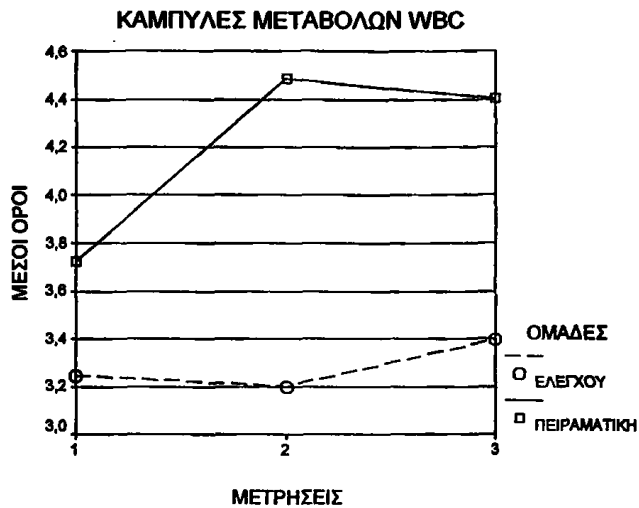
Main effects: Μέτρηση 1-3, $F = 3,850$, $p = 0,055$, $M_3 > M_1$

-Test of between subjects effects

$F = 38,403^{**}$, $p < 0,001$, $M_{\Pi} > M_{\epsilon}$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 41):





Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 3.7258 ± 1.5275

Μέτρηση 2^η: M.O.: 4.5273 ± 1.1512

Μέτρηση 3^η: M.O.: 4.3727 ± 0.8552

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 3.2458 ± 1.2566

Μέτρηση 2^η: M.O.: 3.5267 ± 1.0425

Μέτρηση 3^η: M.O.: 3.4537 ± 0.6729

PLT:

-Multivariate test

Main effect: Wilk's Lambda: 0,727, F = 9,186**, p < 0,001

-Test of within subjects contrasts

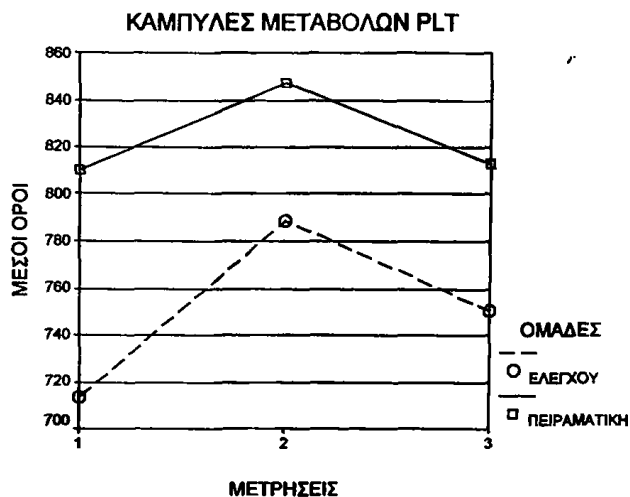
Main effects: Μέτρηση 1-2, F = 15,836**, p < 0,001, M₂ > M₁

Μέτρηση 2-3, F = 8,508**, p = 0,005, M₂ > M₃

-Test of between subjects effects

F = 50,962**, p < 0,001, M_Π > M_Ε

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 42):



Πειραματική Ομάδα:		Ομάδα Ελέγχου.	
Μέτρηση 1 ^η :	M.O.: 814.7333±99.7078	Μέτρηση 1 ^η :	M.O.: 713.3333±58.1883
Μέτρηση 2 ^η :	M.O.: 849.0909±31.6538	Μέτρηση 2 ^η :	M.O.: 802.2000±90.4374
Μέτρηση 3 ^η :	M.O.: 812.1613±49.4043	Μέτρηση 3 ^η :	M.O.: 761.0333±49.1805

2.3. Παθολογοανατομική /ιστολογική εξέταση

Η παθολογοανατομική μελέτη των πειραματόζων της ομάδας ελέγχου έδειξε μακροσκοπικά εμφανείς νεοπλασίες στο 7% των ζώων, δηλαδή αυτόματη ανάπτυξη κακοήθων όγκων, που χαρακτηρίστηκαν ως ινοσαρκώματα και λειομυοσαρκώματα καλώς διαφοροποιημένα. Στην ομάδα του πειράματος οι νεκροψίες έδειξαν την ύπαρξη νεοπλασμάτων με μακροσκοπικές διαστάσεις στο 20% του συνολικού αριθμού των πειραματόζων, δηλαδή ανάπτυξη όγκων στην περιοχή του στοματικού βλεννογόνου και του βλεννογόνου των χειλέων [στα χείλη, στο ρύγχος και γενικά στους μαλακούς ιστούς του στόματος και περιστοματικά (προσωπικό κρανίο)], που ιστολογικά χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλής κακοήθειας καλώς διαφοροποιημένα αδενώματα με στοιχεία αδενοκαρκινώματος. Η εικόνα αυτή διαφέρει σημαντικά από την αντίστοιχη εικόνα των πειραματόζων ελέγχου, όπου οι περισσότεροι όγκοι είναι κυρίως σαρκώματα του μυοσκελετικού συστήματος (άκρα).

Τα ιστολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η παρατηρηθείσα αύξηση της καρκινογένεσης στην ομάδα του πειράματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου σχετίζεται κυρίως με την χρόνια λήψη της αλκοόλης παρά με τις περιεχόμενες στο εκχύλισμα ουσίες. Χαρακτηριστικό ακόμη είναι το γεγονός ότι στην ομάδα αλκοολικού εκχυλίσματος δεν ανεπτύχθησαν σαρκώματα, όπως αυτά της ομάδας ελέγχου, και παράλληλα δεν διαπιστώθηκαν μεταστάσεις.

Η ημερήσια κατανάλωση ανά πειραματόζωο αντιστοιχούσε σε 28 ml ανά ημέρα, ποσότητα που αντιστοιχεί σε 9 - 10 σταγόνες εκχυλίσματος, ποσότητα αρκετά μεγάλη και ικανή να προξενήσει παθολογικά προβλήματα υπό καθεστώς χρονίας λήψης. Μετατρέποντάς το σε αλκοολούχο ποτό 40 βαθμών, ο άνθρωπος 70 κιλών θα έπινε περίπου δύο ποτήρια του νερού αλκοολούχο ποτό 40 αλκοολικών βαθμών κάθε ημέρα. Τηρούμενων των αναλογιών με το μέσο ανθρώπινο σωματικό βάρος, η ποσότητα αυτή του εκχυλίσματος που λάμβαναν τα πειραματόζωα είναι 70-200 φορές μεγαλύτερη από την αντιστοιχούσα σε μέσο ενήλικα άνθρωπο, σύμφωνα με τη δοσολογία χορήγησης του εκχυλίσματος ως θεραπευτικό μέσο στη γειτονική Αλβανία. Τα τοξικολογικά δεδομένα που προέρχονται από το πείραμα αυτό αναφέρονται σε ποσότητες εκχυλίσματος πολύ μεγαλύτερες από τις χρησιμοποιηθείσες στους ανθρώπους. Συνεπώς οι ενδεχόμενες τοξικές δράσεις των ουσιών του εκχυλίσματος προφανώς αλληλεπικαλύπτονται με τις τοξικές δράσεις της χρονίας χορήγησης αιθυλικής αλκοόλης.



Όσον αφορά στα υπόλοιπα όργανα, διαπιστώθηκε σε ποσοστό 12% στην ομάδα αλκοολικού εκχυλίσματος λιπώδης διήθηση του ήπατος και αραιές εστίες ηπατικής ίνωσης, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου στην οποία η λιπώδης ηπατική διήθηση διαπιστώθηκε στο 6% των πειραματόζων, χωρίς όμως εστίες ηπατικής ίνωσης.

Οι νεφροί, ο σπλήν, το έντερο και ο στόμαχος δεν ενεφάνιζαν παθολογικές ιστολογικές αλλοιώσεις στα ζώα όλων των ομάδων, ενώ διαπιστώθηκαν πνευμονικές μεταστάσεις στο 4% των ζώων με όγκους της ομάδας ελέγχου.

Κατά τη διάρκεια του πειράματος σημειώθηκαν τρεις θάνατοι. Οι δύο από αυτούς (ομάδα πειράματος) συνέβησαν κατά την διάρκεια της φθινοπωρινής περιόδου, κατά την οποία ενσκήπτουν ιογενείς πνευμονικές λοιμώξεις που πλήττουν τους επίμους *Wistar* και κατά την οποία παρατηρείται παγίως μια αύξηση της θνησιμότητας των εν λόγω πειραματόζων, δεδομένων των συνθηκών του εκτροφείου. Οι διενεργηθείσες νεκροτομές έδειξαν εικόνες πνευμονικών λοιμώξεων, οι οποίες θα μπορούσαν να αποδοθούν σε ιογενείς πνευμονίες. Τα υπόλοιπα σπλάγχνα δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές βαρών και σημαντικές μακροσκοπικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις. Επίσης, σημειώθηκε ένας θάνατος στην ομάδα του πειράματος λόγω ατυχούς χειρισμού κατά τη διάρκεια της αιμοληψίας (χορήγηση υπερβολικής δόσης αναισθητικού). Όλα τα σπλάγχνα διατηρήθηκαν σε φορμόλη (φορμαλδεΐδη) 10%, για περαιτέρω ιστολογικό έλεγχο.

2.4. Εκτίμηση των αποτελεσμάτων

2.4.1. Βιοχημικά δεδομένα

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της δράσης του αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* σε νορμοχοληστερολαιμικούς επίμους *Wistar*. Η μελέτη διήρκεσε 6½ μήνες. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν τη χρησιμότητα του εκχυλίσματος στη μείωση της ολικής χοληστερόλης, ενώ η επίδραση στη μείωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων ήταν λιγότερο ουσιαστική. Οι υπόλοιπες βιοχημικές παράμετροι δεν παρουσίασαν συνολικά σημαντικές μεταβολές.

Η χορήγηση του εκχυλίσματος είχε στατιστικά σημαντική συνολική επίδραση στη διαμόρφωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης των πειραματόζων ($p < 0,01$), η οποία προέρχεται τόσο από τη στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση των συνολικών τιμών των δύο ομάδων μεταξύ τους ($p < 0,001$), όσο και από τη στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων σε κάθε επίπεδο μέτρησης ($p < 0,05 - p < 0,01$).



Η ολική χοληστερόλη της πειραματικής ομάδας παρουσίασε πτωτικές τάσεις, οι οποίες ήταν εμφανείς από την πρώτη επαναληπτική μέτρηση (μέτρηση 2 κατά σειρά). Σε όλες τις μετρήσεις, οι τιμές της πειραματικής ομάδας ήταν μικρότερες από τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου. Στην ομάδα του πειράματος παρατηρήθηκε αρχικά μια πτώση της χοληστερίνης κατά 26,26%, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η πτώση αυτή, με κάποιες διακυμάνσεις στις ενδιάμεσες μετρήσεις, προσεγγίζει το 26,96%, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Σε επίπεδο τιμών, με την χορήγηση του συγκεκριμένου φυράματος που ελάμβαναν σταθερά όλα τα πειραματόζωα, η ομάδα ελέγχου παρουσίασε μέσο όρο συγκέντρωσης χοληστερόλης ίσο προς 59,55 mg/dl, ενώ η αντίστοιχη τιμή της αιματικής χοληστερόλης στα ζώα της ομάδας του πειράματος ήταν ίση προς 55,18 mg/dl προ της χορήγησης του εκχυλίσματος, διαφορά η οποία δεν είναι στατιστικώς σημαντική. Μετά τη χορήγηση του εκχυλίσματος, στην ομάδα του πειράματος παρατηρείται μια γενική πτώση της χοληστερίνης μέσα σε διάστημα ενός μηνός. Έτσι, με τη μηνιαία λήψη αίματος παρατηρείται ότι ο μέσος όρος χοληστερόλης κυμαίνεται μεταξύ 32 - 40 mg/dl περίπου, παρουσιάζοντας δηλαδή μια ελάττωση 14-17 mg/dl. Αντιθέτως, τα πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου παρουσιάζουν συγκέντρωση χοληστερόλης στο αίμα μεταξύ 54-60 mg/dl περίπου (κατά μέσο όρο).

Όσον αφορά στη διαμόρφωση των τιμών της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση των τιμών των τριγλυκεριδίων μεταξύ της αρχικής και της τελευταίας μέτρησης (μέτρηση 1, μέτρηση 5) και για τις δύο ομάδες, η οποία όμως δεν οφείλεται στη χορήγηση του εκχυλίσματος. Επίσης, όσον αφορά στη μέτρηση 1, υπήρξε αδυναμία εξίσωσης των δύο ομάδων ως προς τις τιμές των τριγλυκεριδίων, η οποία παρόλα αυτά καλύφθηκε στη μέτρηση 2 (1^η επαναληπτική μέτρηση), δηλαδή μετά τη χορήγηση του εκχυλίσματος, κατά την οποία μέτρηση μειώθηκε το επίπεδο των τριγλυκεριδίων της πειραματικής ομάδας, φθάνοντας στο επίπεδο τιμών της ομάδας ελέγχου. Οι τιμές της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων των δύο ομάδων ακολούθησαν παρόμοια διακύμανση στις μετρήσεις 2,4,5.

Το ενδιαφέρον εύρημα είναι η στατιστικώς σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων της πειραματικής ομάδας, η οποία είχε στην αρχή του πειράματος υψηλότερη τιμή από την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου, με τη χορήγηση του εκχυλίσματος (μέτρηση 2, $p < 0,001$). Το αποτέλεσμα αυτό, σε συνδυασμό της απουσίας δράσης του εκχυλίσματος κατά τις υπόλοιπες μετρήσεις, οδηγεί στο πιθανό συμπέρασμα ότι το αλκοολικό εκχύλισμα καρπών κυπαρισσιού δρά αποτελεσματικότερα σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων, σε σχέση με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις.



Όσον αφορά στο επίπεδο της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, τα πειραματόζωα είναι ως επί το πλείστον ευγλυκαιμικά, ενώ πολύ μικρό ποσοστό τους κατανεμημένο ισόποσα και στις δύο ομάδες παρουσίασε περιορισμένη και παροδική αύξηση της γλυκαιμίας που δεν μπορεί να αξιολογηθεί ως διαβήτης.

Σε σχέση με τις υπόλοιπες μετρηθείσες βιοχημικές παραμέτρους, δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική συνολική επίδραση της χορήγησης του εκχυλίσματος σε καμία από αυτές. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ της πειραματικής και της ομάδας ελέγχου σε κάθε επίπεδο μετρήσεων. Γενικά, οι τιμές της συγκέντρωσης της κρεατινίνης παρουσίασαν αυξητικές τάσεις συναρτήσει του χρόνου, ενώ οι τελικές τιμές της κρεατινίνης εμφανίσθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με αυτές της αρχικής μέτρησης ($p < 0,05$). Οι τιμές της LDH μειώθηκαν στατιστικώς σημαντικά κατά τη μέτρηση 2 ($p < 0,001$) και στη συνέχεια διατηρήθηκαν σχετικά σταθερές. Οι τελικές τιμές της LDH παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τις αρχικές τιμές ($p < 0,001$). Αντίθετα, οι τιμές των AST και ALT παρουσίασαν αύξηση στη μέτρηση 2, ($p < 0,01$ για την AST), ενώ διατηρήθηκαν σε σταθερά περίπου επίπεδα στις υπόλοιπες μετρήσεις. Οι τελικές τιμές της AST παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τις αρχικές τιμές ($p < 0,05$), το ίδιο και οι τιμές της ALT ($p < 0,05$).

Η πρόσληψη τροφής και ύδατος, η κινητικότητα και η εν γένει συμπεριφορά των πειραματόζωων κυμάνθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα.

2.4.2. Αιματολογικά δεδομένα

Οι αιματολογικοί έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν σταθερά ότι τα πειραματόζωα δεν εμφανίζουν αναιμίες, εμφανίζουν υψηλούς αλλά φυσιολογικούς αιματοκρίτες και υψηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων καθώς και φυσιολογικούς λευκοκυτταρικούς τύπους. Μικρές αποκλίσεις από τη φυσιολογικότητα που εμφανίσθηκαν σποραδικότατα τόσο στην πειραματική όσο και στην ομάδα ελέγχου, αποδίδονται σε απλές διακυμάνσεις οφειλόμενες σε μικρολοιμώξεις και οπωσδήποτε δεν έχουν στατιστική σημασία σχετιζόμενη με τη λήψη του εκχυλίσματος.

Στην ομάδα του πειράματος κατά τον πρώτο μήνα της χορήγησης του εκχυλίσματος παρατηρήθηκε μια στατιστικώς σημαντική αύξηση του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης, του αριθμού των αιμοπεταλίων και του αριθμού των ερυθρών ($p < 0,05$). Η αυξητική αυτή τάση συνεχίσθηκε και μέχρι την τρίτη μέτρηση για τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια ($p < 0,001$), ενώ τα λοιπά αιματολογικά στοιχεία δεν



σημείωσαν ουσιαστικές μεταβολές που να υποδεικνύουν κάποια διαφοροποίηση των ζώων του πειράματος από τις ομάδες ελέγχου.

Οι στατιστικώς σημαντικές διαφορές που εμφανίζονται μεταξύ της πειραματικής και της ομάδας ελέγχου στο σύνολό τους στις παραμέτρους RBC και PLT, οφείλονται στην αδυναμία εξίσωσης των δύο ομάδων ως προς τις αρχικές τιμές μέτρησης.

Γενικά, τα πειραματόζωα που ελάμβαναν το εκχύλισμα εμφάνισαν μια μικρή αύξηση τόσο του αιματοκρίτη, της αιμογλοβίνης και των λευκοκυττάρων εν σχέση προς τα ζώα της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, οι αυξήσεις αυτές βρίσκονται μέσα στα όρια της φυσιολογικότητας και συνεπώς δεν θεωρούνται παθολογικά φαινόμενα. Η ελαφριά αύξηση των λευκοκυττάρων αναφέρεται κυρίως στα πολυμορφοπύρρηνα λευκά και πιθανώς να οφείλεται σε διαφορετική μέθοδο αιμοληψίας και συντήρησης του αίματος (πολλά δείγματα αίματος παρέμεναν στο ψυγείο για περισσότερες από 12 ώρες, προτού εξετασθούν, οπότε μία μείωση των λευκών όπως και μία μεγαλύτερη αιμόλυση είναι λογικά αναμενόμενες).

Η χρήση του εκχυλίσματος φαίνεται, τέλος, να επουλώνει τις πληγές και να επιφέρει κάποια αντισηψία. Οι χειρουργικές τομές στα πειραματόζωα, στα οποία αποκαλύπτεται η έξω σφαγιτίδα φλέβα για την πραγματοποίηση της αιμοληψίας, φαίνεται να επουλώνονται ταχύτερα από τις αντίστοιχες των ζώων της ομάδας ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις ούτε στο επίπεδο της μορφολογίας, ούτε του αριθμού τόσο των ερυθρών όσο και των λευκών αιμοσφαιρίων.

2.4.3. Παθολογοανατομική /ιστολογική εξέταση

Από τον ιστολογικό παθολογοανατομικό έλεγχο συνάγεται ότι:

α) Στις ομάδες που ελάμβαναν αλκοολικό εκχύλισμα εμφανίσθηκε αύξηση της ανάπτυξης όγκων διαφορετικής ιστολογικής εικόνας από αυτή των ζώων της ομάδας ελέγχου και εντοπισμού στην περιοχή άμεσης επαφής με τον στοματικό βλεννογόνο και τον βλεννογόνο των χειλέων, αποδιδόμενη στις υψηλές και παρατεταμένες σε χρόνο δόσεις οινοπνεύματος. Χαρακτηριστικό άξιο προς διερεύνηση είναι το γεγονός ότι κανένα ζώο των ομάδων αυτών δεν εμφάνισε σάρκωμα σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου, ούτε μεταστάσεις.

β) Ένας σχετικά αυξημένος αριθμός πειραματόζωων στην ομάδα αλκοολικού εκχυλίσματος έδωσε σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, παθολογοανατομικά στοιχεία ήπιας ηπατικής βλάβης αλκοολικού τύπου, χωρίς όμως αντίστοιχη αύξηση ηπατικών ενζύμων, χαρακτηριστική λειτουργικής ανωμαλίας. Τα ευρήματα αυτά δέον όπως αποδοθούν κυρίως στην δράση της αλκοόλης και όχι των συστατικών του εκχυλίσματος.



2.5. Μελέτη βιωσιμότητας

2.5.1. Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε μέσους όρους διάρκειας ζωής σε ημέρες. Ο μέσος όρος ζωής της πειραματικής ομάδας ήταν $721,29 \pm 127,29$ ημέρες, δηλαδή 1,98 έτη. Ο μέσος όρος της ομάδας ελέγχου ήταν $814,53 \pm 111,94$ ημέρες, δηλαδή 2,23 έτη.

Λόγω της μη κανονικής κατανομής των δεδομένων επιβίωσης των επίμυων, για τη μελέτη των διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων εφαρμόστηκε η απαραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney. Η δοκιμασία αυτή ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικών σημαντικών διαφορών μεταξύ της διάρκειας ζωής των δύο ομάδων ($Z = -2,716$, $p < 0,01$).

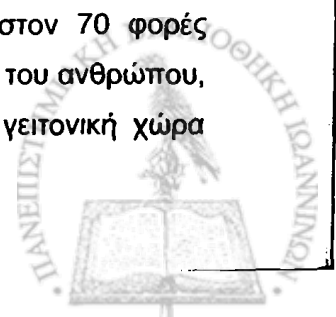
2.5.2. Εκτίμηση των αποτελεσμάτων

Από το στατιστικό έλεγχο των δεδομένων προκύπτει ότι οι διάρκειες ζωής και των δύο ομάδων είναι μικρότερες από τη θεωρητική διάρκεια επιβίωσης του επίμυου Wistar. Επίσης, είναι φανερό ότι τα ζώα της πειραματικής ομάδας είχαν σημαντικά μικρότερη διάρκεια ζωής από τα πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων είναι περίπου τρεις μήνες.

Ο μέσος όρος ζωής των πειραματόζωων της ομάδας ελέγχου (2,23 έτη) είναι μόνιμ μικρότερος από το θεωρητικό μέσο όρο ζωής των επίμυων Wistar (2,5 - 3 έτη), κρίνεται όμως ότι ευρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων, δεδομένων των συνθηκών του εγκλεισμού των πειραματόζωων σε συνθήκες εργαστηρίου.

Αντίθετα, ο μέσος όρος ζωής της πειραματικής ομάδας (1,98 έτη) ήταν σημαντικά μικρότερος, τόσο από αυτόν της ομάδας ελέγχου, όσο και από το θεωρητικό μέσο όρο διάρκειας επιβίωσης των επίμυων Wistar. Η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγηθεί από την ύπαρξη σημαντικών ποσοτήτων αλκοόλης, που υπήρχαν στο εκχύλισμα που χορηγήθηκε στα πειραματόζωα της ομάδας αυτής. Στην εξήγηση αυτή συμβάλουν και τα αποτελέσματα του μακροσκοπικού παθολογοανατομικού ελέγχου, τα οποία ανέδειξαν αλλοιώσεις αλκοολικού τύπου στα πειραματόζωα αυτά. Το δεδομένο αυτό υποδεικνύει ότι το σύνολο των ουσιών του εκχυλίσματος δεν φαίνεται να εμφανίζει τοξικότητα.

Τα ζώα της πειραματικής ομάδας έλαβαν μεγάλες ποσότητες εκχυλίσματος, συνοδευόμενες από αξιοσημείωτες ποσότητες αιθυλικής αλκοόλης. Το πόσιμο νερό περιείχε σταθερά 1% αιθυλικής αλκοόλης. Οι επίμυες της ομάδας του πειράματος λάμβαναν σε καθημερινή βάση ποσότητα εκχυλίσματος τουλάχιστον 70 φορές μεγαλύτερη από την αντιστοιχούσα στη δραστική θεραπευτική δόση του ανθρώπου, σύμφωνα με την παραδοσιακή χορήγηση του εκχυλίσματος στη γειτονική χώρα



Αλβανία. Εάν προβάσουμε τη χορηγούμενη ημερήσια δόση σε έναν άνθρωπο μέσου σωματικού βάρους 70 κιλών, τότε η ημερήσια κατανάλωση του εκχυλίσματος αντιστοιχεί σε κατανάλωση δύο ποτηριών του νερού αλκοολικού ποτού 40 ° ανά ημέρα.

Εκ των ανωτέρω συνάγεται ότι η μείωση της διάρκειας ζωής των επίμυων *Wistar* που ελάμβαναν το αλκοολικό εκχύλισμα καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* είναι πιθανό ότι δεν οφείλεται στο εκχύλισμα αυτό καθαυτό, αλλά στη μεγάλη περιεκτικότητά του σε αλκοόλη. Για την εξακρίβωση των αιτιών που προκάλεσαν τη μείωση της διάρκειας ζωής των ζώων της πειραματικής ομάδας, απαιτείται λεπτομερής παθολογική εξέταση και ακριβής ιστολογικός έλεγχος σε κυτταρικό επίπεδο, έτσι ώστε να μελετηθεί η πιθανή τοξικότητα του εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού.

3. Μελέτη 3η: Χορήγηση αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού σε υπερχοληστερολαιμικούς επίμυες WISTAR

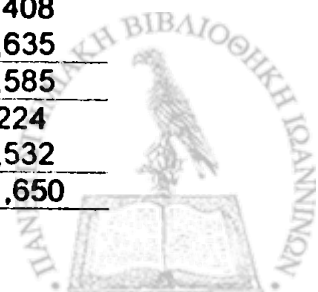
Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ηλεκτρονικού προγράμματος στατιστικής ανάλυσης SPSS Ver.10.

3.1. Βιοχημικά δεδομένα

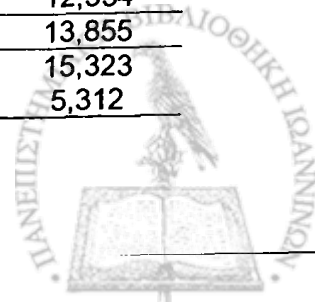
Τα περιγραφικά στατιστικά στοιχεία των βιοχημικών μετρήσεων αναφέρονται στον πίνακα 9. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου εκφράζονται σε μέσους όρους. Οι μεταβλητές σημειώνονται ως μεταβλητή 1, μεταβλητή 2, μεταβλητή 3, αναφερόμενοι στη μέτρηση των τιμών στην αρχή του πειράματος (μεταβλητή 1), στις 20 ημέρες (μεταβλητή 2) και στις 45 ημέρες (μεταβλητή 3).

Πίνακας 9: Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία των βιοχημικών παραμέτρων των υπερχοληστερολαιμικών επίμυων *Wistar*.

Μεταβλητή	N	M.O.	Τυπ. Σφ. Μέσου	Τυπική Απόκλιση
Χοληστερόλη 1	23	72,535	2,542	12,191
Πειραματική	14	69,664	3,344	12,511
Ελέγχου	9	77,000	3,613	10,840
Χοληστερόλη 2	24	128,121	4,580	22,438
Πειραματική	14	128,421	6,523	24,408
Ελέγχου	10	127,700	6,525	20,635
Χοληστερόλη 3	24	179,333	6,856	33,585
Πειραματική	14	156,357	2,198	8,224
Ελέγχου	10	211,500	9,023	28,532
Τριγλυκερίδια 1	23	142,348	21,196	101,650



Πειραματική	14	132,857	19,829	74,195
Ελέγχου	9	157,111	46,028	138,083
Τριγλυκερίδα 2	24	52,383	3,391	16,612
Πειραματική	14	49,086	4,865	18,203
Ελέγχου	10	57,000	4,313	13,638
Τριγλυκερίδια 3	24	77,375	5,518	27,031
Πειραματική	14	59,143	3,990	14,930
Ελέγχου	10	102,900	5,517	17,445
Γλυκόζη 1	22	86,918	6,880	32,269
Πειραματική	14	92,514	9,776	36,850
Ελέγχου	8	77,125	7,638	21,603
Γλυκόζη 2	24	90,213	30,27	14,829
Πειραματική	14	91,007	4,705	17,606
Ελέγχου	10	89,100	3,345	10,577
Γλυκόζη 3	24	105,000	4,618	22,625
Πειραματική	14	95,357	4,577	17,127
Ελέγχου	10	118,500	7,331	23,182
Ουρία 1	17	38,706	1,780	7,338
Πειραματική	9	40,222	3,104	9,311
Ελέγχου	8	37,000	1,488	4,209
Ουρία 2	24	28,383	1,670	8,182
Πειραματική	14	26,979	2,608	9,758
Ελέγχου	10	30,350	1,617	5,113
Ουρία 3	24	20,670	0,752	3,686
Πειραματική	14	20,143	1,032	3,861
Ελέγχου	10	21,409	1,102	3,486
Κρεατινίνη 1	17	0,435	1,195 ^E -02	4,926 ^E -02
Πειραματική	9	0,467	1,667 ^E -02	5,000 ^E -02
Ελέγχου	8	0,400	0,000	0,000
Κρεατινίνη 2	24	0,548	2,219 ^E -02	0,109
Πειραματική	14	0,561	2,161 ^E -02	8,085 ^E -02
Ελέγχου	10	0,530	4,485 ^E -02	0,142
Κρεατινίνη 3	24	0,388	1,512 ^E -02	7,409 ^E -02
Πειραματική	14	0,407	1,951 ^E -02	7,300 ^E -02
Ελέγχου	10	0,360	2,211 ^E -02	6,992 ^E -02
LDH 1	18	1613,389	265,206	1125,175
Πειραματική	9	873,444	210,750	632,251
Ελέγχου	9	2353,333	342,966	1028,898
LDH 2	24	616,917	25,618	123,298
Πειραματική	14	615,857	38,562	144,285
Ελέγχου	10	618,400	29,624	93,678
LDH 3	24	551,958	38,908	190,608
Πειραματική	14	583,000	63,581	237,898
Ελέγχου	10	508,500	27,387	86,607
AST 1	18	137,722	11,809	50,102
Πειραματική	9	121,000	19,315	57,946
Ελέγχου	9	154,444	12,235	36,705
AST 2	24	69,417	2,249	11,017
Πειραματική	14	69,357	2,747	10,278
Ελέγχου	10	69,500	3,970	12,554
AST 3	24	68,958	2,828	13,855
Πειραματική	14	63,214	4,095	15,323
Ελέγχου	10	77,000	1,680	5,312



AST 3	24	68,958	2,828	13,855
Πειραματική	14	63,214	4,095	15,323
Ελέγχου	10	77,000	1,680	5,312
ALT 1	18	54,889	4,454	18,899
Πειραματική	9	60,889	6,949	20,847
Ελέγχου	9	48,889	5,200	15,600
ALT 2	24	18,833	1,093	5,354
Πειραματική	14	19,357	1,459	5,458
Ελέγχου	10	18,100	1,709	5,405
ALT 3	24	19,667	1,485	7,275
Πειραματική	14	18,786	2,047	7,658
Ελέγχου	10	20,900	2,183	6,903

Τα δεδομένα που προέκυψαν από τις διάφορες μετρήσεις, ελέγχθηκαν για την κανονικότητα της κατανομής τους με τη δοκιμασία One Sample Kolmogorov-Smirnov Test. Οι μεταβλητές εμφάνισαν στο σύνολό τους κανονική κατανομή, με την εξαίρεση της κρεατινίνης. Ως εκ τούτου, η στατιστική ανάλυση των βιοχημικών μεταβλητών, με την εξαίρεση της κρεατινίνης¹, πραγματοποιήθηκε με τις μεθόδους Pearson r (μελέτη συσχετίσεων), Repeated Measures ANOVA και T-Test (μελέτη διαφορών). Η στατιστική ανάλυση της κρεατινίνης πραγματοποιήθηκε με τις απαραμετρικές δοκιμασίες Spearman r_s (μελέτη συσχετίσεων), Kruskal-Wallis ANOVA και Mann-Whitney U Test (μελέτη διαφορών). Οι δοκιμασίες T-Test και Mann-Whitney U Test εφαρμόστηκαν για τη μελέτη των διαφορών μεταξύ των τιμών της πειραματικής και των τιμών της ομάδας ελέγχου σε κάθε συγκεκριμένο επίπεδο, ενώ οι δοκιμασίες Repeated Measures ANOVA και Kruskal-Wallis ANOVA εφαρμόστηκαν για τη μελέτη των διακυμάνσεων σε κάθε μεταβλητή μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Ο έλεγχος των συσχετίσεων ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ ορισμένων βιοχημικών μεταβλητών στην τρίτη μέτρηση. Συγκεκριμένα:

- Χοληστερόλη 3-Τριγλυκερίδια 3, $t = 0,886^{**}$, $p < 0,001$
- Τριγλυκερίδια 3-AST 3, $t = 0,532^{**}$, $p = 0,007$
- LDH 3-Γλυκόζη 3, $t = -0,479^*$, $p = 0,018$

Ο έλεγχος των διαφορών στις μετρήσεις των βιοχημικών παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων σε κάθε επίπεδο μέτρησης ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικών διαφορών μεταξύ:

- LDH 1, $t = -3,676^{**}$, $p = 0,002$, $M_E > M_{\Pi}$
- Χοληστερόλη 3, $t = -5,938^{**}$, $p = 0,001$, $M_E > M_{\Pi}$
- Γλυκόζη 3, $t = -2,819^{**}$, $p = 0,010$, $M_E > M_{\Pi}$
- AST 3, $t = -3,114^{**}$, $p = 0,006$, $M_E > M_{\Pi}$
- Κρεατινίνη 1, $Z = -2,785^*$, $p = 0,021$, $M_{\Pi} > M_E$



Ο έλεγχος των διαφορών επί του συνόλου των μεταβλητών στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και για τις δύο ομάδες, ανέδειξε τα εξής αποτελέσματα:

Χοληστερόλη:

-Multivariate test

Main effect: Wilk's Lambda: 0,040, $F = 242,909^{**}$, $p < 0,001$

Interaction: Wilk's Lambda: 0412, $F = 14,280^{**}$, $p < 0,001$

-Test of within subjects contrasts

Main effects: Μέτρηση 1-2, $F = 95,341^{**}$, $p < 0,001$, $M_2 > M_1$

Μέτρηση 2-3, $F = 84,598^{**}$, $p < 0,001$, $M_3 > M_2$

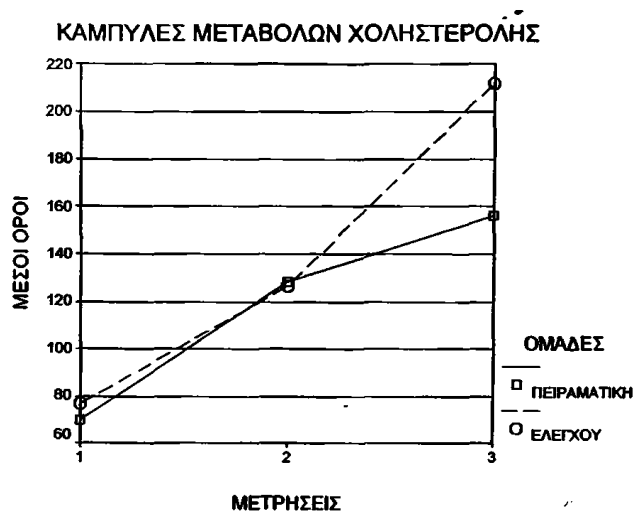
Μέτρηση 1-3, $F = 502,294^{**}$, $p < 0,001$, $M_3 > M_1$

Interactions: Μέτρηση 2-3, $F = 21,682^{**}$, $p < 0,001$

Μέτρηση 1-3, $F = 23,764^{**}$, $p < 0,001$

-Test of between subjects effects: $F = 17,119^{**}$, $p < 0,001$, $M_E > M_{\Pi}$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 43):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 69,664±12,511

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 128,421±24,408

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 156,357±8,224

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 77,000±10,840

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 127,700±20,635

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 211,500±28,532

Τριγλυκερίδια:

-Multivariate test

Main effect: Wilk's Lambda: 0,319, $F = 21,315^{**}$, $p < 0,001$

Interaction: Wilk's Lambda: 0,592, $F = 6,886^{**}$, $p = 0,005$

-Test of within subjects contrasts

Main effects: Μέτρηση 1-2, $F = 17,075^{**}$, $p < 0,001$, $M_1 > M_2$

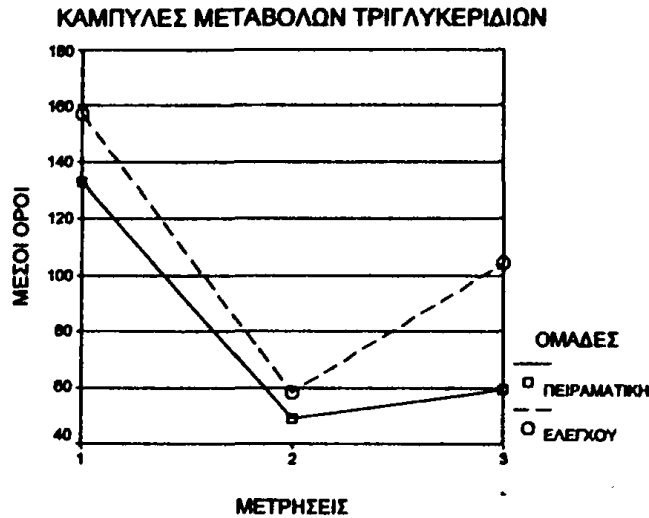


Μέτρηση 2-3, $F = 34,903^{**}$, $p < 0,001$, $M_2 > M_3$

Μέτρηση 1-3, $F = 8,448^{**}$, $p = 0,008$, $M_1 > M_3$

Interactions: Μέτρηση 2-3, $F = 21,682^{**}$, $p = 0,001$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 44):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: $132,857 \pm 74,195$

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: $49,086 \pm 18,203$

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: $59,143 \pm 14,930$

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: $157,111 \pm 138,083$

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: $57,000 \pm 13,638$

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: $102,900 \pm 17,445$

Γλυκόζη:

-Multivariate test

Main effect: Wilk's Lambda: 0,625, $F = 5,694^*$, $p = 0,12$

Interaction: Wilk's Lambda: 0,729, $F = 3,540^*$, $p = 0,049$

-Test of within subjects contrasts

Main effects: Μέτρηση 2-3, $F = 8,539^{**}$, $p = 0,008$, $M_3 > M_2$

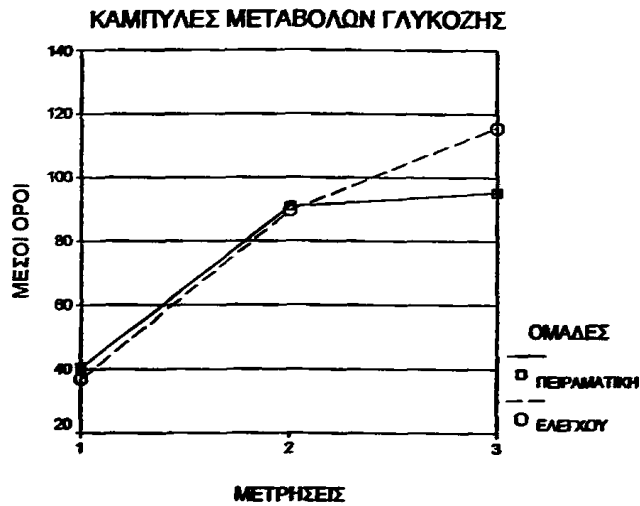
Μέτρηση 1-3, $F = 7,502^*$, $p = 0,013$, $M_3 > M_1$

Interactions: Μέτρηση 2-3, $F = 4,360^*$, $p = 0,050$

Μέτρηση 1-3, $F = 5,586^*$, $p = 0,028$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 45):





Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 92,514 ± 36,850

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 91,007 ± 17,606

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 95,357 ± 17,127

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 77,125 ± 21,603

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 89,100 ± 10,577

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 118,500 ± 23,182

Ουρία:

-Multivariate test

Main effect: Wilk's Lambda: 0,181, F = 31,717**, p < 0,001

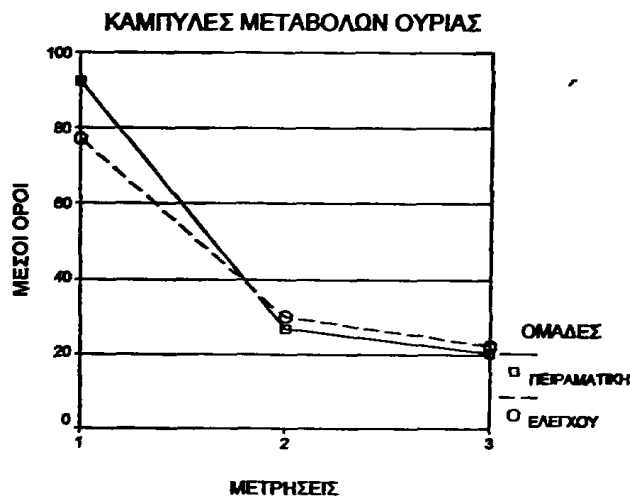
-Test of within subjects contrasts

Main effects: Μέτρηση 1-2, F = 11,916**, p = 0,004, M₁ > M₂

Μέτρηση 2-3, F = 10,375**, p = 0,006, M₂ > M₃

Μέτρηση 1-3, F = 67,510**, p < 0,001, M₁ > M₃

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 46):

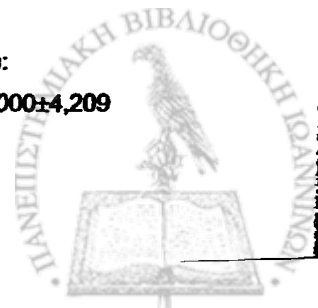


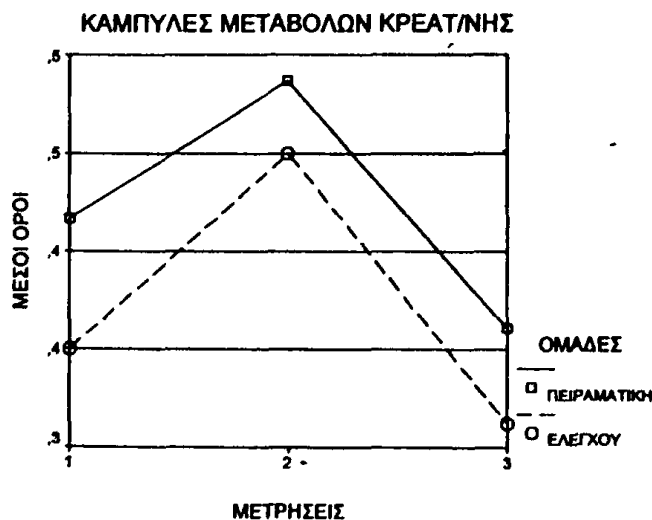
Πειραματική Ομάδα:

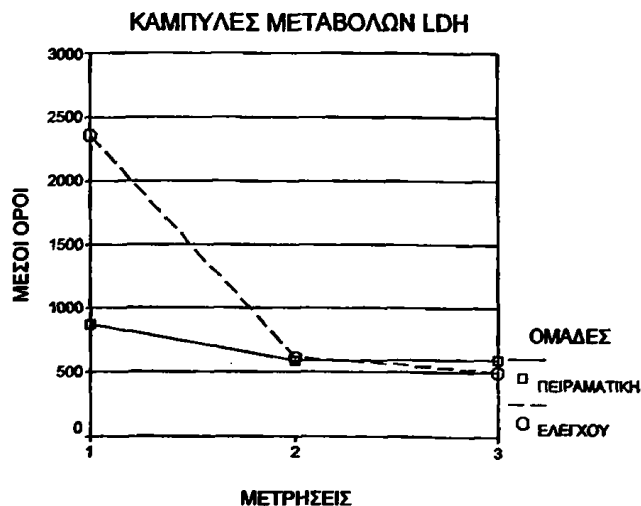
Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 40,222 ± 9,311

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 37,000 ± 4,209



Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 28,979±9,758Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 30,350±5,113Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 20,143±3,861Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 21,409±3,486Κρεατινίνη:**-Multivariate test**Main effect: Wilk's Lambda: 0,394, $F = 10,783^{**}$, $p = 0,001$ **-Test of within subjects contrasts**Main effects: Μέτρηση 1-2, $F = 12,680^{**}$, $p = 0,003$, $M_2 > M_1$ Μέτρηση 2-3, $F = 22,228^{**}$, $p < 0,001$, $M_2 > M_3$ **-Test of between subjects effects: $F = 7,729^*$, $p = 0,014$, $M_{\Pi} > M_E$** **-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 47):****Πειραματική Ομάδα:**Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 0,467±5,000^{E-02}Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 0,561±8,085^{E-02}Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 0,407±7,300^{E-02}**Ομάδα Ελέγχου:**Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 0,400±0,000Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 0,530±0,142Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 0,360±6,992^{E-02}LDH:**-Multivariate test**Main effect: Wilk's Lambda: 0,377, $F = 12,368^{**}$, $p = 0,001$ Interaction: Wilk's Lambda: 0,528, $F = 6,692^{**}$, $p = 0,008$ **-Test of within subjects contrasts**Main effects: Μέτρηση 1-2, $F = 25,636^{**}$, $p < 0,001$, $M_1 > M_2$ Μέτρηση 1-3, $F = 26,218^{**}$, $p < 0,001$, $M_1 > M_3$ Interactions: Μέτρηση 1-2, $F = 13,340^{**}$, $p = 0,002$ Μέτρηση 1-3, $F = 14,275^{**}$, $p = 0,002$ **-Test of between subjects effects: $F = 11,482^{**}$, $p = 0,004$, $M_E > M_{\Pi}$** **-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 48):**



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 873,444±632,251

Μέτρηση 2^η: M.O.: 615,857±144,285

Μέτρηση 3^η: M.O.: 583,000±237,898

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 2353,333 ± 1028,898

Μέτρηση 2^η: M.O.: 618,400±93,678

Μέτρηση 3^η: M.O.: 508,500±86,607

AST:

-Multivariate test

Main effect: Wilk's Lambda: 0,286, F = 18,714**, p < 0,001

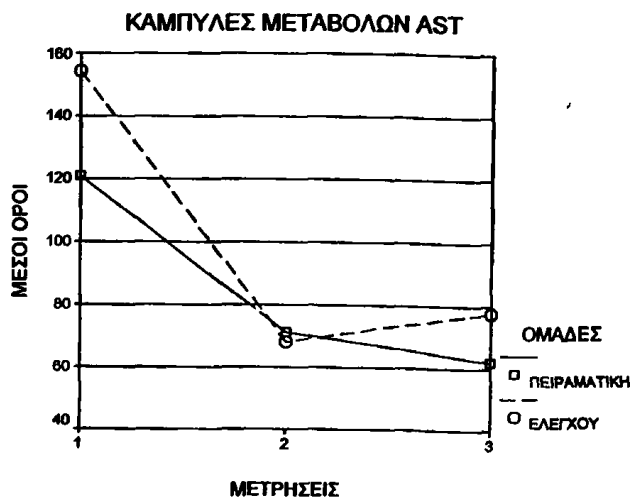
-Test of within subjects contrasts

Main effects: Μέτρηση 1-2, F = 31,858**, p < 0,001, M₁ > M₂

Μέτρηση 1-3, F = 38,980**, p < 0,001, M₁ > M₃

Interactions: Μέτρηση 2-3, F = 6,195*, p = 0,024

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 49):



Πειραματική Ομάδα:

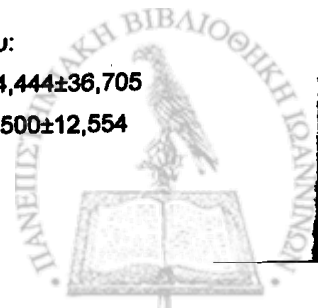
Μέτρηση 1^η: M.O.: 121,000±57,946

Μέτρηση 2^η: M.O.: 69,357±10,278

Ομάδα Ελέγχου:

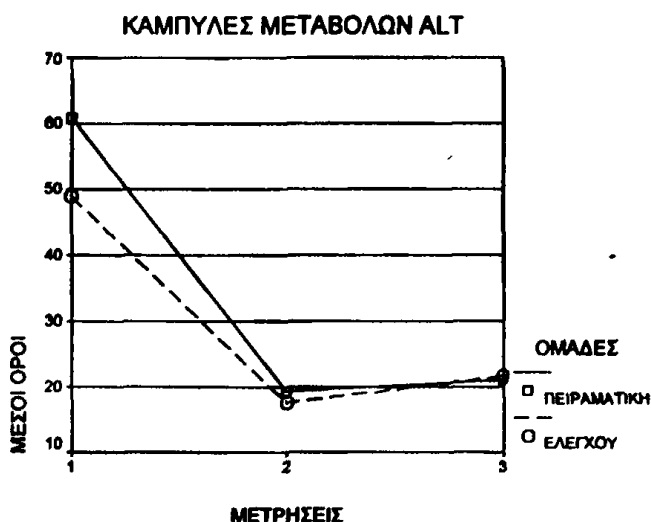
Μέτρηση 1^η: M.O.: 154,444±36,705

Μέτρηση 2^η: M.O.: 69,500±12,554



Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 63,214±15,323Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 77,000±5,312**ALT:****-Multivariate test**

Main effect: Wilk's Lambda: 0,202, F = 29,629**, p < 0,001

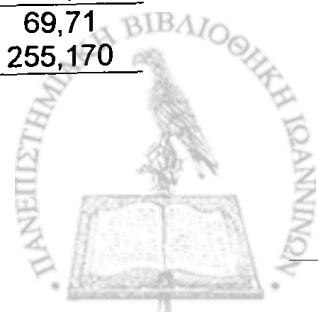
-Test of within subjects contrastsMain effects: Μέτρηση 1-2, F = 63,203**, p < 0,001, M₁ > M₂Μέτρηση 1-3, F = 52,121**, p < 0,001, M₁ > M₃**-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 50):****Πειραματική Ομάδα:**Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 60,889±20,847Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 19,357±5,458Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 18,786±7,658**Ομάδα Ελέγχου:**Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 48,889±15,600Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 18,100±5,405Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 20,900±6,903**3.2. Αιματολογικά δεδομένα**

Τα περιγραφικά στοιχεία των αιματολογικών μετρήσεων αναφέρονται στον πίνακα 10. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων της πειραματικής ομάδας και της ομάδας ελέγχου εκφράζονται σε μέσους όρους. Οι μεταβλητές σημειώνονται ως μεταβλητή 1, μεταβλητή 2, μεταβλητή 3, αναφερόμενοι στη μέτρηση των τιμών στην αρχή του πειράματος (μεταβλητή 1), στις 20 ημέρες (μεταβλητή 2) και στις 45 ημέρες (μεταβλητή 3).



Πίνακας 10: Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία των αιματολογικών παραμέτρων των υπερχοληστερολαιμικών επίμυων Wistar.

Μεταβλητή	N	M.O.	Τυπ. Σφ. Μέσου	Τυπική Απόκλιση
RBC 1	21	7,970	0,139	0,636
Πειραματική	14	7,982	0,192	0,718
Ελέγχου	7	7,947	0,182	0,483
RBC 2	23	8,223	0,149	0,715
Πειραματική	14	8,160	0,194	0,724
Ελέγχου	9	8,322	0,244	0,733
RBC 3	20	8,226	0,144	0,642
Πειραματική	10	7,721	0,142	0,450
Ελέγχου	10	8,710	0,112	0,354
HGB 1	21	15,267	0,281	1,289
Πειραματική	14	15,236	0,414	1,549
Ελέγχου	7	15,329	0,218	0,577
HGB 2	23	15,083	0,296	1,421
Πειραματική	14	14,893	0,360	1,346
Ελέγχου	9	15,378	0,521	1,564
HGB 3	20	15,165	0,280	1,252
Πειραματική	10	14,180	0,287	0,907
Ελέγχου	10	16,150	0,182	0,574
HCT 1	21	43,443	0,952	4,364
Πειραματική	14	43,400	1,262	4,722
Ελέγχου	7	43,529	1,472	3,895
HCT 2	23	46,091	0,733	3,517
Πειραματική	14	45,829	1,056	3,952
Ελέγχου	9	46,500	0,962	2,887
HCT 3	20	43,845	0,994	4,445
Πειραματική	10	40,190	0,976	3,087
Ελέγχου	10	47,500	0,500	1,581
WBC 1	21	5,614	0,447	2,048
Πειραματική	14	5,729	0,663	2,482
Ελέγχου	7	5,386	0,279	0,738
WBC 2	23	4,726	0,258	1,238
Πειραματική	14	4,721	0,371	1,389
Ελέγχου	9	4,733	0,346	1,039
WBC 3	19	5,653	0,320	1,394
Πειραματική	9	4,800	0,474	1,423
Ελέγχου	10	6,420	0,265	0,839
PLT 1	19	910,000	29,280	127,65
Πειραματική	12	905,330	42,060	145,68
Ελέγχου	7	918,000	37,520	99,260
PLT 2	23	918,480	7,960	38,19
Πειραματική	14	914,930	9,250	34,60
Ελέγχου	9	924,000	14,940	44,820
PLT 3	19	805,680	186,330	186,33
Πειραματική	9	807,890	23,240	69,71
Ελέγχου	10	803,700	80,690	255,170



Τα δεδομένα που προέκυψαν από τις διάφορες μετρήσεις, ελέγχθηκαν για την κανονικότητα της κατανομής τους με τη δοκιμασία One Sample Kolmogorov-Smirnov Test. Οι μεταβλητές εμφάνισαν στο σύνολό τους κανονική κατανομή. Ως εκ τούτου, η στατιστική ανάλυση των αιματολογικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκε με τις μεθόδους Pearson r (μελέτη συσχετίσεων), Repeated Measures ANOVA και T-test (μελέτη διαφορών). Η δοκιμασία T-test εφαρμόστηκε για τη μελέτη των διαφορών μεταξύ των τιμών της πειραματικής και των τιμών της ομάδας ελέγχου σε κάθε συγκεκριμένο επίπεδο, ενώ η δοκιμασία Repeated Measures ANOVA εφαρμόστηκε για τη μελέτη των διακυμάνσεων σε κάθε μεταβλητή μεταξύ των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων.

Ο έλεγχος των συσχετίσεων ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικών συσχετίσεων μεταξύ των RBC, HGB και HCT σε κάθε επίπεδο μέτρησης ($r = 0,99$ ως $r = 0,85$, $p < 0,01$). Το αποτέλεσμα αυτό είναι αναμενόμενο και αποτελεί ένδειξη ότι τα αιματολογικά δεδομένα ευρίσκονται εντός φυσιολογικών πλαισίων.

Ειδικότερα, στην τρίτη μέτρηση, παρατηρείται στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του συνόλου, σχεδόν, των αιματολογικών μεταβλητών.

Συγκεκριμένα:

-RBC 3-HGB 3	$r = 0,992^{**}$	$p < 0,001$
-RBC 3-HCT 3	$r = 0,966^{**}$	$p < 0,001$
-RBC 3-WBC 3	$r = 0,644^{**}$	$p = 0,003$
-HGB 3-HCT 3	$r = 0,971^{**}$	$p < 0,001$
-HGB 3-WBC 3	$r = 0,654^{**}$	$p = 0,002$
-HCT 3-WBC 3	$r = 0,710^{**}$	$p = 0,001$

Ο έλεγχος των διαφορών στις μετρήσεις των αιματολογικών παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων σε κάθε επίπεδο μέτρησης ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικών διαφορών μεταξύ:

-RBC 3, $t = -5,462^{**}$, $p < 0,001$, $M_E > M_{\Pi}$
-HGB 3, $t = -5,806^{**}$, $p < 0,001$, $M_E > M_{\Pi}$
-HCT 3, $t = -6,665^{**}$, $p < 0,001$, $M_E > M_{\Pi}$
-WBC 3, $t = -2,981^*$, $p = 0,011$, $M_E > M_{\Pi}$

Ο έλεγχος των διαφορών επί του συνόλου των μεταβλητών στις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και για τις δύο ομάδες, ανέδειξε τα εξής αποτελέσματα:

RBC:

-Multivariate test

Interaction: Wilk's Lambda: 0,581, $F = 5,058^*$, $p = 0,022$

-Test of within subjects contrasts

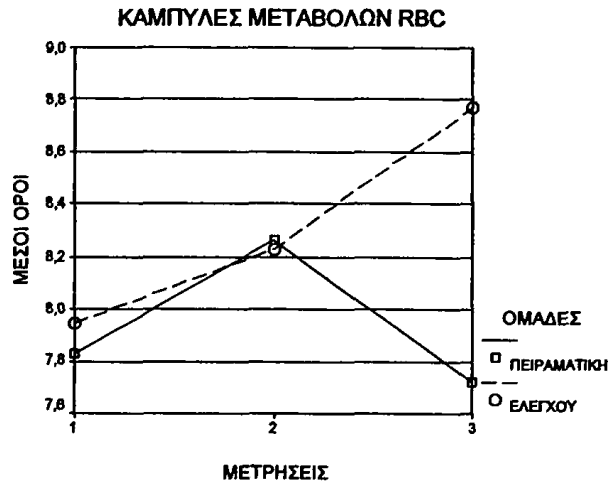


Main effects: Μέτρηση 1-3, $F = 4,603^*$, $p = 0,049$, $M_3 > M_1$

Interactions: Μέτρηση 2-3, $F = 6,672^*$, $p = 0,021$

Μέτρηση 1-3, $F = 7,836^*$, $p = 0,013$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 51):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 7,982±0,718

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 8,160±0,724

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 7,721±0,450

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 7,947±0,483

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 8,322±0,733

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 8,710±0,354

HGB:

-Multivariate test

Interaction: Wilk's Lambda: 0,582, $F = 5,033^*$, $p = 0,023$

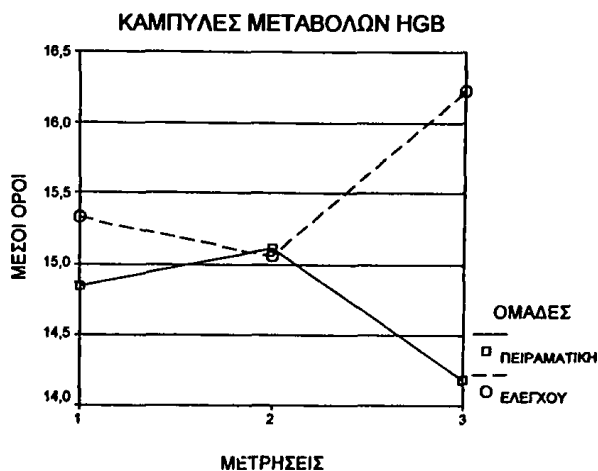
-Test of within subjects contrasts

Interactions: Μέτρηση 2-3, $F = 7,552^*$, $p = 0,015$

Μέτρηση 1-3, $F = 7,338^*$, $p = 0,016$

-Test of between subjects effects: $F = 4,241^*$, $p = 0,057$, $M_E > M_{\Pi}$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 52):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 15,236±1,549Μέτρηση 2^η: M.O.: 14,893±1,346Μέτρηση 3^η: M.O.: 14,180±0,907

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 15,329±0,577Μέτρηση 2^η: M.O.: 15,378±1,564Μέτρηση 3^η: M.O.: 16,150±0,574HCT:**-Multivariate test**

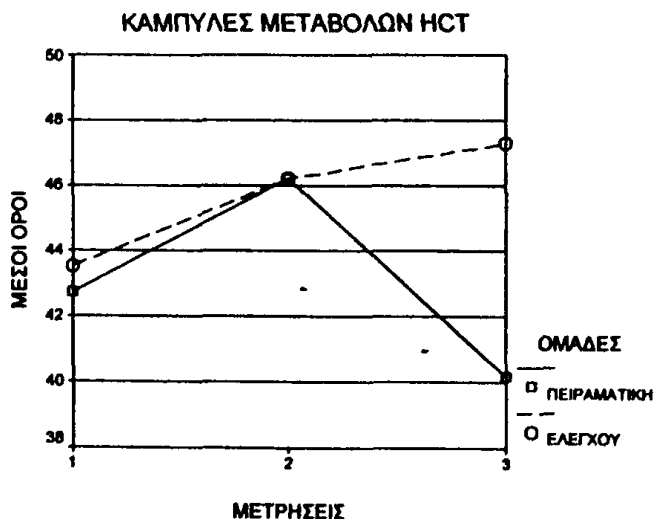
Main effect: Wilk's Lambda: 0,609, F = 4,498*, p = 0,031

Interaction: Wilk's Lambda: 0,439, F = 8,938**, p = 0,003

-Test of within subjects contrastsMain effects: Μέτρηση 1-2, F = 6,596*, p = 0,021, M₂ > M₁Μέτρηση 2-3, F = 7,689*, p = 0,014, M₂ > M₃

Interactions: Μέτρηση 2-3, F = 15,770**, p = 0,001

Μέτρηση 1-3, F = 8,405*, p = 0,011

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 53):

Πειραματική Ομάδα:

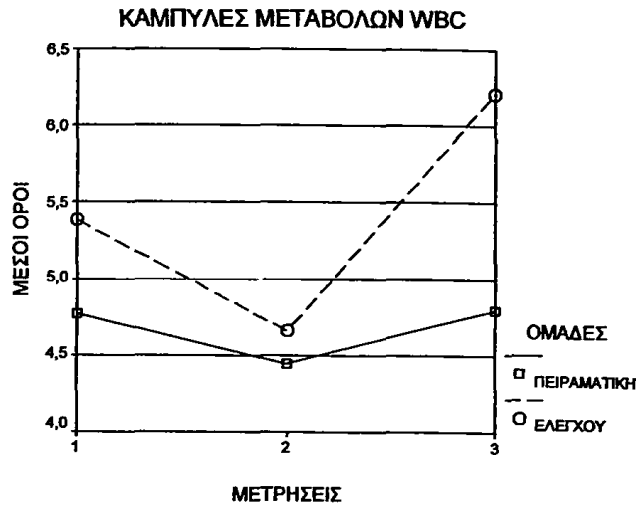
Μέτρηση 1^η: M.O.: 43,400±4,722Μέτρηση 2^η: M.O.: 45,829±3,952Μέτρηση 3^η: M.O.: 40,190±3,087

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: M.O.: 43,529±3,895Μέτρηση 2^η: M.O.: 46,500±2,887Μέτρηση 3^η: M.O.: 47,500±1,581WBC:**-Multivariate test**

Main effect: Wilk's Lambda: 0,570, F = 4,901*, p = 0,026

-Test of within subjects contrastsMain effects: Μέτρηση 1-2, F = 5,401*, p = 0,036, M₁ > M₂Μέτρηση 2-3, F = 6,911*, p = 0,020, M₃ > M₂**-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 54):**



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 5,729±2,482

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 4,721±1,389

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 4,800±1,423

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 5,386±0,738

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 4,733±1,039

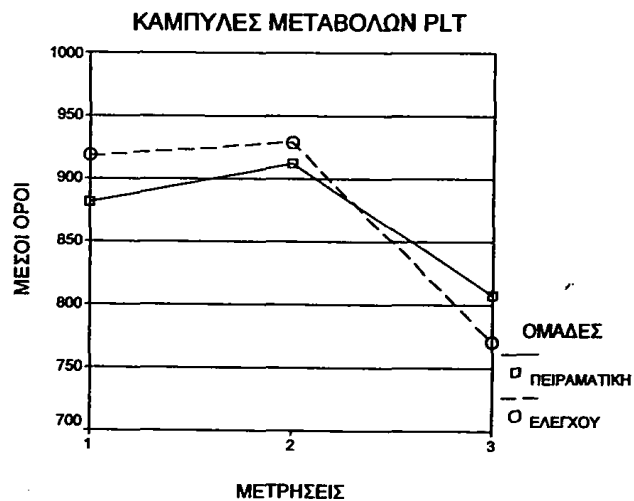
Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 6,420±0,839

PLT:

-Test of within subjects contrasts

Main effects: Μέτρηση 2-3, $F = 6,668^*$, $p = 0,022$, $M_2 > M_3$

-Καμπύλες μεταβολών (Σχήμα 55):



Πειραματική Ομάδα:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 905,330±145,680

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 914,930±34,600

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 807,890±69,710

Ομάδα Ελέγχου:

Μέτρηση 1^η: Μ.Ο.: 918,000±99,260

Μέτρηση 2^η: Μ.Ο.: 924,000±44,820

Μέτρηση 3^η: Μ.Ο.: 803,700±255,170



3.3. Εκτίμηση των αποτελεσμάτων

3.3.1. Βιοχημικά δεδομένα

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της δράσης του αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* σε υπερχοληστερολαιμικούς επίμυες Wistar. Η μελέτη διήρκεσε 1½ μήνα. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν τη χρησιμότητα του εκχυλίσματος στη μείωση της ολικής χοληστερόλης, ενώ το εκχύλισμα δεν φάνηκε να επιδρά στη μείωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Οι υπόλοιπες βιοχημικές παράμετροι δεν παρουσίασαν συνολικά σημαντικές μεταβολές.

Η χορήγηση του εκχυλίσματος είχε στατιστικά σημαντική συνολική επίδραση στη διαμόρφωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης των πειραματόζων ($p < 0,01$), η οποία προέρχεται τόσο από τη στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση των συνολικών τιμών των δύο ομάδων μεταξύ τους ($p < 0,001$), όσο και από τη στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων σε κάθε επίπεδο μέτρησης ($p < 0,01$).

Η ολική χοληστερόλη της πειραματικής ομάδας παρουσίασε ανοδικές τάσεις, οι οποίες ήταν εμφανείς από την πρώτη επαναληπτική μέτρηση (μέτρηση 2 κατά σειρά). Παρ'όλα αυτά, ο ρυθμός ανόδου μειώθηκε μεταξύ 2^{ης} και 3^{ης} μέτρησης, έτσι ώστε η πειραματική ομάδα παρουσίασε σημαντικά μικρότερη τελική τιμή χοληστερόλης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,001$). Ως εκ τούτου, φαίνεται πως η χορήγηση του αλκοολικού εκχυλίσματος ανακόπτει το ρυθμό ανόδου της ολικής χοληστερόλης υπερχοληστερολαιμικών επίμυων.

Σε επίπεδο τιμών, με τη χορήγηση του συγκεκριμένου τροφικού μίγματος που ελάμβαναν σταθερά όλα τα πειραματόζωα, και του οποίου η περιεκτικότητα σε χοληστερόλη είναι 6%, η ομάδα ελέγχου παρουσίασε μέσο όρο συγκέντρωσης χοληστερόλης ίσο προς 77 mg/dl, ενώ η αντίστοιχη τιμή της αιματικής χοληστερόλης στα ζώα της ομάδας του πειράματος ήταν ίση προς 69,66 mg/dl προ της χορήγησης του εκχυλίσματος, διαφορά η οποία δεν είναι στατιστικώς σημαντική. Μετά τη χορήγηση του εκχυλίσματος, στην ομάδα του πειράματος παρατηρείται τελικώς μια ανακοπή του ρυθμού ανόδου της χοληστερόλης μέσα σε διάστημα 1½ μηνός της τάξεως του 21%, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Έτσι παρατηρείται ότι ο μέσος όρος χοληστερόλης κυμαίνεται περί τα 156 mg/dl περίπου, παρουσιάζοντας δηλαδή μια αύξηση 28 mg/dl. Αντιθέτως, τα πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου παρουσιάζουν συγκέντρωση χοληστερόλης στο αίμα περί τα 212 mg/dl περίπου, παρουσιάζοντας δηλαδή μία αύξηση 84 mg/dl.

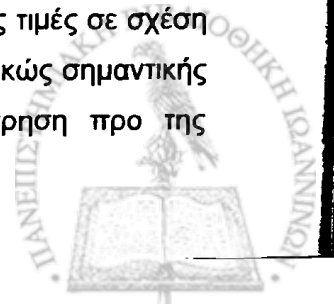


Όσον αφορά στη διαμόρφωση των τιμών της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση των τιμών των τριγλυκεριδίων μεταξύ της αρχικής και της τελευταίας μέτρησης (μέτρηση 1, μέτρηση 3) και για τις δύο ομάδες, η οποία όμως δεν οφείλεται στη χορήγηση του εκχυλίσματος. Οι τιμές της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων των δύο ομάδων ακολούθησαν παρόμοια διακύμανση σε όλες τις μετρήσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ της 1^{ης} και 2^{ης} μέτρησης σημειώθηκε μια σημαντικότερη μείωση της τιμής των τριγλυκεριδίων και για τις δύο ομάδες, η οποία σχεδόν διατηρήθηκε και κατά την τρίτη μέτρηση, μην ξεπερνώντας σε επίπεδο τις αντίστοιχες τιμές νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων της προηγούμενης μελέτης. Το εύρημα αυτό χρήζει περαιτέρω μελέτης, όσον αφορά στην αιτιολογία του, διότι είναι πιθανόν να έχει επηρεάσει ή καλύψει την πιθανή ευεργετική δράση του αλκοολικού εκχυλίσματος στο επίπεδο των τριγλυκεριδίων στο αίμα των επίμυων.

Όσον αφορά στο επίπεδο της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, τα πειραματόζωα είναι ως επί το πλείστον ευγλυκαιμικά, ενώ πολύ μικρό ποσοστό τους, κατανεμημένο ισόποσα και στις δύο ομάδες, παρουσίασε περιορισμένη και παροδική αύξηση της γλυκαιμίας που δεν μπορεί να αξιολογηθεί ως διαβήτης. Στην τελική μέτρηση, η πειραματική ομάδα παρουσίασε στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη τιμή σε σχέση με την αντίστοιχη τιμή της ομάδας ελέγχου ($p = 0,010$). Συνολικά, οι τιμές της γλυκόζης παρουσίασαν ανοδική τάση και για τις δύο ομάδες, ενώ οι καμπύλες ανόδου είχαν παρόμοια μορφή, με εξαίρεση μία διαφοροποίηση κατά την τελική μέτρηση υπέρ της ομάδας ελέγχου.

Σε σχέση με τις υπόλοιπες μετρηθείσες βιοχημικές παραμέτρους, δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική συνολική επίδραση της χορήγησης του εκχυλίσματος σε καμία από αυτές, με την εξαίρεση της κρεατινίνης. Οι τιμές της ουρίας, LDH, AST και ALT παρουσίασαν καθοδική τάση και για τις δύο ομάδες, ενώ οι καμπύλες των δύο ομάδων είχαν γενικά παρόμοια μεταξύ τους μορφή με ελάχιστες, στατιστικώς μη σημαντικές αποκλίσεις. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ της πειραματικής και της ομάδας ελέγχου σε κάθε επίπεδο μετρήσεων, με την εξαίρεση της τελικής μέτρησης για την AST, όπου η ομάδα ελέγχου παρουσίασε στατιστικώς σημαντική υψηλότερη τιμή, σε σχέση με την αντίστοιχη της πειραματικής ομάδας ($p < 0,010$).

Σχετικά με τις μετρήσεις της κρεατινίνης, υπήρξε μία στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων σε όλες τις μετρήσεις συνολικά ($p < 0,050$). Η πειραματική ομάδα παρουσίασε σε όλες τις μετρήσεις υψηλότερες τιμές σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου. Δεδομένης της στατιστικής σημαντικής διαφοροποίησης μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων στη μέτρηση προ της



χορήγησης του εκχυλίσματος (μέτρηση 1), αλλά και της απουσίας στατιστικώς σημαντικών διαφοροποιήσεων μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων σε κάποιο από τα άλλα επίπεδα, η σημαντικότητα αυτή δεν θα πρέπει να αποδοθεί στη δράση του αλκοολικού εκχυλίσματος.

Η πρόσληψη τροφής και ύδατος, η κινητικότητα και η εν γένει συμπεριφορά των πειραματόζων κυμάνθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα.

3.3.2. Αιματολογικά δεδομένα

Οι αιματολογικοί έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν σταθερά ότι τα πειραματόζωα δεν εμφανίζουν αναιμίες, εμφανίζουν υψηλούς αλλά φυσιολογικούς αιματοκρίτες και υψηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων καθώς και φυσιολογικούς λευκοκυτταρικούς τύπους. Μικρές αποκλίσεις από τη φυσιολογικότητα εμφανίσθηκαν σποραδικότατα τόσο στην πειραματική όσο και στην ομάδα ελέγχου, αποδίδονται σε απλές διακυμάνσεις οφειλόμενες σε μικρολοιμώξεις και οπωσδήποτε δεν έχουν στατιστική σημασία σχετιζόμενη με τη λήψη του εκχυλίσματος.

Σε σχέση με τη διακύμανση των τιμών των αιματολογικών στοιχείων, ο στατιστικός έλεγχος ανέδειξε την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικών διαφορών μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων στην τελική μέτρηση (μέτρηση 3) για τις μεταβλητές RBC ($p < 0,001$), HGB ($p < 0,001$), HCT ($p < 0,001$), WBC ($p < 0,05$). Και στις τέσσερις περιπτώσεις, η τιμή της ομάδας ελέγχου ήταν μεγαλύτερη από την αντίστοιχη της πειραματικής ομάδας. Ενώ κατά τις δύο πρώτες μετρήσεις, οι τιμές μεταξύ των δύο ομάδων κυμαίνονται σε παρόμοια περίπου επίπεδα και παρουσιάζουν περίπου τις ίδιες μεταβολές, δεν συμβαίνει το ίδιο και στην τελική μέτρηση, όπου το προφίλ των τιμών αλλάζει ριζικά για τις δύο ομάδες (βλέπε σχετικά διαγράμματα του υποκεφαλαίου 2.2.2). Οι τιμές του αιματοκρίτη, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της αιμογλοβίνης της πειραματικής ομάδας μειώνονται σε σχέση με την πρώτη και δεύτερη μέτρηση, ενώ οι τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων μειώνονται σε σχέση με την πρώτη μέτρηση. Η εξήγηση του προφίλ αυτού, απαιτεί λεπτομερή μικροβιολογικό έλεγχο.

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων επίσης μειώθηκε και για τις δύο ομάδες σε σχέση με την πρώτη και τη δεύτερη μέτρηση. Δεν υπήρξαν, παρ' όλα αυτά στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σε κανένα από τα επίπεδα μέτρησης. Οι τιμές και των δύο ομάδων ακολούθησαν παρόμοια πορεία, παρουσιάζοντας παρόμοιες καμπύλες μεταβολών.

Η χρήση του εκχυλίσματος φαίνεται, τέλος, να επουλώνει τις πληγές και να επιφέρει κάποια αντισηψία. Οι χειρουργικές τομές στα πειραματόζωα, στα οποία



αποκαλύπτεται η έξω σφαγίτιδα φλέβα για την πραγματοποίηση της αιμοληψίας, φαίνεται να επουλώνονται ταχύτερα από τις αντίστοιχες των ζώων της ομάδας ελέγχου. Δεν παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις ούτε στη μορφολογία, αλλά ούτε και στον αριθμό των ερυθρών και των λευκών αιμοσφαιρίων.

4. Μελέτη 4η: Μέτρηση δράσης της κεδρόλης σε νορμο-χοληστερολαιμικούς επίμυες WISTAR

Η απομόνωση της καθαρής α-κεδρόλης από το εκχύλισμα σε αρκετή ποσότητα θα ήταν μία χρονοβόρα και δαπανηρή διαδικασία. Λόγω αυτών των συνθηκών, αποφασίστηκε να πραγματοποιηθεί προμήθεια κεδρόλης σε καθαρή μορφή από το εμπόριο. Η προμήθεια της κεδρόλης (συνθετική κεδρόλη σε μορφή λευκής κόνεως) πραγματοποιήθηκε από την εταιρία Fluka-Riedel.

Παρασκευάστηκαν διαλύματα της κεδρόλης αυτής ως εξής: 1 gr. κεδρόλης διαλύθηκε σε 750 ml αλκοόλης (Διάλυμα 1), 2 gr κεδρόλης σε 750 ml αλκοόλης (Διάλυμα 2), 6 gr κεδρόλης σε 750 ml αλκοόλης (Διάλυμα 3), 10 gr κεδρόλης σε 750 ml αλκοόλης (Διάλυμα 4). Τα αλκοολικά διαλύματα κεδρόλης χορηγήθηκαν στο ύδωρ των πειραματόζων σε αναλογία 5 ml διαλύματος κεδρόλης /495 ml ύδατος.

Στην πρώτη φάση της μελέτης και αφού μετρήθηκαν οι τιμές της ολικής χοληστερόλης πριν την εφαρμογή της πειραματικής αγωγής, χορηγήθηκε στα πειραματόζωα για 15 ημέρες το Διάλυμα 1. Με το πέρας των 15 ημερών μετρήθηκε εκ νέου η τιμή της χοληστερόλης και κατόπιν, χορηγήθηκε το Διάλυμα 2 για ακόμη 15 ημέρες. Στο τέλος του πειράματος μετρήθηκε και πάλι η τιμή της χοληστερόλης των πειραματόζων. Τα αποτελέσματα αναφέρονται στον πίνακα 11.

Στη δεύτερη φάση της μελέτης, χορηγήθηκε για 90 συνεχείς ημέρες το Διάλυμα 2. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις των τιμών ολικής χοληστερόλης των πειραματόζων στις 15 ημέρες, στις 45 ημέρες και στις 90 ημέρες. Τα αποτελέσματα αναφέρονται στον πίνακα 11.

Στην τρίτη φάση της μελέτης και αφού μετρήθηκαν οι τιμές της χοληστερόλης πριν την εφαρμογή της πειραματικής αγωγής, χορηγήθηκε για 60 συνεχείς ημέρες το Διάλυμα 3. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις των τιμών ολικής χοληστερόλης των πειραματόζων στις 30 ημέρες και στις 60 ημέρες. Τα αποτελέσματα αναφέρονται στον πίνακα 11.

Στην τέταρτη φάση της μελέτης χορηγήθηκε για 60 συνεχείς ημέρες το Διάλυμα 4. Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις των τιμών ολικής χοληστερόλης των πειραματόζων στις 30 ημέρες και στις 60 ημέρες. Τα αποτελέσματα αναφέρονται στον πίνακα 11.



Τα αποτελέσματα επίδρασης των διαλυμάτων κεδρόλης σε διαφορετικές συγκεντρώσεις επί της ολικής χοληστερόλης νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων Wistar εκφράζονται ως μέσοι όροι τιμών χοληστερόλης. Βάσει των τιμών αυτών, η κεδρόλη δεν φαίνεται να επιδρά θετικά στη μείωση της χοληστερόλης των πειραματόζων. Προτείνεται αφενός η πιλοτική αυτή μελέτη να επεκταθεί σε μελέτη με αυστηρότερο πειραματικό πρωτόκολλο και αφετέρου να δοκιμασθεί η δραστικότητα άλλων μεμονωμένων ουσιών ή συνδυασμού ουσιών που περιέχονται στο εκχύλισμα. Τέλος, υπάρχει πιθανότητα, η δραστικότητα του εκχυλίσματος στη μείωση της ολικής χοληστερόλης να οφείλεται στο εκχύλισμα στο σύνολό του (συνεργική δράση ουσιών) και όχι σε συγκεκριμένες ουσίες.

Πίνακας 11: Τιμές χοληστερόλης μετά τη χορήγηση διαλύματος Κεδρόλης διαφορετικών συγκεντρώσεων σε νορμοχοληστερολαιμικούς επίμυες Wistar.

Μετρήσεις	N	M.O.	Τυπ. Σφ. Μέσου	Τυπική Απόκλιση	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
Βασική Μέτρηση 1	15	63,60	4,212	16,313	38	91
Διάλυμα 1, Ημέρες 15	15	64,47	3,578	13,856	44	91
Διάλυμα 2, Ημέρες 15	15	66,07	10,698	41,432	12	146
Διάλυμα 2, Ημέρες 45	14	58	8,879	33,222	12	108
Διάλυμα 2, Ημέρες 90	13	54,46	6,374	22,981	10	97
Βασική Μέτρηση 2	14	59,71	5,891	22,043	27	106
Διάλυμα 3, Ημέρες 30	14	60,57	5,814	21,753	28	98
Διάλυμα 3, Ημέρες 60	14	62,36	5,426	20,304	37	104
Διάλυμα 4, Ημέρες 30	14	61,07	4,803	17,972	32	95
Διάλυμα 4, Ημέρες 60	14	66,07	5,002	18,714	39	106



5. Μελέτη 5η: Εχ νίνο μελέτη αντι-αιμοπεταλιακής δράσης του αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυτταρισσιού και της κεδρόλης σε αιμοπετάλια υγιών ανθρώπων

Οι ανασταλτικές δράσεις της κεδρόλης, στην συσσώρευση από τους τέσσερες αγωνιστές (ADP, κολλαγόνο, επινεφρίνη και PAF) φαίνεται στον πίνακα 12.

Πίνακας 12: % Αναστολή συσσώρευσης αιμοπεταλίων από διάφορες συγκεντρώσεις της Κεδρόλης.

Επί τοις % αναστολή της συσσώρευσης

Συγκέντρωση	ADP	Κολλαγόνο	Επινεφρίνη	PAF
1×10^{-6} M	2±1,2%	5±2%	4±1,5%	8±2,5%
5×10^{-6} M	5±2%	9±3,2%	7±3%	22±4,1%
1×10^{-5} M	15±4%	20±4,5%	22±3,2%	40±7,2%
$1,5 \times 10^{-5}$ M	22±7%	30±6%	28±4%	51±4,2%
2×10^{-5} M	38±9%	41±7,2%	43±5%	77±7%
1×10^{-4} M	52±5%	56±6%	59±4%	100±%

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η IC_{50} της κεδρόλης είναι για :

- τον PAF σε συγκέντρωση $1,5 \times 10^{-5}$ M
- το ADP σε συγκέντρωση $1,0 \times 10^{-4}$ M
- το κολλαγόνο σε συγκέντρωση $6,0 \times 10^{-5}$ M (περίπου)
- την επινεφρίνη σε συγκέντρωση $5,0 \times 10^{-5}$ M (περίπου)

και ότι σε συγκέντρωση 1×10^{-4} M έχουμε πλήρη αναστολή της συσσώρευσης που προκαλείται από τον PAF (αναστολή 100%).

Τα αποτελέσματα του εκχυλίσματος στην αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων από τους διάφορους αγωνιστές, σε σχέση με τη συγκέντρωση (αραίωση) του εκχυλίσματος φαίνονται στον Πίνακα 13:



Πίνακας 13: % Αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων από τις διάφορες συγκεντρώσεις του εκχυλίσματος.

Επί τοις % αναστολή της συσσώρευσης

Συγκέντρωση (αραίωση)	ADP	Κολλαγόνο	Επινεφρίνη	PAF
1/2000	4±1,2%	5±2,1%	7±1,5%	8±2,3%
1/1000	20±3,3%	22±4%	21±3%	32±4,5%
1/500	35±6%	38±7,1%	37±9%	49±2,1%
1/250	51±7%	53±6,5%	55±6%	62±4,7%
1/100	84±3%	83±4%	88±5%	100%
1/10	99±4%	98±2,3%	99±1,7%	---

Από τα παραπάνω υπολογίζεται ότι η ανασταλτική δράση IC₅₀ του εκχυλίσματος στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων για τους διάφορους αγωνιστές είναι για:

- τον PAF σε αραίωση περίπου 1/500
- το ADP σε αραίωση περίπου 1/250
- το κολλαγόνο σε αραίωση περίπου 1/250
- την επινεφρίνη σε αραίωση περίπου 1/250

Από τη μελέτη διαπιστώνεται ότι:

- α) Η κεδρόλη έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση αξιόλογη με ισχυρότερη αναστολή στη συσσωρευτική δράση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF).
- β) Το εκχύλισμα έχει και αυτό ισχυρές αντιαιμοπεταλιακές δράσεις σε αραιώσεις από 1/250 έως 1/500 με ισχυρότερη αυτή στον PAF, όπως και η κεδρόλη.

Οι ανασταλτικές (αντιαιμοπεταλιακές) δράσεις του εκχυλίσματος μπορεί να οφείλονται:

- α) Στην υψηλή περιεκτικότητά του σε κεδρόλη (266).
- β) Στην περιεκτικότητά του σε μανοόλη, η οποία έχει και αυτή αντιαιμοπεταλιακή δράση (267).
- γ) Γενικώς, στις περιεχόμενες αντιοξειδωτικές ουσίες, οι οποίες μπορεί να λειτουργήσουν ως αντιαιμοπεταλιακά (268).



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της ταυτότητας ουσιών που περιέχονται στο αλκοολικό εκχύλισμα καρπών του κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* και η αξιολόγηση της δράσης του εκχυλίσματος αυτού και ενός κύριου συστατικού του στο λιπιδαιμικό προφίλ επίμυων *Wistar* καθώς και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε αίμα υγιών ανθρώπων.

Κατά την ανάλυση του αλκοολικού εκχυλίσματος των καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens*, η αρχική διερευνητική χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας έδειξε ότι στο εκχύλισμα πιθανά περιέχονται ουσίες ενδιάμεσης πολικότητας και ουσίες πολύ πολικές, ενώ δε φάνηκε να περιέχονται μη πολικές ουσίες. Στη συνέχεια, έγινε κλασματοποίηση του εκχυλίσματος με Χρωματογραφία Στήλης, με την οποία διαχωρίστηκαν οι ουσίες ενδιάμεσης πολικότητας από τις πολικές ουσίες. Από τη Χρωματογραφία Στήλης παρελήφθησαν δέκα κλάσματα, η καθαρότητα των οποίων ελέγχθηκε με Χρωματογραφία Λεπτής Στοιβάδας. Από το προφίλ της Χρωματογραφίας Λεπτής Στοιβάδας προέκυψε ότι τα κλάσματα 1 έως 6 περιείχαν ουσίες μικρής πολικότητας, ενώ στα κλάσματα 7 έως 10 βρέθηκαν ουσίες υψηλής πολικότητας. Το κλάσμα 5, που βρέθηκε να είναι πιο καθαρό από τα υπόλοιπα κλάσματα, επιλέχθηκε για περαιτέρω ανάλυση.

Στο κλάσμα 5, πραγματοποιήθηκε ταυτοποίηση των συστατικών που περιέχονται σε μεγαλύτερο ποσοστό, καθώς και ποσοτικός προσδιορισμός τους, με τη χρήση Αέριας Χρωματογραφίας και Φασματοσκοπίας Μάζας. Το κλάσμα 5 ευρέθη να περιέχει τα εξής: Την τερπενική αλκοόλη α -κεδρόλη (α -cedrol) (ΚΙ 1596, Rt: 39,21) (μονοϋδροξυλιωμένο τερπένιο-sesquiterpene, με άκαμπτη τρικυκλική δομή) σε ποσοστό 60%, το λαβδανικό διτερπένιο 13-ερί-μανοόλη (13-*epi*-manool) (ΚΙ 2052, Rt: 55,3) σε ποσοστό 11,5%, το δεοξυκινόν-διμεθυλαιθέρα (ΚΙ 2361, Rt: 64,61) σε ποσοστό 16% και μια άγνωστη ουσία (με ΚΙ 2264 και Rt: 61,75) σε ποσοστό 12,5%. Η ταυτότητα της α -κεδρόλης και της 13-ερί-μανοόλης επιβεβαιώθηκαν με βάση τη σύγκριση των φασμάτων μάζας τους με πρότυπα φάσματα. Στην περίπτωση της 13-ερί-μανοόλης, η θραυσματοποίηση του μορίου στο ασύμμετρο κέντρο του C-13 έδωσε φάσμα μάζας που μοιάζει (όσον αφορά στις σχετικές εντάσεις των κορυφών με m/z 257 και 272) με το φάσμα μάζας του 13-ερί-μανοϋλ-οξειδίου αλλά όχι με το φάσμα μάζας του μανοϋλ-οξειδίου (στις αντίστοιχες κορυφές) (264,265). Η δομή της α -κεδρόλης προσδιορίστηκε, επίσης, με τη χρήση Φασματοσκοπίας Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού ($^1\text{H-NMR}$).

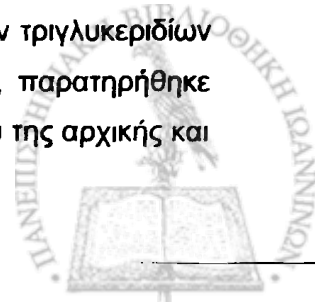


Το κλάσμα 5 διαχωρίστηκε με Χρωματογραφία Στήλης σε υποκλάσματα. Από τα υποκλάσματα αυτά, με διαδοχικές συνενώσεις και χρωματογραφικούς διαχωρισμούς, παραλήφθηκε η α-κεδρόλη σε καθαρή κατάσταση. Έγινε επιβεβαίωση της ταυτότητας της καθαρής κεδρόλης, με χρήση Αέριας Χρωματογραφίας /Φασματοσκοπίας Μάζας και σύγκριση του φάσματος μάζας της καθαρής κεδρόλης με πρότυπο φάσμα.

Ακολουθως της χημικής ανάλυσης, το αλκοολικό εκχύλισμα καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* χορηγήθηκε σε νορμοχοληστερολαιμικούς και υπερχοληστερολαιμικούς επίμυες Wistar, με σκοπό την αξιολόγηση της δράσης του στο λιπιδαιμικό προφίλ των πειραματόζων. Τα αποτελέσματα, τόσο της μελέτης επί των νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων όσο και της μελέτης επί των υπερχοληστερολαιμικών επίμυων, ανέδειξαν τη χρησιμότητα του εκχυλίσματος στη μείωση της ολικής χοληστερόλης, ενώ η επίδραση στη μείωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων ήταν λιγότερο ουσιαστική. Οι υπόλοιπες βιοχημικές παράμετροι δεν παρουσίασαν συνολικά σημαντικές μεταβολές.

Η χορήγηση του εκχυλίσματος, και στις δύο μελέτες, είχε στατιστικά σημαντική συνολική επίδραση στη διαμόρφωση των τιμών της ολικής χοληστερόλης των πειραματόζων (Νορμοχοληστερολαιμικοί επίμυες: Wilk's Lambda: 0,766, $F = 4,050^{**}$, $p = 0,006$. Υπερχοληστερολαιμικοί επίμυες: Wilk's Lambda: 0,040, $F = 242,909^{**}$, $p < 0,001$). Στη μελέτη επί των νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων, η ολική χοληστερόλη της πειραματικής ομάδας παρουσίασε σαφή πτώση (από 26,26% έως 26,96%), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη επί των υπερχοληστερολαιμικών επίμυων, η ολική χοληστερόλη της πειραματικής ομάδας παρουσίασε ανοδικές τάσεις. Παρ' όλα αυτά, ο ρυθμός ανόδου μειώθηκε στις ενδιάμεσες μετρήσεις, ώστε τελικώς η πειραματική ομάδα να παρουσιάζει σημαντικά μικρότερη τελική τιμή χοληστερόλης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Προκύπτει το συμπέρασμα ότι η χορήγηση του αλκοολικού εκχυλίσματος ανακόπτει το ρυθμό ανόδου της ολικής χοληστερόλης υπερχοληστερολαιμικών επίμυων. Το γεγονός αυτό δεν υποβαθμίζει τη σημασία της θετικής επίδρασης του εκχυλίσματος, εάν λάβουμε υπόψη επιπροσθέτως το γεγονός ότι οι επίμυες έχουν τη συνήθεια της κοπροφαγίας, το οποίο σημαίνει ότι μπορεί να τρέφονταν συνεχώς με χοληστερόλη, σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες από αυτή που περιείχε η τροφή τους. Άρα, η θετική επίδραση του εκχυλίσματος στη μείωση της ολικής χοληστερόλης επιβεβαιώνεται και στην περίπτωση που η χοληστερόλη στο αίμα βρίσκεται σε υψηλό επίπεδο.

Η επίδραση του εκχυλίσματος στη μείωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων του αίματος απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση των τιμών των τριγλυκεριδίων μεταξύ της αρχικής και

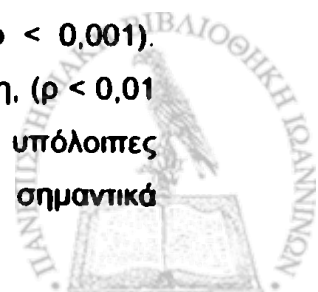


της τελικής μέτρησης, τόσο για την πειραματική, όσο και για την ομάδα ελέγχου. Η μείωση αυτή πιθανότατα δεν οφείλεται στη χορήγηση του εκχυλίσματος, δεδομένου ότι δεν υπήρξαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων στις τελικές μετρήσεις.

Στη μελέτη επί των νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων Wistar, οι τιμές της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων των δύο ομάδων ακολούθησαν παρόμοια διακύμανση στις διάφορες μετρήσεις. Το ενδιαφέρον εύρημα είναι η στατιστικώς σημαντική μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων της πειραματικής ομάδας από την 1^η στη 2^η μέτρηση, όπου οι τιμές έφθασαν στο επίπεδο αυτών της ομάδας ελέγχου (μέτρηση 2^η, $p < 0,001$). Το αποτέλεσμα αυτό, σε συνδυασμό με την απουσία δράσης του εκχυλίσματος κατά τις υπόλοιπες μετρήσεις, οδηγεί στο πιθανό συμπέρασμα ότι το αλκοολικό εκχύλισμα καρπών κυταρισσιού δρά αποτελεσματικότερα σε υψηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων, σε σχέση με τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Στη μελέτη επί των υπερχοληστερολαιμικών επίμυων, οι τιμές της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων των δύο ομάδων ακολούθησαν παρόμοια διακύμανση σε όλες τις μετρήσεις. Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ της 1^{ης} και 2^{ης} μέτρησης σημειώθηκε μια σημαντικότερη μείωση της τιμής των τριγλυκεριδίων και για τις δύο ομάδες, η οποία σχεδόν διατηρήθηκε και κατά την τρίτη μέτρηση, μην ξεπερνώντας σε επίπεδο τις αντίστοιχες τιμές νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων της προηγούμενης μελέτης.

Όσον αφορά στο επίπεδο της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, και στις δύο μελέτες τα πειραματόζωα ήταν ως επί το πλείστον ευγλυκαιμικά, ενώ πολύ μικρό ποσοστό τους κατανεμημένο ισόποσα και στις δύο ομάδες παρουσίασε περιορισμένη και παροδική αύξηση της γλυκαιμίας, η οποία δεν μπορεί να αξιολογηθεί ως διαβήτης.

Σε σχέση με τις υπόλοιπες μετρηθείσες βιοχημικές παραμέτρους, στη μελέτη επί των νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων, δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική συνολική επίδραση της χορήγησης του εκχυλίσματος σε καμία από αυτές. Γενικά, οι τιμές της συγκέντρωσης της κρεατινίνης παρουσίασαν αυξητικές τάσεις συναρτήσει του χρόνου, ενώ οι τελικές τιμές της κρεατινίνης εμφανίσθηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με αυτές της αρχικής μέτρησης ($p < 0,05$). Οι τιμές της LDH μειώθηκαν στατιστικώς σημαντικά κατά τη 2^η μέτρηση ($p < 0,001$) και στη συνέχεια διατηρήθηκαν σχετικά σταθερές. Οι τελικές τιμές της LDH παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τις αρχικές τιμές ($p < 0,001$). Αντίθετα, οι τιμές των AST και ALT παρουσίασαν αύξηση στη 2^η μέτρηση, ($p < 0,01$ για την AST), ενώ διατηρήθηκαν σε σταθερά περίπου επίπεδα στις υπόλοιπες μετρήσεις. Οι τελικές τιμές της AST παρουσιάστηκαν στατιστικώς σημαντικά

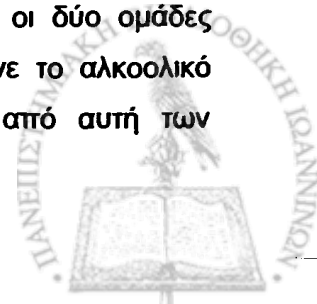


υψηλότερες σε σχέση με τις αρχικές τιμές ($p < 0,05$), το ίδιο και οι τιμές της ALT ($p < 0,05$).

Στη μελέτη επί των υπερχοληστερολαιμικών επίμυων, δεν υπήρξε επίσης στατιστικώς σημαντική συνολική επίδραση της χορήγησης του εκχυλίσματος σε καμία από τις μετρηθείσες βιοχημικές παραμέτρους, με την εξαίρεση της κρεατινίνης. Σχετικά με τις μετρήσεις της κρεατινίνης, υπήρξε μία στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων σε όλες τις μετρήσεις ($p < 0,050$). Η πειραματική ομάδα παρουσίασε υψηλότερες τιμές σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές της ομάδας ελέγχου. Δεδομένης της διαφοροποίησης μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων στη μέτρηση προ της χορήγησης του εκχυλίσματος (μέτρηση 1^η), αλλά και της απουσίας στατιστικώς σημαντικών διαφοροποιήσεων μεταξύ των τιμών των δύο ομάδων στις υπόλοιπες μετρήσεις, η σημαντικότητα αυτή δεν θα πρέπει να αποδοθεί στη δράση του αλκοολικού εκχυλίσματος. Οι τιμές της ουρίας, LDH, AST και ALT παρουσίασαν καθοδικές τάσεις και για τις δύο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ της πειραματικής και της ομάδας ελέγχου σε κάθε επίπεδο μετρήσεων, με την εξαίρεση της τελικής μέτρησης για την AST, όπου η ομάδα ελέγχου παρουσίασε στατιστικώς σημαντική υψηλότερη τιμή, σε σχέση με την αντίστοιχη της πειραματικής ομάδας ($p < 0,010$).

Οι αιματολογικοί έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν έδειξαν σταθερά ότι τα πειραματόζωα δεν εμφάνισαν αναιμίες, εμφάνισαν υψηλούς αλλά φυσιολογικούς αιματοκρίτες και υψηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων, καθώς και φυσιολογικούς λευκοκυτταρικούς τύπους. Δεν παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις ούτε στο επίπεδο της μορφολογίας, ούτε του αριθμού τόσο των ερυθρών όσο και των λευκών αιμοσφαιρίων. Μικρές αποκλίσεις από τη φυσιολογικότητα που εμφανίσθηκαν σποραδικότατα τόσο στην πειραματική όσο και στην ομάδα ελέγχου, των νορμοχοληστερολαιμικών και υπερχοληστερολαιμικών επίμυων, αποδίδονται σε απλές διακυμάνσεις οφειλόμενες σε μικρολοιμώξεις και οπωσδήποτε δεν έχουν στατιστική σημασία σχετιζόμενη με τη λήψη του εκχυλίσματος. Η χρήση του εκχυλίσματος φαίνεται, επίσης, να επουλώνει τις πληγές και να επιφέρει κάποια αντισηψία. Οι χειρουργικές τομές στο πειραματόζωο, στα οποία αποκαλύπτεται η έξω σφαγίτιδα φλέβα για την πραγματοποίηση της αιμοληψίας, φαίνεται να επουλώνονται ταχύτερα από τις αντίστοιχες των ζώων της ομάδας ελέγχου (247,254,256). Η πρόσληψη τροφής και ύδατος, η κινητικότητα και η εν γένει συμπεριφορά των πειραματόζωων κυμάνθηκαν σε φυσιολογικά επίπεδα.

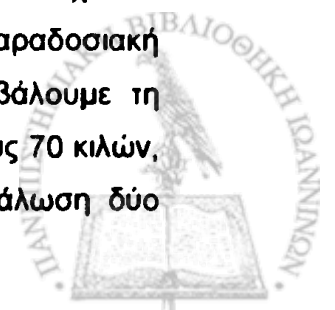
Η ιστολογική /παθολογοανατομική εξέταση έδειξε ότι και οι δύο ομάδες εμφάνισαν αύξηση της ανάπτυξης όγκων. Η ομάδα που λάμβανε το αλκοολικό εκχύλισμα εμφάνισε όγκους διαφορετικής ιστολογικής εικόνας από αυτή των



πειραματόζων της ομάδας ελέγχου, οι οποίοι εντοπίστηκαν στην περιοχή άμεσης επαφής με τον στοματικό βλεννογόνο και τον βλεννογόνο των χειλέων. Οι όγκοι αυτοί θα μπορούσαν, πιθανά, να αποδοθούν στις υψηλές και παρατεταμένες σε χρόνο δόσεις οινοπνεύματος. Κανένα πειραματόζωο της ομάδας αυτής δεν εμφάνισε σάρκωμα σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου, ούτε μεταστάσεις. Επίσης, ένας σχετικά αυξημένος αριθμός πειραματόζων στην ομάδα αλκοολικού εκχυλίσματος έδωσε, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, παθολογοανατομικά στοιχεία ήπιας ηπατικής βλάβης αλκοολικού τύπου, χωρίς όμως αντίστοιχη αύξηση ηπατικών ενζύμων, χαρακτηριστική λειτουργικής ανωμαλίας. Ως εκ τούτου, τα ευρήματα αυτά δέον όπως αποδίδονται κυρίως στην δράση της αλκοόλης και όχι των συστατικών του εκχυλίσματος (260,261).

Από τη μελέτη βιωσιμότητας, προκύπτει ότι οι διάρκειες ζωής των νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων και των δυο ομάδων (πειραματικής και ελέγχου) είναι μικρότερες από τη θεωρητική διάρκεια επιβίωσης του επίμυου Wistar (260). Επίσης, είναι φανερό ότι τα ζώα της πειραματικής ομάδας είχαν σημαντικά μικρότερη διάρκεια ζωής, σε σχέση με τα πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου. Η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων είναι περίπου τρεις μήνες. Ο μέσος όρος ζωής των πειραματόζων της ομάδας ελέγχου (2,23 έτη) είναι μεν μικρότερος από το θεωρητικό μέσο όρο ζωής των επίμυων Wistar (2,5 - 3 έτη), κρίνεται όμως ότι ευρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων, δεδομένων των συνθηκών του εγκλεισμού των πειραματόζων σε συνθήκες εργαστηρίου. Αντίθετα, ο μέσος όρος ζωής της πειραματικής ομάδας (1,98 έτη) ήταν σημαντικά μικρότερος, τόσο από αυτόν της ομάδας ελέγχου, όσο και από το θεωρητικό μέσο όρο διάρκειας επιβίωσης των επίμυων Wistar (260).

Η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγηθεί από την ύπαρξη σημαντικών ποσοτήτων αλκοόλης, που υπήρχαν στο εκχύλισμα, το οποίο χορηγήθηκε στα πειραματόζωα της πειραματικής ομάδας. Στην εξήγηση αυτή συμβάλουν και τα αποτελέσματα του μακροσκοπικού παθολογοανατομικού ελέγχου, τα οποία ανέδειξαν αλλοιώσεις αλκοολικού τύπου στα πειραματόζωα αυτά. Τα ζώα της πειραματικής ομάδας έλαβαν μεγάλες ποσότητες εκχυλίσματος, συνοδευόμενες από αξιοσημείωτες ποσότητες αιθυλικής αλκοόλης. Το πόσιμο νερό περιείχε σταθερά 1% αιθυλικής αλκοόλης. Οι επίμυες της ομάδας του πειράματος λάμβαναν σε καθημερινή βάση ποσότητα εκχυλίσματος τουλάχιστον 70 φορές μεγαλύτερη από την αντιστοιχούσα στη δραστική θεραπευτική δόση του ανθρώπου, σύμφωνα με την παραδοσιακή χορήγηση του εκχυλίσματος στη γειτονική χώρα Αλβανία. Εάν προβάσουμε τη χορηγούμενη ημερήσια δόση σε έναν άνθρωπο μέσου σωματικού βάρους 70 κιλών, τότε η ημερήσια κατανάλωση του εκχυλίσματος αντιστοιχεί σε κατανάλωση δύο



ποτηριών του νερού αλκοολικό ποτό 40° ανά ημέρα. Εκ των ανωτέρω συνάγεται ότι, η μείωση της διάρκειας ζωής των επίμυων *Wistar* που ελάμβαναν το αλκοολικό εκχύλισμα καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens*, είναι πιθανό ότι δεν οφείλεται στο εκχύλισμα αυτό καθαυτό, αλλά στη μεγάλη περιεκτικότητά του σε αλκοόλη. Για την εξακρίβωση των αιτίων που προκάλεσαν τη μείωση της διάρκειας ζωής των επίμυων της πειραματικής ομάδας, απαιτείται λεπτομερής παθολογική εξέταση και ακριβής ιστολογικός έλεγχος, έτσι ώστε να μελετηθεί η πιθανή τοξικότητα του εκχυλίσματος των καρπών κυπαρισσιού.

Ακολούθως της μελέτης δράσης του αλκοολικού εκχυλίσματος στο σύνολό του επί της χοληστερόλης επίμυων *Wistar*, πραγματοποιήθηκε η μελέτη δράσης της α -κεδρόλης. Σύμφωνα με τη χημική ανάλυση, η α -κεδρόλη ήταν το συστατικό που ευρέθη σε μεγαλύτερο ποσοστό στο κλάσμα 5 του εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens*. Πραγματοποιήθηκε πιλοτική μελέτη χορήγησης της α -κεδρόλης και έλεγχος δράσης της στην ολική χοληστερόλη νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων. Χορηγήθηκαν διαλύματα κεδρόλης (συνθετική κεδρόλη) σε διάφορες συγκεντρώσεις, στο ύδωρ των πειραματόζωων. Τα αλκοολικά διαλύματα κεδρόλης δεν φάνηκε να επιδρούν θετικά στη μείωση της χοληστερόλης των πειραματόζωων στην παρούσα φάση. Προτείνεται η πιλοτική αυτή μελέτη να επεκταθεί σε μεγαλύτερο αριθμό πειραματόζωων, καθώς και να πραγματοποιηθεί μελέτη με αυστηρότερο πειραματικό πρωτόκολλο, έτσι ώστε να εξακριβωθεί εάν η δραστηριότητα του εκχυλίσματος στη μείωση της ολικής χοληστερόλης οφείλεται στο εκχύλισμα στο σύνολό του, ή σε συνεργική δράση ορισμένων ουσιών που περιέχονται στο εκχύλισμα ή, τέλος, σε δράση μεμονωμένων ουσιών, άλλων, εκτός της α -κεδρόλης.

Παρ' όλα αυτά, η α -κεδρόλη φάνηκε να έχει αξιόλογη αντι-συσσωρευτική δράση σε αιμοπετάλια υγιών ανθρώπων. Από την *ex vivo* μελέτη αντι-αιμοπεταλιακής δράσης της κεδρόλης, σε αίμα υγιών ανθρώπων, διαπιστώθηκε ότι η κεδρόλη έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση με ισχυρότερη αναστολή στη συσσωρευτική δράση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF). Επίσης, το εκχύλισμα έχει και αυτό ισχυρές αντιαιμοπεταλιακές δράσεις σε αραιώσεις από 1/250 έως 1/500 με ισχυρότερη αυτή στον PAF. Οι ανασταλτικές της συσσώρευσης (αντιαιμοπεταλιακές) δράσεις του εκχυλίσματος μπορεί να οφείλονται στην υψηλή περιεκτικότητά του σε κεδρόλη (266), στην περιεκτικότητά του σε μανούλη, η οποία έχει και αυτή αντιαιμοπεταλιακή δράση (267) ή, γενικώς, στις περιεχόμενες αντιοξειδωτικές ουσίες, οι οποίες μπορεί να λειτουργήσουν ως αντιαιμοπεταλιακά (268).



Συνολικά, εφόσον αποδειχθεί ότι η χορήγηση του αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* θα είναι ασφαλής για τον άνθρωπο, τα αποτελέσματα στην επίδραση επί της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων θα είναι ίσως θετικότερα ακόμη και από αυτά της χορήγησης φυτοστερολών-φυτοστανολών (187,192,200,202-215). Όπως φαίνεται από την παραδοσιακή χρήση του εκχυλίσματος στη γειτονική χώρα Αλβανία, το εκχύλισμα κυπαρισσιού φαίνεται να έχει επίδραση μεγαλύτερης διάρκειας και μετά τη διακοπή της χορήγησής του, σε σχέση με τις στερόλες (219). Επίσης, είναι πιθανό ότι το αλκοολικό εκχύλισμα επηρεάζει και άλλους μηχανισμούς (βιοσύνθεση της χοληστερόλης), εκτός αυτού της απορρόφησης της χοληστερόλης, όπου δρουν οι στερόλες (224), οπότε αναμένεται να έχει ακόμη μεγαλύτερη αξία στη μείωση της ολικής χοληστερόλης στο αίμα.

Γενικότερα, το εκχύλισμα καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* μπορεί να αποδειχθεί πολύ χρήσιμο στην προστασία από τις καρδιοπάθειες, δεδομένου ότι παρουσιάζει πολύπλευρη δράση (αντιλιπιδαιμική και αντισυσσωρευτική των αιμοπεταλίων), χωρίς να εμφανίζει εκ πρώτης όψεως σοβαρά μειονεκτήματα, έναντι των άλλων μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την προστασία από τις καρδιοπάθειες [π.χ. φάρμακα με παρενέργειες σε άλλα οργανικά συστήματα (2,56,136,140,141) ή αυστηρές δίαιτες που κουράζουν τον ασθενή (57,61,70)]. Μπορεί να χορηγείται είτε μόνο του, ή σε συνδυασμό με τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων, για την αποτελεσματικότερη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ του ατόμου, παρόμοια με τις φυτοστερόλες (217,229). Στα παραπάνω θετικά οφέλη θα πρέπει να προστεθεί και το γεγονός ότι το κυπαρίσσι είναι ένα δέντρο που ευρίσκεται σε αφθονία στην περιοχή της Μεσογείου (242,243), έτσι ώστε είναι εύκολο να συνοδεύει τη Μεσογειακή διατροφή και να χορηγείται ως ενισχυτικός παράγων για την καταπολέμηση των καρδιοπαθειών. Επίσης, μπορεί εύκολα να καλλιεργηθεί, έτσι ώστε να είναι διαθέσιμες μεγάλες ποσότητες καρπών, προκειμένου για την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων εκχυλίσματος και τη διάθεσή του στο εμπόριο ως τρόφιμο.

Η εύρεση ενός φυτικού /φυσικού σκευάσματος που αντιμετωπίζει πολύπλευρα τις φυσιολογικές δυσλειτουργίες που δύναται να οδηγήσουν στην πρόκληση καρδιοπάθειας, το οποίο δεν είναι ούτε δαπανηρό να παραχθεί, ούτε και δύσκολο να καταναλωθεί από τον άνθρωπο, μπορεί να είναι η απάντηση στις δυσοίωνες στατιστικές πάλι αναφέρουν ότι η στεφανιαία καρδιοπάθεια θα αποτελέσει την πρώτη αιτία θανάτων στον κόσμο έως το έτος 2020 (23,24).



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

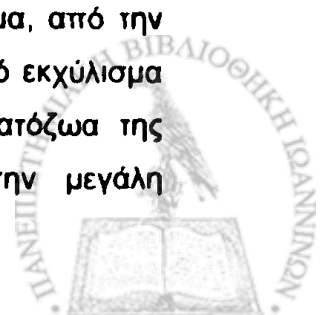
Η παρούσα μελέτη είχε σκοπό τη χημική ανάλυση αλκοολικού εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* και την ανίχνευση της επίδρασης του εκχυλίσματος στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ επίμυων Wistar.

Στα πλαίσια της διερεύνησης της ταυτότητας των δραστικών ουσιών που περιέχονται στο αλκοολικό εκχύλισμα των καρπών του κυπαρισσιού και του ποσοτικού προσδιορισμού αυτών, πραγματοποιήθηκε χημική ανάλυση του εκχυλίσματος. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης κατέδειξαν την παρουσία α-κεδρόλης σε μεγάλη συγκέντρωση μέσα στο αλκοολικό εκχύλισμα.

Τα θετικά αποτελέσματα της χορήγησης του αλκοολικού εκχυλίσματος, όσον αφορά στη μείωση της ολικής χοληστερόλης, είναι εξαιρετικά ελπιδοφόρα, επιβεβαιώνουν τη δράση του εκχυλίσματος κατά την παραδοσιακή χρήση του από υπερχοληστερολαιμικά άτομα στη γειτονική χώρα Αλβανία και δημιουργούν ορίζοντες για περαιτέρω έρευνα. Το εκχύλισμα παρουσίασε σαφή δράση όσον αφορά στη μείωση της ολικής χοληστερόλης, τόσο όταν αυτή ευρίσκεται σε φυσιολογικό επίπεδο στο πλάσμα του αίματος, όσο και όταν ευρίσκεται σε υψηλό επίπεδο. Ωστόσο, στην περίπτωση των υπερχοληστερολαιμικών επίμυων, παρατηρήθηκε περισσότερο η μείωση του ρυθμού ανόδου της ολικής χοληστερόλης. Το γεγονός αυτό δεν υποβαθμίζει τη σημασία της θετικής επίδρασης του εκχυλίσματος.

Η επίδραση του εκχυλίσματος στη μείωση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων του αίματος απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Η παρατηρούμενη μείωση της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων ήταν παρόμοια τόσο για την πειραματική όσο και για την ομάδα ελέγχου σε όλες τις μελέτες, ώστε η διακύμανση αυτή να μην μπορεί να αποδοθεί στη χορήγηση του αλκοολικού εκχυλίσματος. Οι υπόλοιπες βιοχημικές παράμετροι δεν παρουσίασαν συνολικά σημαντικές μεταβολές. Επίσης, οι αιματολογικές παράμετροι διαμόρφωσαν γενικά ένα φυσιολογικό προφίλ.

Τα ευρήματα του παθολογοανατομικού/ιστολογικού ελέγχου αναφέρονται σε αλλοιώσεις κυρίως αλκοολικού τύπου. Οι αλλοιώσεις αυτές πιθανά μπορούν να αποδοθούν περισσότερο στη δράση της αλκοόλης και λιγότερο στα συστατικά του εκχυλίσματος, λαμβανομένου υπόψη και του ότι η ποσότητα αλκοόλης που λάμβαναν οι επίμυες του πειράματος ήταν αξιοσημείωτα μεγάλη. Ακόμα, από την μελέτη βιωσιμότητας προέκυψε ότι τα ζώα που λάμβαναν το αλκοολικό εκχύλισμα είχαν σημαντικά μικρότερη διάρκεια ζωής, σε σχέση με τα πειραματόζωα της ομάδας ελέγχου, γεγονός που μπορεί επίσης να οφείλεται στην μεγάλη περιεκτικότητα του εκχυλίσματος σε αλκοόλη.

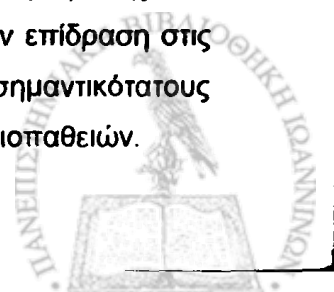


Εκτός από το εκχύλισμα στο σύνολό του, θεωρήθηκε σημαντικό να μελετηθεί η δράση της κεδρόλης στη μείωση της χοληστερόλης. Πραγματοποιήθηκε πιλοτική μελέτη της επίδρασης διαλυμάτων κεδρόλης επί της ολικής χοληστερόλης νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων. Βάσει των αποτελεσμάτων της πιλοτικής αυτής μελέτης, η κεδρόλη δεν φαίνεται να επιδρά θετικά στη μείωση της χοληστερόλης των πειραματόζων. Μελετήθηκε, επίσης, η αντιαιμοπεταλιακή δράση της κεδρόλης και ολόκληρου του εκχυλίσματος, καθώς η πιθανή αντιαιμοπεταλιακή δράση σε συνδυασμό με τη δράση στη μείωση της ολικής χοληστερόλης θα συντελέσει έτι περαιτέρω στην προστατευτική δράση του εκχυλίσματος των καρπών του κυπαρισσιού κατά των καρδιοπαθειών. Από τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η κεδρόλη και το εκχύλισμα έχουν αξιόλογη αντιαιμοπεταλιακή δράση (αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων).

Η παρούσα μελέτη υποδεικνύει ότι η χορήγηση του εκχυλίσματος στους επίμυες, εκτός του ότι μειώνει τη χοληστερόλη, μπορεί να θεωρηθεί αρκετά ασφαλής, εφόσον δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις τιμές των άλλων βιοχημικών καθώς και των αιματολογικών παραμέτρων των πειραματόζων. Λόγω και της αντισυσσωρευτικής δράσης του εκχυλίσματος στα αιμοπετάλια, τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν ως ένα βαθμό τη χρήση του εκχυλίσματος στην παραδοσιακή ιατρική στη γειτονική χώρα Αλβανία ως «πολυφάρμακο» για την αντιμετώπιση διαφόρων ασθενειών.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν μπορούν να επεκταθούν και στους ανθρώπους. Απαιτείται επιπλέον μελέτη της πιθανής τοξικής δράσης του εκχυλίσματος των καρπών κυπαρισσιού, προκειμένου να χορηγηθεί με ασφάλεια στους ανθρώπους. Η μελέτη αυτή θα αναδείξει με ακρίβεια κατά πόσο οι ευρεθείσες στον παθολογοανατομικό / ιστολογικό έλεγχο αλλοιώσεις στα πειραματόζα, οφείλονται περισσότερο στην τοξικότητα της αλκοόλης ή στα συστατικά των καρπών κυπαρισσιού. Επίσης, θα πρέπει να καθοριστεί η απαιτούμενη δόση, η οποία θα επιδρά θετικά στη μείωση της χοληστερόλης, αλλά και δεν θα έχει αρνητικές επιπτώσεις στον ανθρώπινο οργανισμό.

Για την ανάδειξη της δράσης του εκχυλίσματος στο λιπιδαιμικό προφίλ του ανθρώπου καθώς και την ασφάλεια της χορήγησής του απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες. Οι μελέτες αυτές μπορούν να επεκταθούν και σε άλλα, εκτός της κεδρόλης, συστατικά ή συνδυασμό συστατικών, τα οποία θα απομονωθούν από το εκχύλισμα και θα ταυτοποιηθούν με περαιτέρω αναλύσεις. Επίσης, η μελέτη δράσης του εκχυλίσματος ή συστατικών του θα πρέπει να συμπεριλάβει και την επίδραση στις λιποπρωτεΐνες LDL-C και HDL-C, οι οποίες αποτελούν σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν (αρνητικά ή θετικά) την εμφάνιση καρδιοπαθειών.



Ένας πολύ ενδιαφέρων τομέας μελλοντικής έρευνας αφορά την ανίχνευση του μηχανισμού δράσης του εκχυλίσματος, έτσι ώστε να διαφανεί αν το εκχύλισμα επιδρά στην απορρόφηση της χοληστερόλης της τροφής ή στην παρεμπόδιση του μηχανισμού ενδογενούς παραγωγής (βιοσύνθεσης) της χοληστερόλης. Η μελέτη του μηχανισμού μπορεί να αφορά στη διαπίστωση της δράσης του εκχυλίσματος, στη δέσμευση των LDL υποδοχέων στα επιφανειακά κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων ή στην παρεμπόδιση της δράσης του ενζύμου που ρυθμίζει τη σύνθεση της χοληστερόλης και των λιποπρωτεϊνών. Επίσης, εκτός από το εκχύλισμα στο σύνολό του, θα ήταν ενδιαφέρον να μελετηθεί ο μηχανισμός δράσης και κάποιων άλλων κυρίαρχων συστατικών του (εκτός της κεδρόλης), ή συνδυασμού αυτών, καθότι, είναι δυνατόν διαφορετικές ουσίες του εκχυλίσματος να δρουν σε διαφορετικές φάσεις της απορρόφησης ή /και του μεταβολισμού των λιπιδίων στον ανθρώπινο οργανισμό.

Απώτερος σκοπός της μελέτης αντιλιπιδαιμικής δράσης του εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* είναι η ενσωμάτωσή του σε τρόφιμα, τα οποία θα μπορούν να συμπεριληφθούν στην διατροφή ανθρώπων, για τη μείωση της χοληστερόλης τους. Τα εμπλουτισμένα αυτά τρόφιμα μπορεί να έχουν τη μορφή λαδιού, μαργαρίνης ή άλλων τροφίμων. Το εκχύλισμα μπορεί να συμπυκνωθεί (απομάκρυνση του μεγαλύτερου ποσοστού της αιθυλικής αλκοόλης, με ήπια μέσα) πριν από την προσθήκη του στο τρόφιμο, έτσι ώστε να αποφευχθούν οι όποιες αρνητικές δράσεις της αλκοόλης. Στο εμπλουτιζόμενο τρόφιμο θα μπορούσαν να προστεθούν, μαζί με το εκχύλισμα, και αντιοξειδωτικές ουσίες (όπως η βιταμίνη E), έτσι ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα οξειδωτικής αλλοίωσής του. Με δοκιμές χορήγησης των εμπλουτισμένων τροφίμων στους ανθρώπους θα είναι δυνατόν να καθοριστεί η ακριβής ποσότητα του εκχυλίσματος που πρέπει να προστεθεί σε αυτά, έτσι ώστε η ποσότητα του τροφίμου που καταναλώνει καθημερινά ο άνθρωπος υπό κανονικές συνθήκες να έχει τις προσδοκώμενες προστατευτικές για την υγεία ιδιότητες.

Συνολικά, η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι το αλκοολικό εκχύλισμα των καρπών του κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* έχει τη δυνατότητα να συμβάλλει ουσιαστικά στη μείωση της χοληστερόλης. Μακροχρόνιες έρευνες απαιτούνται για τη μελέτη των μηχανισμών δράσης του εκχυλίσματος, για τον αποκλεισμό τυχόν αρνητικών επιδράσεων του στον άνθρωπο, όπως επίσης και για την κατάλληλη μορφή και χρησιμοποιούμενη δόση του στον άνθρωπο.



ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρούσα κατάσταση: Η υπερλιπιδαιμία είναι μια παθολογική κατάσταση, η οποία συνδέεται στενά με τις καρδιοπάθειες. Για την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι (δίαιτα, άσκηση, συμπληρώματα διατροφής) και κυρίως φάρμακα, η μακροχρόνια χρήση των οποίων προκαλεί σε ορισμένες περιπτώσεις παρενέργειες στον οργανισμό. Στη γειτονική χώρα, Αλβανία, πολλοί άνθρωποι παραδοσιακά χρησιμοποιούν το αλκοολικό εκχύλισμα των καρπών του κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* για τη θεραπεία διαφόρων διαταραχών, μεταξύ των οποίων και της υπερλιπιδαιμίας. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η χημική ανάλυση του αλκοολικού εκχυλίσματος των καρπών του κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* για την ταυτοποίηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό κύριων συστατικών ουσιών που περιέχονται σε αυτό, αλλά και η αξιολόγηση της επίδρασης του εκχυλίσματος και ενός κύριου συστατικού του στο λιπιδαιμικό προφίλ των επίμυων *Wistar*.

Υλικά και Μέθοδοι: Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε σε πέντε στάδια-μελέτες, οι οποίες αφορούσαν: α) τη χημική ανάλυση του εκχυλίσματος, με σκοπό την ταυτοποίηση και τον ποσοτικό προσδιορισμό κύριων συστατικών ουσιών του, β) τη χορήγηση του εκχυλίσματος σε νορμοχοληστερολαιμικούς επίμυες *Wistar*, γ) τη χορήγηση του εκχυλίσματος σε υπερχοληστερολαιμικούς επίμυες *Wistar*, δ) τη χορήγηση κεδρόλης (κύριο συστατικό που ευρέθη κατά την ανάλυση του εκχυλίσματος) σε νορμοχοληστερολαιμικούς επίμυες *Wistar* και ε) τη μελέτη αντιαιμοπεταλιακής δράσης του εκχυλίσματος και της κεδρόλης (σε ανθρώπινα αιμοπετάλια).

Αποτελέσματα: Κατά τη χημική ανάλυση του εκχυλίσματος, μέσω διαδοχικών χρωματογραφικών και φασματοσκοπικών μεθόδων, ευρέθησαν τέσσερις κύριες ουσίες στο καθαρότερο κλάσμα, από τις οποίες η α-κεδρόλη ευρέθη σε ποσοστό 60% του κλάσματος αυτού. Η χορήγηση του εκχυλίσματος είχε ως αποτέλεσμα την ουσιαστική μείωση της ολικής χοληστερόλης στον ορό του αίματος των νορμοχοληστερολαιμικών επίμυων, όπως επίσης και τη μείωση του ρυθμού ανόδου της χοληστερόλης υπερχοληστερολαιμικών επίμυων. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ορατά σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Η επίδραση του εκχυλίσματος στα τριγλυκερίδια του αίματος απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Η χορήγηση του εκχυλίσματος δεν φάνηκε να έχει αρνητικά αποτελέσματα στους αιματολογικούς δείκτες των επίμυων, ενώ προκαλεί αντισηψία. Εκτός από την υπολιπιδαιμική δράση, το εκχύλισμα εμφανίζει και αντιαιμοπεταλιακή δράση, ενώ η κεδρόλη



εμφανίζει μόνο αντιαιμοπεταλιακή δράση. Η περιεχόμενη στο εκχύλισμα αλκοόλη φαίνεται να επιδρά αρνητικά στη διάρκεια ζωής των επίμυων.

Συμπέρασμα: Η χορήγηση του εκχυλίσματος καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* έχει σημαντική επίδραση στη μείωση της ολικής χοληστερόλης των επίμυων *Wistar*. Επιπλέον, το εκχύλισμα εμφανίζει αξιόλογη αντιαιμοπεταλιακή δράση. Τα αποτελέσματά της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι το εκχύλισμα καρπών κυπαρισσιού *Cupressus Sempervirens* μπορεί στο μέλλον να είναι ωφέλιμο για την προστασία από τις καρδιακές νόσους. Η χημική ανάλυση του εκχυλίσματος δέον να επεκταθεί και στις ουσίες υψηλής πολικότητας, προκειμένου για την εύρεση ουσιών που να εμφανίζουν αντιλιπιδαιμική δράση. Μακροχρόνιες έρευνες απαιτούνται για τη μελέτη των μηχανισμών δράσης του εκχυλίσματος, για τον αποκλεισμό τυχόν αρνητικών επιδράσεων στον άνθρωπο, όπως επίσης και για την κατάλληλη μορφή και χορηγούμενη δόση του στον άνθρωπο.



SUMMARY

CHEMICAL ANALYSIS OF A PLANT PRODUCT AND STUDY OF ITS EFFECT ON SERUM LIPID PARAMETERS IN WISTAR RATS.

PANAGIOTA A. SKAFIDA

Background: Hyperlipidemia is a pathological state, with a close connection to heart disease. Several methods are used in the treatment of hyperlipidemia, among which are diet, exercise, administration of food supplements and, more often, lipid-lowering drugs, which are expensive and can have serious side effects.

The cone extract of *Cupressus Sempervirens* is used by the traditional medicine in the treatment of hyperlipidemia. To the best of our knowledge, no research has been conducted so far, concerning the effects of this particular extract and its constituents on serum lipid parameters in animals or humans.

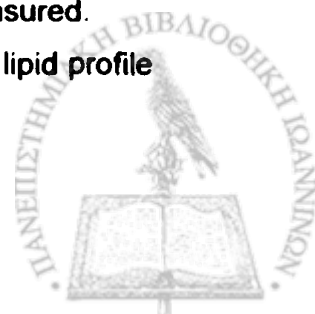
The purpose of the study was to analyze the alcoholic extract of *Cupressus Sempervirens* cones (CSE), determine its chemical composition and assess the effect of the alcoholic extract and a main constituent on the serum lipid profile of Wistar rats.

Materials and Methods: The study was conducted in five phases, as follows:

First, CSE was concentrated and Thin Layer Chromatography (TLC) was performed in order to make a first examination of its composition. CSE was, then, submitted to fractionation by Vacuum Liquid Chromatography (VLC) and the purity of the fractions was monitored by TLC. The purest fraction was selected for further examination using Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS), for the qualitative and quantitative determination of its main constituents. The identity of the main compounds of the purest fraction was verified using the standard spectra from the Wiley GC-MS libraries.

At the second and third phase, the effect of CSE on the serum lipid profile of Wistar rats was assessed, in normocholesterolemic and hypercholesterolemic adult rats. In each case, the animals were divided into two groups. One group received CSE while the other group served as control. Serum lipid parameters (total cholesterol, triglycerides), other biochemical and hematological parameters were measured.

At the fourth phase, the effect of a main constituent of CSE on the serum lipid profile of normocholesterolemic adult Wistar rats was assessed.



Finally, at the fifth phase, the antiplatelet activity of CSE and a main constituent of CSE was examined *ex-vivo*, using blood platelets from healthy adult humans. The aggregation of the platelets was induced by standard solutions of ADP, collagen, epinephrine and PAF (Platelet Activating Factor). Then, CSE and a main constituent of CSE (in several concentrations) were added to the aggregated platelets and the percentage (%) of inversion of the maximum aggregation was measured.

Results: The chemical analysis revealed that CSE contains compounds of medium and high polarity. Fractionation of CSE resulted in ten fractions. Fraction 5 was the most pure. GC-MS analysis of fraction 5 showed that it consists of four main compounds: α -cedrol (60%), 13-*epi*-manool (11,5%), deoxyquinone-dimethyl-ether (16%) and an unknown substance (12,5%).

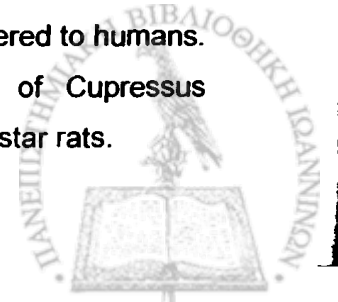
The oral administration of CSE resulted in a substantial decrease in serum total cholesterol in normocholesterolemic Wistar rats (26,26% - 26,96%, $p < 0,01$). When CSE was administered in hypercholesterolemic rats, serum total cholesterol of the experimental group continued to rise, but, at a lower rate compared to the control group (21%, $p < 0,01$). These results were noticeable shortly after the beginning of the administration of CSE. The effect of CSE in serum triglycerides of Wistar rats requires further investigation. No significant changes were observed, between the experimental and the control group of Wistar rats, in any of the other biochemical and hematological parameters.

The oral administration of cedrol did not have any significant effect in serum total cholesterol in normocholesterolemic Wistar rats.

Both CSE and cedrol present a significant antiplatelet activity, showing the greatest inversion of aggregation in platelets aggregated by PAF.

Discussion: The oral administration of the alcoholic extract of *Cupressus Sempervirens* cones presents a significant lipid-lowering effect in Wistar rats. The lipid-lowering effect in combination to the inhibition of platelet aggregation, presented also by CSE, may have an overall protective effect against heart disease. The administration of CSE in rats might be quite safe since no significant changes in the other biochemical and the hematological parameters were observed. The chemical analysis showed that CSE contains a great number of compounds and some of the main constituents of CSE were identified. Further analysis will reveal the nature of other substances presented in smaller percentages into CSE. Further studies are needed in order to define the lipid lowering mechanism of CSE and assess its safety, over a long period of time, before CSE is administered to humans.

Conclusion: The oral administration of the alcoholic extract of *Cupressus Sempervirens* cones presents a significant lipid-lowering effect in Wistar rats.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

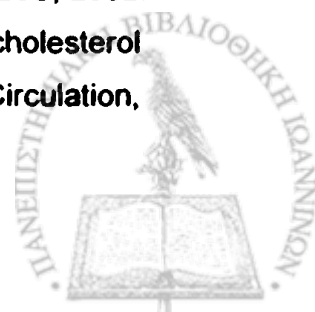
1. Karlson, P.: Βιοχημεία. Μετάφραση: Σέκερης, Κ.Ε., Φραγκούλης, Ε., Σέκερη-Παταργιά, Κ.Ε. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, σελ. 253-298, 1984.
2. Gurr M.I., Harwood J.L.: Lipid Biochemistry, an Introduction. 4th edn, Chapman & Hall (Éds), London, pp. 1, 4-9, 162-241 & 263-265, 1991.
3. Gotto Jr, A. M. : Lipid management in diabetic patients: Lessons from prevention trials. The American Journal of Medicine, 112(8A): 19S-26S, 2002.
4. Anderson, R.A., Debusk, R., Hart, J.A. et al.: Hypercholesterolemia. Health and Age Network, public site, 2001.
www.healthandage.com/html/res/com/ConsConditions/Hypercholesterolemiac.html.
5. Beckman, J.A., Greager, M.A., Libby, P.: Diabetes and atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. The Journal of the American Medical Association, 287(19): 2570-2581.
6. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. Diabetes Care, 25(1S): 574-577, 2002.
7. Evans, J.M.M., Wang, J., Morris, A.D.: Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. British Medical Journal, 321(20): 1-5, 2002.
8. Haffner, S.M., Stern, M.P., Hazuda, H.P. et al.: Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease begins before the onset of clinical diabetes? The Journal of the American Medical Association, 263(21): 2893, 1990.
9. Haffner, S.M., Mykkanen, L., Festa, A. et al.: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects. Circulation, 101(9): 975-980, 2000.
10. Lehto, S., Ronnema, T., Haffner, S.M. et al.: Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. Diabetes, 46(8): 1354-1359, 1997.
11. Anonymous. The link between diabetes and cardiovascular disease. National Institute of Health, 2002. www.ndep.nih.gov.
12. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom



- prospective diabetes study (UKPDS:23). *British Medical Journal*, 316 (7134): 823-828, 1998.
13. Kerr, M.: Metabolic syndrome strongly linked to MI and stroke. *Medscape Medical News*, 2003. www.medscape.com.
 14. Isles, C.G., Hole, D.J., Gillis, C.R. et al.: Plasma cholesterol, coronary heart disease and cancer in the Renfrew and Paisley survey. *British Medical Journal*, 298(6678): 920-924, 1989.
 15. Nissen, S.E.: Who is at risk for atherosclerotic disease? Lessons from intravascular ultrasound. *The American Journal of Medicine*, 112(8A): 27S-33S, 2002.
 16. Law, M.R., Thompson, S.G., & Wald, N.J.: Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *British Medical Journal*, 308: 373-379, 1994.
 17. Gorman, C.: Bad news on cholesterol. *Time Magazine*, September 2, 1996. www.time.com/time/magazine/article.html.
 18. Rosengren, A., Wilhelmsen, L., Eriksson, E. et al.: Lipoprotein (a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. *British Medical Journal*, 301(6763): 1248-1251, 1990.
 19. Bostom, A.G., Gagnon, D.R., Cupples, A. et al.: A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart study. *Circulation*, 90(4): 1688-1695., 1994.
 20. Gordon, D.J., Probstfield, J.L., Garrison, R.J. et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, 79(1): 8-15, 1989.
 21. Anonymous: Cholesterol and heart disease. Physician's Committee for Responsible Medicine, 2003. www.pcrm.org/health/pdfs/pv_cholhrtdis.pdf.
 22. Uemura, K., & Piza, Z: Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Statistics Quarterly*, 41(3-4): 155-178, 1988.
 23. Πίτσαβος, Χ. & Χρυσοχόου Χ.: Η φυσιογνωμία του καρδιαγγειακού κινδύνου στον Ελληνικό πληθυσμό. *Αθήρωμα*, 5(4): 1, 2001.
 24. World Health Organization. Mortality Database. Table 1: Number of registered deaths, Greece, 2003. www3.who.int/whosis/menu.cfm
 25. Τριχοπούλου, Α.: Το πρόγραμμα ΕΠΙΚ (Ευρωπαϊκό πρόγραμμα Ιατρικής και Κοινωνίας). *Αθήρωμα*, 6(3): 2002.



26. Ελληνική Ομάδα ΕΠΙΚ: 3^ο ενημερωτικό φυλλάδιο προς του εθελοντές του ΕΠΙΚ. Αθήνα: Εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, 2002.
27. Σπαντιδέας, Α. Ν., Αδαμόπουλος, Δ. Α., Παυλίδης Γ. Σ.: Νόσοι της Καρδιάς και των Αγγείων.
www.iatronet.gr/htmlpages/mainpages/ygianosoi/nosoikardiasaggion/asth_kardia_main.html.
28. Schaefer, E.J., Lichtenstein, A.H., Lamon-Fava, S. et al.: Lipoproteins, nutrition, aging, and atherosclerosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61(suppl): 726S-740S, 1995.
29. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Cholesterol Education Program. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. www.nhlbi.nih.gov.
30. Keys, A., Menotti, A., Karvonen, M.J. et al.: The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *American Journal of Epidemiology*, 124(6): 903-915, 1986.
31. Wood, D., DeBacker, G., Faergeman, O. et al.: Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Second Joint Task Force of European and Other Societies on Prevention of CHD, 2001.
www.escardio.org/pubinfo/prevention/slide226Nov01.pdf
32. Kris-Etherton, P.M., & Krummel, D. (1993). Role of nutrition in the prevention and treatment of coronary heart disease in women. *Journal of the American Dietetic Association*, 93(9): 987-993, 1993.
33. Mayo, J.L.: Dietary influences on cardiovascular disease and female cancer risk. *Clinical Nutrition Insights*, 5(8): 1-3, 1997.
34. Pearson, T., Rapaport, E., Criqui, M. et al.: Optimal risk factor management in the patient after coronary revascularization. *Circulation*, 90(6): 3125-3133, 1994.
35. Barbarash, O. L., Shabalina, L. V., Bergern, E. I. et al.: Phenomenon of preoperative stress in patients with ischemic heart disease. Assessment of its clinical and prognostic significance. *Terapevticheskii Arkhiv*, 70(12): 31-35, 1998.
36. Gotto Jr, A. M. : Lipid management in diabetic patients: lessons from prevention trials. *The American Journal of Medicine*, 112(8A): 19S-26S, 2002.
37. Holme, I.: An analysis of randomized trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease incidence. *Circulation*, 82(6): 1916-1924, 1990.



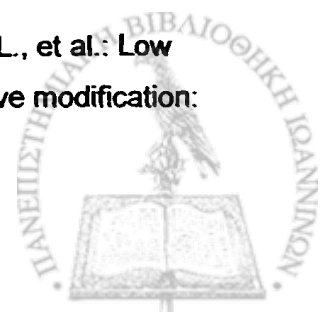
38. Jousilahti, P., Vartiainen, E., Pekkanen, J et al.: Serum cholesterol distribution and coronary heart disease risk. *Circulation*, 97(11): 1087-1094, 1998.
39. Stulc, T., & Ceska, R.: Cholesterol lowering and the vessel wall: New insights and future perspectives. *Physiological Research*, 50:461-471, 2001.
40. Rowland, T. W.: Exercise and children's health. Champaign, Illinois: Human Kinetics, pp. ,1990.
41. Καφάτος, Α. Γ. : Διατροφή για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. *Αθήρωμα*, 6(2): 1-2, 2002.
42. The Task Force on Risk Reduction: Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. *Circulation*, 95(9): 2329-2331, 1997.
43. Superko, H. R., & Krauss, R. M.: Coronary artery disease regression. Convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation*, 90(2): 1056-1069, 1994.
44. Levine, G. N., Keaney, J. F., & Vita, J. A.: Cholesterol reduction in cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 332(8): 512-521, 1995.
45. Ornish, D., Brown, S. E., Scherwitz, L. W. et al.: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet*, 336 (8708): 624-626, 1990.
46. Ornish, D., Scherwitz, L. W., Billings, J. H. et al.: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *Journal of the American Medical Association*, 281(15): 1380, 1999.
47. Mann, J.: Diseases of the heart and circulation: the role of dietary factors in aetiology and management. In *Human Nutrition and Dietetics*, J.S. Garrow & W.P.T. James (Eds). N.Y.: Churchill Livingstone.
48. Κάβουρας, Σ.: Φυσική δραστηριότητα και καρδιαγγειακά νοσήματα. *Αθήρωμα*, 6(3): 1, 2002.
49. Haskell, W. L., Alderman, E. L., Fair, J. M. et al.: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. *Circulation*, 89(3): 975-990, 1994.
50. Γκαργκουλάς, Α. Φ.: Αρτηριοσκλήρωση και διατροφή. Συσχετίσεις στοιχείων διατροφής με επικίνδυνους παράγοντες της αρτηριοσκλήρωσης σε παιδιά και εφήβους της περιοχής Αθηνών. Α δημοσίευτη διδακτορική διατριβή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής. Αθήνα, 1983.



51. The Nutrition Committee. Nutrition and Children. *Circulation*, 95: 2332-2333, 1997.
52. Wood P. D. : Dyslipoproteinemia. In J. S. Skinner (Ed.), *Exercise testing and exercise prescription for special cases*. Philadelphia: Lea & Febiger, pp. 135-147.
53. Shekelle, R. B., Shryock, A. M., Paul, O. et al.: Diet, serum cholesterol, and death from coronary heart disease. The Western Electric Study. *The New England Journal of Medicine*, 304(2): 65-70, 1981.
54. Schaefer, E.J., & Brousseau, M.E.: Diet, lipoproteins and coronary heart disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 27(3): 711-732, 1998.
55. Cagguila, A.W., & Mustad, V.A.: Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations: epidemiological studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65(suppl): 1597S-1610S, 1997.
56. Ahmed, S.M., Clasen, M.E., & Donnely, J.F.: Management of dyslipidemia in adults. *American Academy of Family Physicians*, 1998.
www.aafp.org/afp/980501ap/ahmed.html
57. Schaefer, E. J., Augustin, J. L., McNamara, J. R. et al.: Lipid lowering and weight reduction by home-delivered dietary modification in coronary heart disease patients taking statins. *The American Journal of Cardiology*, 87(8): 1000-1003, 2001.
58. Anonymous. Cholesterol and heart disease. Physicians Committee for Responsible Medicine. www.pcrm.org/health/pdfs/pv_cholhrtdis.pdf.
59. Hunninghake, D. B., Stein, E. A., Dujovne, C. A. et al.: The efficacy of intensive dietary therapy alone or combined with Lovastatin in outpatients with hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, 328(17): 1213-1219, 1993.
60. Ratzkin-Jackson, C. G.: *Nutrition for the recreational athlete*. Ann Arbor: CRC Press.
61. Rosenthal, R. L.: Effectiveness of altering serum cholesterol levels without drugs. *Baylord Univesity Medical Center Proceedings*, 13: 351-355, 2000.
62. Schaefer, E.J, Lamon-Fava, S., Ausman, L.M. et al.: Individual variability in lipoprotein cholesterol response to National Cholesterol Education Program Step II diets. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65(3): 823-830, 1997.



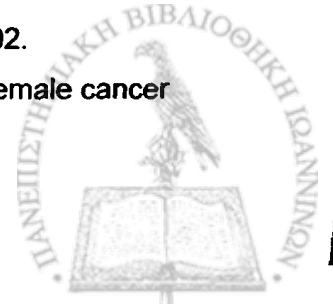
63. Manna, C., Galetti, P., Cucciolla, V. et al.: Olive oil hydroxytyrosol protects human erythrocytes against oxidative damages. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 10(3): 159-165, 1999.
64. Hollman, P.C.H., & Katan, M.B.: Dietary flavonoids: Intake, health effects and bioavailability. *Food and Chemical Toxicology*, 37(9-10): 937-942, 1999.
65. DeLorgeril, M., Renaud, S., Mamelle, N., Salen, P., Martin, J.L., et al.: Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 343(8911): 1454-1459, 1994.
66. Καφάτος, Α.: Πολυφαινόλες στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. *Αθήρωμα*, 6(3): 6-7, 2002.
67. Renaud, S., DeLorgeril, M., Delaye, J., Guidollet, J., Jacquard, F., et al.: Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61(suppl): 1360S-1367S, 1995.
68. DeLorgeril, M., Salen, P., Martin, J.L., Monjaud, I., Delaye, J., et al.: Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. *Circulation*, 99: 779-785, 1999.
69. Trichopoulou, A., Vasilopoulou, E., & Lagiou, A.: Mediterranean diet and coronary heart disease: are antioxidants critical? *Nutrition reviews*, 57(8): 253-255, 1999.
70. Katan, M.B., Grundy, S.M., & Willet W.C.: Beyond low fat diets. *The New England Journal of Medicine*, 337(8): 563-566, 1997.
71. Nicolosi, R.J.: Dietary fat saturation effects on low-lipoprotein concentrations and metabolism in various animal models. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65(suppl): 1617S-1627S, 1997.
72. Kromhout, D., Menotti, A., Bloemberg, B., Aravanis, C., Blackburn, H. et al.: Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: The Seven Countries study. *Preventive Medicine*, 24(3): 308-315, 1995.
73. Schaefer, E.J.: Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 75(2): 191-212, 2002.
74. Yu, S., Derr, J., Etherton, T.D., & Kris-Etherton, P.M.: Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61(5): 1129-1139, 1995.
75. Parthasarathy, S., Khoo, J.C., Miller, E., Barnett, J., Witztum, J.L., et al.: Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification:



- Implications for dietary prevention of atherosclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA, 87: 3894-3898, 1990.
76. Χειμώνας, Η.: Οδηγίες πρόληψης της στεφανιαίας νόσου στην κλινική πράξη της Δεύτερης Μικτής Ευρωπαϊκής Επιτροπής. Αθήρωμα, 5(4), 2001.
 77. Law, M.R., Wald, N.J., & Thompson, S.G.: By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *British Medical Journal*, 308(6925): 367-372, 1994.
 78. Mensink, R.P., & Katan, M.B.: Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. *The New England Journal of Medicine*, 323(7): 439-445, 1990.
 79. Judd, J.T., Clevidence, B.A., Muesing, R.A., Wittes, J., Sunkin, M.E., et al.: Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of health men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 59(4):861-868, 1994.
 80. Ascherio, A., Hennekens, C.H., Buring, J.E., Master, C., Stampfer, M.J., & Willet, W.C.: Trans fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation*, 89(1): 94-101, 1994.
 81. Σταματάκη, Α., Χρύσου, Ι., & Τσαρούχη Α.: Διατροφή και πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. *Διατροφή-Διαιτολογία*, Β6(1-2): 34-52, 2002.
 82. Mattson, F.H., & Grundy, S.M.: Comparison of effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *Journal of Lipid Research*, 26(2):194-202, 1985.
 83. Durrington, P.N., Bhatnagar, D., Mackness, M.L., et al.: Η χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων για ένα έτος σε στεφανιαίους ασθενείς που ελάμβαναν συμβαστατίνη και παρουσίαζαν υπερτριγλυκεριδαιμία ελάττωσε τα επίπεδα τριγλυκεριδίων. *Αθήρωμα*, 5(4): 4, 2001.
 84. Connor, S.L., & Connor, W.E.: Are fish oils beneficial in the prevention and treatment of coronary artery disease? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 66(suppl): 1020S-1031S.
 85. GISSI Prevenzione Investigators: Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. *The Lancet*, 354(9189): 447-455, 1999.
 86. Hyson, D.A., Schneeman, B.O., & Davis, P.A.: Almonds and almond oil have similar effects on plasma lipids and LDL oxidation in healthy men and women. *The Journal of Nutrition*, 132(4): 703-707, 2002.
 87. Korpela, R., Seppo, L., Laakso, J., Lilja, J., Karjala, K et al.: Dietary habits affect the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53(10): 802-807, 1999.



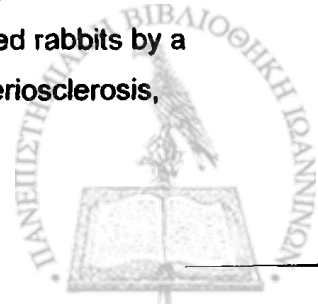
88. Swain, J.F., Rouse, I.L., Curlay, C.B., & Sacks, F.M.: Comparison of the effects of oat bran and low-fiber wheat on serum lipoprotein levels and blood pressure. *The New England Journal of Medicine*, 322(3): 147-152, 1990.
89. Bemelmans, W.J.E., Broer, J., Feskens, E.J.M., Smit, A.J., Muskiet, F.A.J. et al.: Effect of an increased intake of α -linolenic acid and group nutritional education on cardiovascular risk factors: The Mediterranean Alpha-linolenic Enriched Groningen Dietary Intervention (MARGARIN) study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(2): 21-227, 2002.
90. Sodergren, E., Gustafsson, I.B., Basu, S., Nourooz-Zadeh, J., Nalsen C. et al.: A diet containing rapeseed oil-based fats does not increase lipid peroxidation in humans when compared to a diet rich in saturated fatty acids. *The European Journal of Clinical Nutrition*, 55(11): 922-931, 2001.
91. Schaefer, E.J., Lichtenstein, A.H., Lamon-Fava, S., Contois, J.H., Zhengling, L., et al.: Effects of National Cholesterol Education Program Step 2 diets relatively high or relatively low in fish-derived fatty acids on plasma lipoproteins in middle-aged and elderly subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 63(2): 234-241, 1996.
92. Kris-Etherton, P.M., & Shaomei, Y.: Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: Human studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65(suppl): 1628S-1644S, 1997.
93. Rosenthal, R. L.: Effectiveness of altering serum cholesterol levels without drugs. *Baylor University Medical Center Proceedings*, 13: 351-355, 2000.
94. Ahmed, S.M., Clasen, M.E., & Donnelly, J.F.: Management of dyslipidemia in adults. *American Academy of Family Physicians*, 1998.
www.aafp.org/afp/980501ap/ahmed.html.
95. Mann, J.: Diseases of the heart and circulation: the role of dietary factors in aetiology and management. In *Human Nutrition and Dietetics*, J.S. Garrow, J.S. & James, W.P.T. (Eds). N.Y.: Churchill Livingstone.
96. Anderson, R.A., Debusk, R., Hart, J.A., Shumake, R.L.: Hypercholesterolemia. Health and Age Network, public site, 2001.
www.healthandage.com/html/res/com/ConsConditions/Hypercholesterolemiac.c.html.
97. Everson, G.T., Daggy, B.P., McKinley, C., & Story, J.A.: Study of mechanisms of the hypocholesterolemic effect of psyllium in man. Abstract from the 64th Scientific Session. *Circulation*, Supplement I, 86(4): II-601, 1992.
98. Mayo, J.L.: Dietary influences on cardiovascular disease and female cancer risk. *Clinical Nutrition Insights*, 5(8): 1-3, 1997.



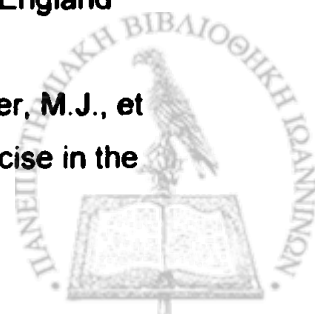
99. Anonymous. Soy & Health. United Soybean Board.
www.talksoy.com/pdfs/Fat.pdf.
100. Anderson, J.W., Johnstone, B.M., Cook-Newell, M.E.: Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *The New England Journal of Medicine*, 333: 276-282, 1995.
101. Iwai, K., Nakaya, N., Kawasaki, Y., & Matsue, H.: Antioxidative functions of natto, a kind of fermented soybeans: effects on LDL oxidation and lipid metabolism in cholesterol-fed rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(12): 3597-3601, 2002.
102. Chagan, L., Loselovich, A. Asherova, L., & Cheng, J.W.: Use of alternative pharmacotherapy in management of cardiovascular diseases. *The American Journal of Managed Care*, 8(3): 270-285, 2002.
103. Erdman, J.W.: Control of serum lipids with soy protein. *The New England Journal of Medicine*, 333(5): 313-315, 1995.
104. Hunninghake, D.B., Miller, V.T., LaRosa, J.C., Jacobson, T., Brown, V. et al.: Long-term treatment of hypercholesterolemia with dietary fibers. *The American Journal of Medicine*, 97(6): 501-503, 1994.
105. Leadbetter, J., Ball, M.J., & Mann, J.I.: Effects of increasing quantities of oat bran in hypercholesterolemic people. *The American journal of Clinical Nutrition*, 54(5): 841-845, 1991.
106. Howard, B.V., & Kritchevsky, D.: Phytochemicals and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American heart Association. *Circulation*, 95(11): 2591-2593, 1997.
107. Ανδρικόπουλος Ν.Κ.: Πολυφαινόλες αφεψημάτων και μαστίχας Χίου. Περιεκτικότητες και επιδράσεις στην υγεία του ανθρώπου. Ημερίδα ΕΕΧ: Λειτουργικά Τρόφιμα, 31-05-2002, ΕΒΕΑ, Αθήνα.
108. Rice-Evans C., Miller, N., & Paganga, G.: Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(7): 933-956, 1996.
109. Καστανάς Η.: Επιδράσεις αντιοξειδωτικών στην αθηρογένεση και την καρκινογένεση. Ημερίδα ΕΕΧ: Λειτουργικά Τρόφιμα, 31-05-2002, ΕΒΕΑ, Αθήνα.
110. Hertog, M.G., Feskens, E.J., Hollman, P.C., Katan, M.B., & Kromhout, D.: Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *The Lancet*, 342(8878): 1007-1011, 1993.
111. Hertog, M.G., Kromhout, D., Aravanis, C., Blackburn, H., Busina, R. et al.: flavonoid intake and long - term risk of coronary heart disease and cancer in



- the seven countries study. *Archives of Internal Medicine*, 155(11): 381-386, 1995.
112. Anonymous. Give me an 'E'. *Cargill News International*, September 1999. www.cargill.com/news/081999.pdf.
 113. Galobart, J., Barroeta, A.C., Baucells, M.D., Codony, R., & Ternes, W.: Effect of dietary supplementation with rosemary extract and α -tocopherol acetate on lipid oxidation in eggs enriched with ω -3 fatty acids. *Poultry Science*, 80(4): 460-467, 2001.
 114. Kushi, L.H., Olsom, A.R., Prineas, R.J., Mink, P.J., Wu, J., et al.: Dietary antioxidant vitamins and death from coronary heart disease in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, 334(18): 1156-1162, 1996.
 115. Stephens, N.G., Parsons, A., Schofield, P.M., Kelly, F., Cheeseman, K., et al.: Randomized controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *The Lancet*, 347(9004): 781-786, 1996.
 116. Yusuf, S., Dagenais, G., Pogue, J., Bosch, J., Sleight, P.: Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*, 342(3): 154-160, 2000.
 117. Valli, G., Giardina, E.V.: Benefits, adverse effects and drug interactions of herbal therapies with cardiovascular effects. *Journal of the American College of Cardiology*, 39(7): 1083-1095, 2002.
 118. Kang, M.H., Naito, M., Sakai, K., Uchida, K., Osawa, T.: Mode of actions of Sesame lignans in protecting low-density lipoprotein against oxidative damage in vitro. *Life Sciences*, 66(2): 161-171, 2000.
 119. Craig, W.J.: Health-promoting properties of common herbs. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(3Supp.): 491S-499S, 1999.
 120. Loest, H.B., Noh, S.K., & Koo S.I.: Green tea extract inhibits the lymphatic absorption of cholesterol and α -tocopherol in ovariectomized rats. *The Journal of Nutrition*, 132(6): 1282-1288, 2002.
 121. Chan, P.T., Fong, W.P., Chaung, Y.L., Huang, Y., Ho, W.K., & Chen, Z.Y.: Jasmine green tea epicatechins are hypolipidemic in hamsters (*Mesocricetus auratus*) fed a high fat diet. *The Journal of Nutrition*, 129(6): 1094-1101, 1999.
 122. Wu, Y.J., Hong, C.Y., Lin, S.J., Wu, P., & Shiao, M.S.: Increase of vitamin E content in LDL and reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits by a water-soluble antioxidant-rich fraction of *Salvia Miltiorrhiza*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(3): 481-486, 1998.



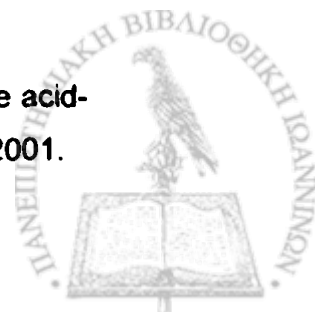
123. Bordia, A., Verma, S.K., & Srivastava, K.C.: Effect of ginger (*Zingiber officiale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 56(5): 379-384, 1999.
124. Veronin, M.A., & Ramirez, G.: The validity and health claims on the World Wide Web: a systematic survey of the herbal remedy *Opuntia*. *The American Journal of Health Promotion*, 15(1): 21-28, 2000.
125. Ernst, E., & Pittler, M.H.: Herbal Medicine. *The Medical Clinics of North America*, 86(1): 149-161, 2002.
126. Byberg, L, Zethelius, B., MyKeigue, P.M., & Lithell, H.O.: Changes in physical activity are associated with changes in metabolic cardiovascular risk factors. *Diabetologia*, 44(12): 2134-2139, 2001.
127. Σκαφίδα, Φ.: Η συμβολή της προσαρμοσμένης κινητικής δραστηριότητας στην ψυχική υγεία των ατόμων με αναπηρίες. Πρακτικά Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου Ειδικής Αγωγής, Ρέθυμνο, 2000.
128. Haskel W. L.: Coronary heart disease. In J. S. Skinner (Ed.), *Exercise testing and exercise prescription for special cases*. Philadelphia: Lea & Febiger, pp. 203-240.
129. Μούγιος, Κ.Β. : Βιοχημεία της άσκησης. Θεσσαλονίκη, 1996.
130. Stefanick, M. L., Mackey, S., Sheeman, M., Ellsworth, N., Haskell, W. L., et al.: Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *The New England Journal of Medicine*, 339(1): 12-20, 1998.
131. Lehmann, R., Kaplan, V., Bingisser, R., Bloch, K.E., & Spinas, G.A.: Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care*, 20(10): 1603-1611, 1997.
132. Blair, N.S., Kampert, J.B., Kochard, H.W., Brlow, C.E., Macera, C.A., et al.: Influences on cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all cause mortality in men and women. *The Journal of the American Medical Association*, 276(3): 205, 1996.
133. Kraus, W.E., Houmard, J.A., Decha, D., Knetzger, K.J., et al.: Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *The New England Journal of Medicine*, 347(19): 1483-1492, 2002.
134. Manson, J.E., Hu, F.B., Rich-Edwards, J.W., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., et al.: A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the



- prevention of coronary heart disease in women. *The New England Journal of Medicine*, 341(1): 650-658, 1999.
135. Talmud, P. J., & Humphries, S. E.: ApoE: Smoking interaction on coronary heart disease risk. *Αθήρωμα*, 5(4): 2-3, 2001.
 136. Anonymous: Lipid disorders-acquired. Drug information. *Medline Plus Medical Encyclopaedia*, 2002. www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000403.htm.
 137. Desai, U: Anti-hyperlipidemic agents. Virginia Commonwealth University, School of Pharmacy, Department of Medicinal Chemistry, 2002. www.people.vcu.edu/urdesai/ahlp.htm.
 138. Anonymous: Cholesterol-lowering drugs. American Heart Association, 2002. www.onelife.americanheart.org/presenter.ihtml?identifier = 4600.
 139. Anonymous: Cholesterol lowering medicines. National Heart, Lung and Blood Institute, Cholesterol Heart Disease, 2002. www.nhlbi.nih.gov/chd/meds.htm.
 140. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων: Εθνικό Συνταγολόγιο 1996 και Συμπλήρωμα. Εκδοτική παραγωγή Φαρμαμέτρικα Α.Ε., Αθήνα, 1996.
 141. Anonymous: Adverse effects of antihyperlipidaemia drug therapy. *Medicines Information Bulletin*, 48, 1997. www.premec.org.nz/bulletins/pdf/pmcbull48.pdf.
 142. Gilson, M.: Origin of drugs in current use: the story of statins. Old Kingdom site by Moore, D., 2001. www.oldkingdom.org/science/scienceframe.htm.
 143. Roberts, W. C.: The underused miracle drugs: The statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. *The American Journal of Cardiology*, 78(3): 377-378, 1996.
 144. Stancu, C., & Sima, A.: Statins: Mechanism of action and effects. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 5(4): 378-387, 2001.
 145. Clearfield, M. B.: Statins: Balancing benefits, efficacy and safety. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 3(5): 469-477, 2002.
 146. Davidson, M. H.: A look to the future: New treatment guidelines and a perspective on statins. *The American Journal of Medicine*, 112(8A): 34S-41S, 2002.
 147. Knopp, R.H.: Drug treatment of lipid disorders. *The New England Journal of Medicine*, 341(7): 498-511, 1999.
 148. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Circulation*, 97(15): 1453-1460, 1998.



149. The Lipid Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *The New England Journal of Medicine*, 339(19): 1349-1357, 1998.
150. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Cholesterol lowering and the use of healthcare resources. *Circulation*, 93(10): 1796-1802, 1996.
151. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators: The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *The New England Journal of Medicine*, 335(14): 1001-1009, 1996.
152. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Prevention of coronary heart disease with Pravastatin in men with hypercholesterolemia. *The New England Journal of Medicine*, 333(20): 1301-1307, 1995.
153. Brown, A. S., Bakker-Arkema R. G., Yellen, L., Henley, R. W., Guthrie, R., et al. : Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low density lipoprotein cholesterol goals with Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin and Simvastatin. *Journal of the American College of Cardiology*, 32(3): 665-672, 1998.
154. Narita, Y., Kitazoe, Y., Kurihara, Y., Okuhara, Y., Takamatsu, K., Saito, N., & Doi, Y.: Increase or decrease of HDL-cholesterol concentrations during pravastatin treatment depending on the pre-treatment HDL cholesterol levels. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 52(6): 461-463, 1997.
155. Molgaard, J., Warjerstam-Elf, S., & Olsson, A.G.: Efficacy and safety of Simvastatin for high-risk hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*, 83(7): 1043-1048, 1999.
156. Scandinavian Simvastatin Survival Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*, 344(8934): 1383-1389, 1994.
157. Safer, R.S., & Lacivita, C.L.: Choosing drug therapy for patients with hyperlipidemia. *American Family Physician*, 61(11): 3371-3384, 2000.
158. Anonymous: Rx list Monographs. RxList LLC, 2002. www.rxlist.com.
159. Anonymous. Medicine info: active ingredients. Acipimox (anticholesterol), Bezafibrate. Electronic Doctor site, 1994.
www.edoc.co.za/medilink/actives/10.html
160. Aldridge, M.A., & Ito, M.K.: Colesevelam Hydrochloride: A novel bile acid-binding resin. *The Annals of Pharmacotherapy*, 35(7-8): 898-907, 2001.



161. Gotto, Jr, A.M.: Management of Dyslipidemia. *The American Journal of Medicine*, 3 (112, suppl.8A): 10S-18S, 2002.
162. Bays, H.E., & Dujovne, C.A.: Drug interactions of lipid-altering drugs. *Drug Safety*, 19(5): 355-371, 1998.
163. Hunninghake, D. B.: Pharmacologic management of triglycerides. *Clinical Cardiology*, 22(suppl.II):44-48, 1999.
164. *Dictionary of Medicines: Nicotinic Acid*. Oxford University Press, 2000.
www.xrefer.com/entry
165. Stirling, C., McAleer, M., Reckless, J.P., Campbell, R.R., Mundy, D., Betteridge, D.J., & Foster, K.: Effects of Acipimox, a nicotinic acid derivate, on lipolysis in human adipose tissue and on cholesterol synthesis in human jejunal mucosa. *Clinical Science*, 68(1): 83-88, 1985.
166. Brown, B. G., Bardsley, J., Poulin, D., Hillger, L. A., Dowdy, A., Maher, V. M. G., Zhao, X. Q., Albers, J. J., & Knopp, R. H.: Moderate dose, three drug therapy with Niacin, Lovastatin, and Colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol <100 mg/dl in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, 80(2):111-115, 1997.
167. Brown, G., Albers, J. J., Fischer, L. D., Schaefer, S. M., Lin, J. T., et al.: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein-B. *The New England Journal of Medicine*, 323(19):1289-1298, 1990.
168. Amtz, H. R., Agrawal, R., Wunderlich, W., Schnitzer, L., Stern, R., et al.: Beneficial effects of Pravastatin (+/- colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *American Journal of Cardiology*, 86(12): 1293-1298, 2000.
169. Blankenhorn, D. H., Nessim, S. A., Johnson, R. L., Sanmarco, M. E., Azen, S. P., & Cashin-Hemphill, L.: Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *The Journal of the American Medical Association*, 257(23): 3233-3240, 1987.
170. Kiortsis, D.N., Millionis, H., Bairaktari, E., & Elisaf M.S.: Efficacy of combination of Atorvastatin and micronised Fenofibrate in the treatment of severe mixed hyperlipidemia. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 56: 631-635, 2000.
171. Pierce, L.R., Wysowski, D.K., & Gross, T.P.: Myopathy and rhabdomyolysis associated with Lovastatin-Gemfibrozil; combination therapy. *Journal of the American Medical Association*, 264(1): 71-75, 1990.



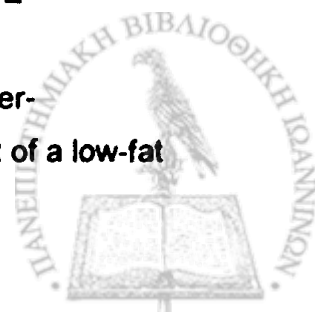
172. Ruth, L. B. H., McPherson, R.: Long-term efficacy and safety of Fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *The American Journal of Cardiology*, 81(4A): 60B-65B, 1998.
173. Athyros, V.G., Papageorgiou, A.A., Hatzikonstantinou, H.A., Didangelos, T.P., Carina, M.V., Kranitsas, D.F., & Kontopoulos, A.G.: Safety and efficacy of long term statin fibrate combinations in patients with refractory familiar combined hyperlipidemia. *American Journal of Cardiology*, 80 (5): 608-613, 1997.
174. Bittner, V.: Postmenopausal hormone replacement therapy-A brief review of the major trials. National Lipid Association, 2003.
www.lipid.org/clinical/articles/1000011.php.
175. Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *Journal of the American Medical Association*, 288 (3): 321-333, 2002.
176. Guyton, J.R.: New lipid drugs in 2002 and 2003. National Lipid Association, 2003. www.lipid.org/clinical/articles/1000012.php.
177. Stein, E.A.: Identification and treatment of individuals at high risk of coronary heart disease. *American Journal of Medicine*, 112(Supp. 8A): 3S-9S, 2002.
178. Neil, H.A., Silagy, C.A., Lancaster, T., Hodgeman, G., Vos, K., Moore, J.W., Jones, L., Cahill, J., & Fowler, G.H.: Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia: a controlled trial and meta-analysis. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 30(4): 329-334, 1996.
179. Warshafsky, S., Kamer, R.S., & Sivak, S.L.: Effect of garlic on total serum cholesterol. *Annals of Internal Medicine*, 119(7pt1): 599-605, 1993.
180. Stevinson, C, Pittler, M.H., & Ernst, E.: Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta analysis of randomized clinical trial. *Annals of Internal Medicine*, 133(6): 420-429, 2000.
181. Παπαδοπούλου, Ε. & Παπαλαζάρου, Α.: Σύγχρονα δεδομένα για τη χρήση των φυτοστερολών στη διατροφή. *Διατροφή-Διαιτολογία*, Β5(3-4): 95-99, 2001.
182. Ling, W.H., & Jones, P.J.H.: Mini review dietary phytosterols: A review of metabolism, benefits and side effects. *Life Sciences*, 57(3): 195-206, 1995.
183. Lees, A.M., Mok, H.Y., Lees, R.S., McCluskey, M.A., & Grundy, S.M.: Plant sterols as cholesterol lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. *Atherosclerosis*, 28(3): 325-338, 1977.
184. Thompson, G.R.: Plant lipids that lower serum cholesterol. *European Heart Journal*, 20(21): 1527-1529, 1999.



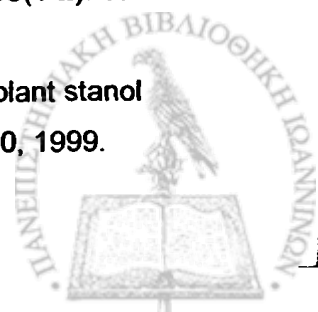
185. Nguyen, T.T.: The cholesterol-lowering action of plant sterol esters. *The Journal of Nutrition*, 129: 2109-2112, 1999.
186. Weihrauch, J.L., & Gardner, J.M.: Sterol content of foods of plant origin. *Journal of the American Dietetic Association*, 73(1): 39-47, 1978.
187. Plat, J., & Mensink, R.P.: Vegetable oil based versus wood based stanol ester mixtures: effects on serum lipids and hemostatic factors in non-hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis*, 148(1): 101-112, 2000.
188. Law, M: Plant sterol and stanol margarines and health. *British Medical Journal*, 320(7238): 861-864, 2000.
189. Czubyko, F., Beumers, B., Lammsfuss, S., Lutjohann, D., VonBergmann, K.: A simplified micro-method for quantification of fecal excretion of neutral and acidic sterols for outpatient studies in humans. *Journal of Lipid Research*, 32(11): 1861-1867, 1991.
190. Heinemann, T., Axtmann, G., & VonBergmann, K.: Comparison of intestinal absorption of cholesterol with different plant sterols in man. *European Journal of Clinical Investigation*, 23(12): 827-831, 1993.
191. Glueck, C.J., Speirs, J., Tracy, T., Streicher, P., Illig, E., & Vandergrift, J.: Relationships of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects and familiar aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature coronary heart disease in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. *Metabolism*, 40(8): 842-848, 1991.
192. Weststrate J.A., Meijer G.W.: Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total and LDL cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 52(5):334-343, 1998.
193. Gylling, E., Puska, P., Vartiainen, E., & Miettinen, T.A.: Serum sterols during stanol esters feeding in a mildly hypercholesterolemic population. *Journal of Lipid Research*, 40(4): 593-600, 1999.
194. Xu, G., Salen, G., Tint, G.S., Batta, A.K., & Shefer, S.: Campestanol (24-methyl-5 α -cholestan-3 β -ol) absorption and distribution in new Zealand White rabbits: effect of dietary sitostanol. *Metabolism*, 48(3): 363-368, 1999.
195. Miettinen, T.A., Tilvis, R.S., & Kesäniemi, Y.A.: Serum plant sterols and cholesterol precursors reflect cholesterol absorption and synthesis in volunteers of a randomly selected male population. *American Journal of Epidemiology*, 131(1):20-31, 1990.



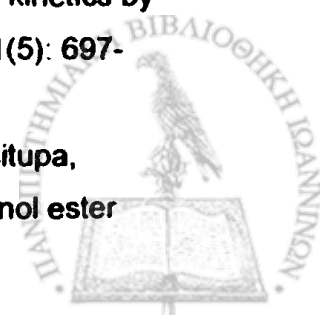
196. Tilvis, R.S., & Miettinen, T.A.: Serum plant sterols and their relation to cholesterol absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 43(1): 92-97, 1986.
197. Ikeda, I., Tanaka, K., Sugano, M., Vahouny, G.V., & Gallo, L.L.: Inhibition of cholesterol absorption in rats by plant sterols. *Journal of Lipid Research*, 29(12):1573-1582, 1988.
198. Heinemann, T., Kullak-Ublick, G.A., Pietruck, B., & Von Bergmann, K.: Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 40(S1): S59-S63.
199. Becker, M., Staab, D., & Von Bergmann, K.: Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol. *The Journal of Pediatrics*, 122(2): 292-296, 1993.
200. Jones, J.H., Ntanos, F.Y., Raeini-Sarjaz, M., & Vanstone, C.A.: Cholesterol lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(6): 1144-1150, 1999.
201. Ikeda, I., & Sugano, M.: Inhibition of cholesterol absorption by plant sterols for mass intervention. *Current Opinion in Lipidology*, 9(6): 527-531, 1998.
202. Vanhanen, H.T., Blomqvist, S., Ehnholm, C., Hyvonen, M., Jauhiainen, M., et al.: Serum cholesterol, cholesterol precursors, and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apoE phenotypes during dietary sitostanol ester treatment. *Journal of Lipid Research*, 34(9): 1535-1544, 1993.
203. Miettinen, T.A., Puska, P., Gylling, H., Vanhanen, H., & Vartiainen, E.: Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *The New England Journal of Medicine* 333(20): 1308-1312, 1995.
204. Vanhanen, H.T., Kajander, J., Lehtovirta, H., Miettinen, T. A.: Serum levels, absorption efficiency, faecal elimination and synthesis of cholesterol during increasing doses of dietary sitostanol esters in hypercholesterolaemic subjects. *Clinical Science* 87(1): 61-67, 1994.
205. Miettinen, T.A., & Vanhanen, H.T.: Dietary sitostanol related to absorption, synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein E phenotypes. *Atherosclerosis*, 105(2): 217-226, 1994.
206. Hallikainen, M.A., & Uusitupa, M.I.J.: Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat



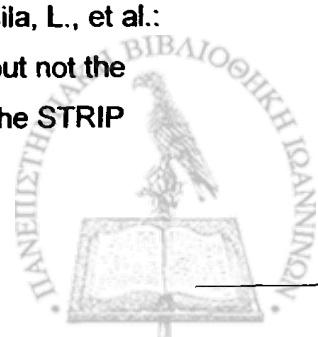
- diet in hypercholesterolemic subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(3):403-410, 1999.
207. Gylling, H., & Miettinen, T.A.: Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol ester-margarine treatment. *Diabetologia* 37(8): 773-780, 1994.
208. Gylling, H., & Miettinen, T.A.: Effects of inhibiting cholesterol absorption and synthesis on cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolemic non-insulin-dependent diabetic men. *Journal of Lipid Research*, 37(8): 1776-1785, 1996.
209. Gylling, H., Radhakrishnan, R., & Miettinen, T.A.: Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infraction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine: Women and dietary sitostanol. *Circulation*, 96(12):4226-4231, 1997.
210. Gylling, H., Siimes, M.A., & Miettinen, M.A.: Sitostanol ester margarine in dietary treatment of children with familiar hypercholesterolemia. *Journal of Lipid Research*, 36(8): 1807-1812, 1995.
211. Neil, H.A., Meijer, G.W., & Roe, L.S.: Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis*, 56(2): 329-337, 2001.
212. Hendriks, H.F.J., Westrate, J.A., VanVliet, T., & Meijer, G.W.: Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *European Journal of Clinical nutrition*, 53(4): 319-327, 1999.
213. Nigon, F., Serfaty-Lacrosniere, C., Beucler, I., Chavois, D., Neveu, C., et al.: Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake: Effect of fibrates treatment. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 39(7): 634-640, 2001.
214. Jones, P.J., Howell, T., McDougall, D.E., Feng, J.Y., & Parsons, W.: Short-term administration of tall oil phytosterols improves plasma lipid profiles in subjects with different cholesterol levels. *Metabolism*, 47(6): 751-756, 1998.
215. Vanhanen, H.T., & Miettinen, T.A.: Effects of unsaturated and saturated dietary plant sterols on their serum contents. *Clin Chim Acta*, 205(1-2): 97-107, 1992.
216. Gylling, H. & Miettinen, T.A.: Cholesterol reduction by different plant stanol mixtures and with variable fat intake. *Metabolism*, 48(5): 575-580, 1999.



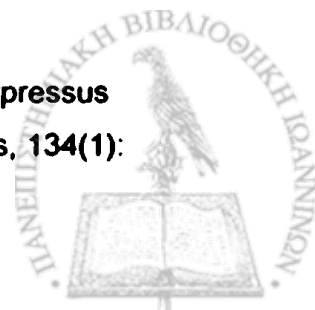
217. Vanhannen, H. & Miettinen, T.A.: Effects of sitostanol ester, dissolved in dietary oil, on serum cholesterol, plant sterols and cholesterol precursors. Abstracts from the 64th Scientific Sessions. *Circulation, Supplement I*, 86(4): 2390, 1992.
218. Denke, M.A.: Lack of efficacy of low-dose sitostanol therapy as an adjunct to a cholesterol-lowering diet in men with moderate hypercholesterolemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(2): 392-396, 1994.
219. Hallikainen, M., Sarkkinen, E., Wester, I., & Uusitupa, M.: Short-term LDL cholesterol-lowering efficacy of plant stanol esters. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2(1): 14, 2002.
220. Weisweiler, P., Heinemann, V., & Schwandt, P.: Serum lipoproteins and lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) activity in hypercholesterolemic subjects given beta-sitosterol. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 22(4): 204-206, 1984.
221. Maki, K. C., Davidson, M.H., Umporowicz, D.M., Schaefer, E.J., Dicklin, M.R. et al.: Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step-I diet. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74(1): 33-43, 2001.
222. Nestel, P., Cehum, M., Pomeroy, S., Abbey, M., & Weldon, G.: Cholesterol lowering effects of plant sterol esters and non-esterified stanols in margarine, butter and low-fat foods. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(12): 1084-1090, 2001.
223. Mattson, F. H., Grundy, S. M., & Crouse, J. R.: Optimizing the effect of plant sterols on cholesterol absorption in man. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 35(4): 697-700, 1982.
224. Gylling, H., & Miettinen, T.A.: The effect of cholesterol absorption inhibition on low density lipoprotein cholesterol level. *Atherosclerosis*, 117(2): 305-308, 1995.
225. Jones, P.J., MacDougall, D.E., Ntanos, F., Vanstone, C.A.: Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 75(3): 217-227, 1997.
226. Jones, P.J., Raeini-Sarjaz, M., Ntanos, F.Y., Vanstone, C.A., Ying-Feng, J.Y., & Parsons, W.E.: Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol ester. *Journal of Lipid Research*, 41(5): 697-705, 2000.
227. Hallikainen, M.A., Sarkkinen, E.S., Gylling, H., Erkkila, A.T., & Uusitupa, M.I.J.: Comparison of the effects of plant sterol ester and plant stanol ester



- enriched margarines in lowering serum cholesterol concentrations in hypercholesterolaemic subjects on a low-fat diet. *European Journal of Clinical Nutrition*, 54(9): 715-725, 2000.
228. Normen, L., Dutta, P., Lia, A., Andersson, H.: Soy sterol esters and β -sitosterol ester as inhibitors of cholesterol absorption in human small bowel. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(4): 908-913, 2000.
229. Grundy, S.M.: Stanol esters as a dietary adjunct to cholesterol-lowering therapies. *European Heart Journal. Supplements*, 1S: S132-S138, 1999.
230. Thompson, G.R.: Poor responders to statins: a potential target for stanol esters. *European Heart Journal Supplements*, 1S: S114-S117, 1999.
231. Blair, S.N., Capuzzi, D.M., Gottlieb, S.O., Nguyen, T.T., Morgan, J.M., & Cater, N.B.: Incremental reduction of serum total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol with the addition of plant stanol ester-containing spread to statin therapy. *The American Journal of Cardiology*, 86(1): 46-52, 2000.
232. Malini, T., & Vanithakumari, G.: Antifertility effects of beta-sitosterol in male albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 35(2): 149-153, 1991.
233. Malini, T., & Vanithakumari, G.: Effect of beta-sitosterol on uterine biochemistry: A comparative study with estradiol and progesterone. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 31(4): 659-668, 1993.
234. Register, B., Bethel, M.A., Thompson, N., Walmer, D., Blohm, P., Ayyash, L., & Hughes Jr, C.: The effect of neonatal exposure to diethylstilbestrol, coumestrol, and beta-sitosterol on pituitary responsiveness and sexually dimorphic nucleus volume in the castrated adult rat. *Experimental Biology and Medicine*, 208(1): 72-77, 1995.
235. Mellanen, P., Petanen, T., Lehtimaki, J., Makela, S., Bylund, G., et al.: Wood-derived estrogens: studies in vitro with breast cancer cell lines and in vivo in trout. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 136(2): 381-388, 1996.
236. Noakes, M., Clifton, P., Ntanos, F., Shrapnel, W., Recorr, I., & McInerney, J.: An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 75(1): 79-86, 2002.
237. Anonymous: Cholesterol-lowering: Stanols and sterols. British Heart Foundation fact file 03/2002. www.bhf.org.uk.
238. Tammi, A., Ronnema, T., Valsta, L., Sappanen, R., Rask-Nissila, L., et al.: Dietary plant sterols alter the serum plant sterol concentration but not the cholesterol precursor sterol concentrations in young children (The STRIP study). *The Journal of Nutrition*, 131(7): 1942-1945, 2001.



239. Amundsen, A.L., Ose, L., Nenseter, M.S., & Ntanios, F.Y.: Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familiar hypercholesterolemia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(2): 338-344, 2002.
240. Stalenhoef, A.F.H., Hectors, M., & Demacker, P.N.M.: Effect of plant sterol-enriched margarine on plasma lipids and sterols in subjects heterozygous for phytosterolaemia. *Journal of Internal Medicine*, 249: 163-166, 2001.
241. Mensink, R.P., & Katan, M.B.: Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*, 12: 911-919, 1992.
242. Schmidt, R.J.: Cupressaceae (Cypress family). *The Botanical Dermatology Database (BoDD)*, 2002.
www.bodd.cf.ac.uk/botdermfolder/botdermc/cupr.html.
243. Βενιζελέας, Γ.Η.: Χλωρίδα. Κυπαρίσι, 2001.
www.mani.org.gr/hlorida/kipar/kip.html.
244. Άγνωστος: Κυπαρίσι-Cupressus sempervirens, 2003 www.prasino.gr/greek-trees/cupressus.html.
245. Earle, C.J.: Cupressus sempervirens Linnaeus. *Gymnosperm Database*, 2001. www.botanic.uni-bonn.de/connifers/cu/cup/sempervirens.html.
246. Isakson, S.: Cypress and it's essential oil. *Aromatherapy Global Online Research Archives*, 2000. www.users.erols.com/sisakson/pages/cypress.html.
247. Κυπριανού, Θ.Χ.: Από τη χλωρίδα της Κύπρου, 2002. www.mathisis.com.
248. Boda Newell, J.L.: Cypress (Cupressus sempervirens). *Living Earth Nature Product's Newsletter*, March & April, 1999. www.mindspring.com/living-earth/mar.nwslt.html.
249. Νούσια, Π. & Ριγκλής, Σ.: Cupressus sempervirens. *Remarkable Trees of the Island of Crete*, 2001.
www.perso.club_internet.fr/icalpe/medwoodislands/documents/fichesarbre/crete/cupressus.html.
250. Anonymous: Essential oil of Cypress. *Ashbury's Aromatherapy*, 2002.
www.ashburys.com/exp_essential_oils.html.
251. Anonymous: Cypress. Cupressus sempervirens L. 216 Tonique HS-Facial Lotion, Alban Miller International, 2002.
www.amchem.com.pl/literature/216%20tonique%20HS.html.
252. Grilli, C.M., Travaglini, A., & Giuliano, M.: *Palynological study of Cupressus sempervirens L. var. pyramidalis and horizontalis*. *Plant Biosystems*, 134(1): 99-109, 2000.



253. Anonymous. Cypress. Health Library, 2001.
www.healthsoftware.com/users/user1/cypress.html.
254. Anonymous. Cypress (Cupressus sempervirens). Reference Index For Common Essential Oils, 2002. www.aromacity.com/oilsinfo.html.
255. Amouroux, P., Jean, D., & Lamaison, J.L.: Antiviral activity in vitro of Cupressus sempervirens on two human retroviruses HIV HTL V. Phytotherapy Research, 12(5): 367-368, 1998.
256. Committee for veterinary medicinal products: Cupressi aetheroleum, summary report. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 1999. www.emea.eu.int./pdfs/vet/mrls/063299en.pdf.
257. Anonymous: Cypress oil (Cupressus sempervirens). Complementary Medical Association. www.the-cma.org.uk/html/cypress.html.
258. Anonymous: Chemotypes, compounds, effects, uses, cautions and recommended applications. BioExcel, 2000.
www.bioexcel.com/esstl_oils_ingred.html.
259. Miloš M., Mastelić J. & Radonić A.: Free and Glycosidically Bound Volatile Compounds from Cypress Cones (Cupressus Sempervirens L.). Croatica Chemica Acta, 71(1): 139-145, 1998.
260. Anonymous: Rats. Veterinary Library. AnimalzOnline Library, 2003.
www.animalz.co.nz/library/small_pet/rats.html.
261. Moore, D.: Rats and Mice: Biology. Laboratory animal medicine and science series II. Health Sciences Center for Educational Resources, Washington DC, USA, 2000. www.hawaii.edu/LAS/speciesspecificref.html.
262. Anonymous: RBC count, WBC count, HGB, HCT, LDH, Glucose, AST, ALT. Medline Plus Medical Encyclopedia, 2002.
www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000403.htm.
263. Anonymous: RBC count, HGB, WBC count, PLT count, HCT, LDH, Creatinine, ALT, AST, Urea. MedicineNet.com Health and Medical Information, 1999.
www.medicinenet.com.
264. Angelopoulou D., Demetzos C., Dimas C., Perdetzoglou D., Loukis A.: Essential oils and hexane extracts from leaves and fruits of Cistus monspeliensis. Cytotoxic activity of ent-13-*epi*-manoyl oxide and its isomers. Planta Medica 67: 168-171, 2001.
265. Demetzos C., Kolocouris A. & Anastasaki T.: A simple and rapid method for the differentiation of C-13 manoyl oxide epimers in biologically important samples using GC-MS analysis supported with NMR spectroscopy and



- computational chemistry results. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12: 3605-3609, 2002.
266. Yang, H.O., Suh, D.Y., & Han, B.H.: Isolation and characterization of platelet-activating factor receptor binding antagonists from *Biota Orientalis*. *Planta Medica*, 61(1): 37-40, 1995.
267. Kagawa, K., Tokura, K., Uchida, K., et. al.: Platelet aggregation inhibitors in a Bhutanese medicinal plant, shug chher. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, 41(9): 1604-1607, 1993.
268. Karkabounas, S., Sotis, G., & Evangelou, A.: Implication of free radicals for platelet aggregation; antiplatelet effects of free radical scavengers, *ex vivo*. *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics (International Edition)*, 10: 84-91, 1996.

