

**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ**

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

**Θέμα: «Η ΧΡΗΣΗ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ
ΦΥΤΟΣΤΕΡΟΛΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ»**

ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ (Α.Μ. 9720)

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Γ. ΜΑΝΙΟΣ

***Στο Φάνη και την Ιωάννα Καραγιάννη,
που με έμαθαν να επιμένω.***

Ευχαριστώ.

Αντί προλόγου

Η παρούσα πτυχιακή μελέτη εκπονήθηκε στα πλαίσια της φοίτησής μου στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών το Ακαδημαϊκό Έτος 2003-2004.

Το αντικείμενο της μελέτης ήταν η διερεύνηση του πιθανού ρόλου των φλαβονοειδών και των φυτοστερολών στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πρόκειται για ένα θέμα, το οποίο ερευνάται εντατικά τα τελευταία χρόνια. Στη μελέτη γίνεται ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας των τελευταίων χρόνων, μέχρι και το έτος 2004. Θα ήθελα στο σημείο αυτό να επισημάνω ότι, συχνά, τα αποτελέσματα των μελετών που παρατίθενται είναι αντιφατικά, στοιχείο το οποίο υποδεικνύει ότι στο χώρο αυτό παραμένουν ακόμη κάποια ερωτήματα αναπάντητα. Θεωρείται επίσης βέβαιο ότι, προκειμένου να δοθούν με ασφάλεια οδηγίες για την κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν τις ουσίες αυτές στο γενικό πληθυσμό, πρέπει να διαξαχθούν κάποιες ακόμη προσεκτικά σχεδιασμένες, μακροπρόθεσμες μελέτες, ώστε να διευκρινισθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους σε επιμέρους πληθυσμιακές ομάδες.

Θα ήθελα, τέλος, να σημειώσω ότι η εκπόνηση της παρούσας μελέτης θα ήταν αδύνατη χωρίς την ουσιαστική βοήθεια και τη διαρκή καθοδήγηση του κ Γιάννη Μανιού, Λέκτορα του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών. Τον ευχαριστώ από καρδιάς.

Καραγιάννη Βασιλική

Αθήνα 2004

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Αντί προλόγου.....	3
Πίνακας περιεχομένων.....	4
Γενικές πληροφορίες για τα αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας καρδιαγγειακά νοσήματα.....	5
Αθηροσκλήρυνση.....	5
Συχνότητα και σπουδαιότητα.....	5
Αιτιολογία και παθοφυσιολογία.....	5
Κλινικές εκδηλώσεις.....	12
Πρόληψη.....	16
Ο ρόλος των φλαβονοειδών στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	19
Εισαγωγή.....	19
Γενικά.....	21
Ποια είναι και πού απαντώνται τα φλαβονοειδή.....	21
Πρόσληψη φλαβονοειδών από τον άνθρωπο.....	23
Απορρόφηση φλαβονοειδών.....	24
Σύζευξη φλαβονοειδών.....	25
Μηχανισμοί δράσης φλαβονοειδών.....	27
Αντιοξειδωτικές επιδράσεις των φλαβονοειδών.....	27
Α. Άμεση εκκαθάριση ριζών.....	30
Β. Νιτρικό οξειδίο.....	32
Γ. Οξειδάση της ξανθίνης.....	33
Αντιθρομβωτικές επιδράσεις των φλαβονοειδών.....	33
Κλινικές επιδράσεις των φλαβονοειδών.....	36
Αντιαθηροσκληρυντικές επιδράσεις των φλαβονοειδών.....	36
Αντιθρομβωτικές επιδράσεις των φλαβονοειδών.....	37

Τοξικότητα των φλαβονοειδών.....	40
Μελλοντικές συνεπαγωγές σχετικά με τη χρήση φλαβονοειδών.....	41
Ο ρόλος των φυτοστερολών στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	42
Εισαγωγή.....	42
Γενικά.....	44
Ποιες είναι και πού απαντώνται οι φυτικές στερόλες και στανόλες.....	44
Απορρόφηση και μεταβολισμός των φυτικών στερολών και στανολών.....	47
Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης των φυτικών στερολών και στανολών.....	48
Με ποια μορφή εισάγονται οι φυτικές στερόλες και στανόλες στα τρόφιμα.....	51
Λειτουργικά τρόφιμα.....	52
Διερεύνηση της υποχοληστερολαιμικής δράσης των φυτικών στερολών και στανολών.....	56
Επίδραση των φυτικών στερολών και στανολών σε υπερλιπιδαιμικούς ανθρώπους.....	56
Επίδραση των φυτικών στερολών και στανολών σε νορμολιπιδαιμικούς ανθρώπους.....	62
Προσδιορισμός της απαιτούμενης ποσότητας και του χρόνου χορήγησης των φυτικών στερολών και στανολών.....	63
Πώς τα αρχικά επίπεδα χοληστερόλης διαμορφώνουν την υποχοληστερολαιμική δράση των φυτικών στερολών και στανολών.....	66
Αλληλεπιδράσεις των φυτικών στερολών και στανολών με αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα.....	66
Σύγκριση της υποχοληστερολαιμικής δράσης των φυτικών στερολών και στανολών.....	76
Δυσμενείς επιδράσεις των φυτικών στερολών και στανολών στον άνθρωπο.....	79
Σε ποιες περιπτώσεις συστήνεται η κατανάλωση προϊόντων τροφίμων που περιέχουν ποσότητες φυτικών στερολών και στανολών.....	82
Τι πρέπει να προσεχθεί στο σχεδιασμό των μελλοντικών μελετών	84
Αρθρογραφία.....	86

ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

Συχνότητα και σπουδαιότητα

Η αθηροσκλήρυνση είναι μία κατάσταση που προσβάλλει τις μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηρίες σχεδόν κάθε ανθρώπου, τουλάχιστον στις κοινωνίες όπου τα πλούσια σε χοληστερόλη είδη διατροφής είναι άφθονα και φθηνά. Η διαταραχή αυτή αρχίζει ήδη από την παιδική ηλικία και, απουσία επιβαρυντικών παραγόντων, εξελίσσεται αργά μέχρι τη γεροντική ηλικία, κατά την οποία είναι πλέον πολύ εκτεταμένη. Χαρακτηρίζεται από περιοχές ινώδους πάχυνσης του τοιχώματος των αρτηριών, που συνοδεύονται από πλάκες λιπιδίων, οι οποίες μπορεί τελικά, να ασβεστοποιηθούν. Η αθηροσκλήρυνση προκαλεί αρτηριακή ανεπάρκεια των άκρων, διαταραχή της νεφρικής κυκλοφορίας, διατάσεις (ανευρύσματα) και, τελικά, ρήξη της αορτής ή άλλων μεγάλων αρτηριών και, το πιο σημαντικό, σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή παθήσεις της καρδιάς και του εγκεφάλου, που οφείλονται στο σχηματισμό ενδαγγειακών θρόμβων στην περιοχή των πλακών. Για παράδειγμα, στις ΗΠΑ και στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες, πρακτικά κάθε ασθενής με έμφραγμα του μυοκαρδίου – και οι περισσότεροι με θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια – έχει αθηροσκλήρυνση. Αν και στις ΗΠΑ η συχνότητα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου και των εγκεφαλικών επεισοδίων παρουσιάζει σταθερή μείωση από το 1963, η αθηροσκλήρυνση παραμένει η πιο συχνή αιτία θανάτου σε άτομα άνω των 45 ετών. Επομένως, η αθηροσκλήρυνση είναι η υποκείμενη διαταραχή για ένα μεγάλο μέρος των κλινικών προβλημάτων των ενηλίκων (McPhee S και Μουτσόπουλος Χ, 2000), (Andreoli TE et al., 1996).

Αιτιολογία και Παθοφυσιολογία

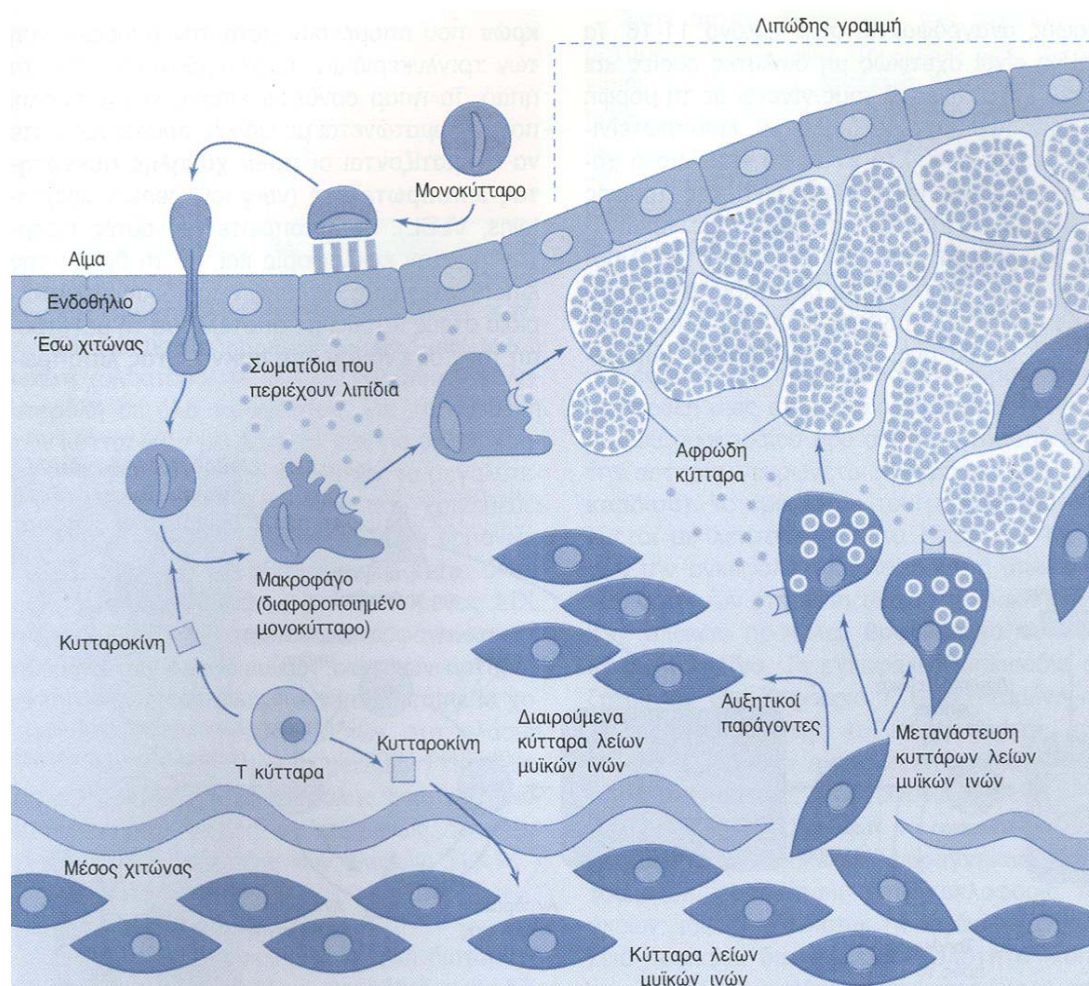
Αν και υπάρχουν ακόμη σχετικές διαφωνίες, φαίνεται ότι η αθηροσκλήρυνση αρχίζει αρκετά νωρίς, με κάποια εντοπισμένη βλάβη στο ενδοθήλιο. Το ενδοθήλιο είναι εκτεθειμένο σε διατμητικές τάσεις, δηλαδή σε τάση να παρασυρθεί από τη ροή του αίματος ή να παραμορφωθεί. Η βλάβη

του ενδοθηλίου παρατηρείται κυρίως στα σημεία όπου αναπτύσσονται υψηλές διατμητικές τάσεις, όπως είναι τα σημεία διχασμού των αρτηριών. Η βλάβη του ενδοθηλίου οδηγεί στην έκφραση, από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, των μορίων πρόσφυσης των αγγειακών κυττάρων. Δια των μορίων αυτών, τα μονοκύτταρα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο και, στη συνέχεια, εισέρχονται στην υπενδοθηλιακή περιοχή. Εκεί μετατρέπονται σε λιπιδιοφάγα μακροφάγα. Το κυριότερο λιπίδιο που φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα αυτά είναι οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) και, μάλιστα, η οξειδωμένη μορφή αυτών (OxLDL). Περισσότερα στοιχεία για το μηχανισμό οξείδωσης των LDL παρατίθενται στη συνέχεια. Τα μακροφάγα διογκώνονται από τις OxLDL και, έτσι, μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells) (Εικόνα 1). Τα αφρώδη κύτταρα σχηματίζουν μία λιπώδη γράμμωση κατά μήκος της αρχικής θέσης της ενδοθηλιακής βλάβης. Αυτές οι γραμμώσεις είναι χαρακτηριστικές της εξελισσόμενης αθηροσκλήρυνσης.

Τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών που βρίσκονται στην περιοχή της αρχικής βλάβης, διεγείρονται και μετακινούνται από το μέσο προς τον έσω χιτώνα. Εκεί πολλαπλασιάζονται και εναποθέτουν κολλαγόνο και άλλα μόρια της θεμέλιας ουσίας, συμβάλλοντας στην αύξηση του όγκου της βλάβης. Τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών προσλαμβάνουν επίσης την OxLDL, με αποτέλεσμα να μετατρέπονται και αυτά σε αφρώδη κύτταρα. Τέλος, στο παραμορφωμένο, πεπαχυσμένο τοίχωμα της αρτηρίας εναποτίθεται ασβέστιο, σχηματίζοντας μία εύθραυστη πλάκα.

Τα T κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος εκκρίνουν τουλάχιστον έναν από τους παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τη μετατροπή των μονοκυττάρων σε μακροφάγα. Επιπλέον, τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών και τα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, που συμμετέχουν στη διαδικασία μετανάστευσης και πολλαπλασιασμού των κυττάρων, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι στο DNA που γειτονεύει με τα σχετικά γονίδια των ενδοθηλιακών κυττάρων, υπάρχουν ειδικές θέσεις που ανταποκρίνονται σε διατμητικές τάσεις. Προϋπόθεση για τη μετατροπή ενός μονοκυττάρου σε λιπιδιοφάγο μακροφάγο, είναι η έκφραση στην επιφάνεια του μονοκυττάρου ενός εξειδικευμένου τύπου υποδοχέα των OxLDL, γνωστού ως υποδοχέας εκκαθαριστής (scavenger receptor). Η έκφραση αυτών των υποδοχέων γίνεται κατόπιν διέγερσης των μονοκυττάρων

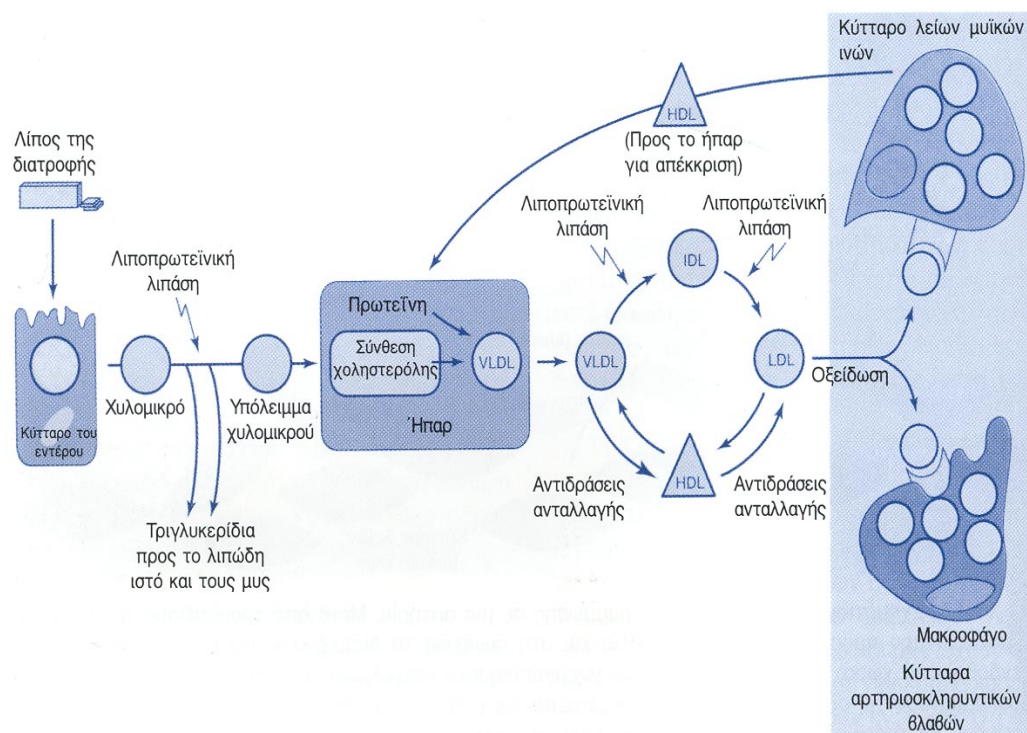
από τον παράγοντα που διεγείρει τις αποικίες των μακροφάγων και που εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Όταν σχηματιστούν τα συμπλέγματα OxLDL - υποδοχέα, μεταφέρονται στο εσωτερικό του κυττάρου και ο μεν υποδοχέας ανακυκλώνεται προς τη μεμβράνη, τα δε λιπίδια αποθηκεύονται στο εσωτερικό του κυττάρου.



Εικόνα 1

Σχηματισμός μίας λιπώδους γράμμωσης σε μία αρτηρία. Μετά από τραυματισμό του αγγείου, τα μονοκύτταρα προσφύονται στο ενδοθήλιο και στη συνέχεια το διαπερνούν, ώστε να εισέλθουν στον υπενδοθηλιακό χώρο. Εκεί μετατρέπονται σε ενεργοποιημένα μακροφάγα των ιστών. Τα μακροφάγα αυτά προσλαμβάνουν τις OxLDL και μετατρέπονται, έτσι, σε αφρώδη κύτταρα. Τα Τ κύτταρα απελευθερώνουν κυτταροκίνες, οι οποίες ενεργοποιούν τα μακροφάγα και αναγκάζουν τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών να πολλαπλασιαστούν. Υπό την επίδραση των αυξητικών παραγόντων, τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών μετακινούνται στον υπενδοθηλιακό χώρο, όπου παράγουν κολλαγόνο και προσλαμβάνουν τις LDL, με αποτέλεσμα να μετατρέπονται και αυτά σε αφρώδη κύτταρα (McPhee S και Μουτσόπουλος Χ, 2000).

Είναι προφανές ότι η συσσώρευση των λιπιδίων στα αφρώδη κύτταρα είναι ένα καθοριστικό γεγονός για την εξέλιξη της αθηροσκληρυντικής βλάβης, ενώ έχει αποδειχθεί ότι η μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του πλάσματος επιβραδύνει την εξέλιξη αυτή. Οι κύριες οδοί για το μεταβολισμό των λιπιδίων της τροφής αναγράφονται στην Εικόνα 2. Τα λιπίδια είναι σχετικώς μη διαλυτές ουσίες και για το λόγο αυτό η μεταφορά τους γίνεται με τη μορφή ειδικών, περισσότερο διαλυτών, λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων. Στο εντερικό επιθήλιο η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια της τροφής ενσωματώνονται στα καλυμμένα με πρωτεΐνες χυλομικρά. Υπό την επίδραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, τα σωματίδια αυτά απελευθερώνουν τα τριγλυκερίδια στις λιποαποθήκες και τους μυς. Τα υπολείμματα χυλομικρών που απομένουν μετά την απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων, προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Το ήπαρ συνθέτει, επίσης, χοληστερόλη, η οποία ενσωματώνεται σε ειδικές πρωτεΐνες, ώστε να σχηματίζονται οι πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (very low density lipoproteins, VLDL). Οι λιποπρωτεΐνες αυτές εισέρχονται στην κυκλοφορία και, με τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, αποδίδουν τριγλυκερίδια στους ιστούς, με αποτέλεσμα τη μετατροπή τους σε ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (intermediate density lipoproteins, IDL) και LDL, που είναι πλούσιες σε χοληστερόλη. Οι υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (high density lipoproteins, HDL) προσλαμβάνουν μόρια χοληστερόλης από τις VLDL, τις LDL και τους ιστούς και τα μεταφέρουν πίσω στο ήπαρ. Με τον τρόπο αυτό οι HDL διατηρούν τη χοληστερόλη του πλάσματος και των ιστών σε χαμηλά επίπεδα. Για το λόγο αυτό, η HDL χοληστερόλη είναι γνωστή και ως η «καλή χοληστερόλη». Οι LDL αποδίδουν χοληστερόλη σε όλα τα κύτταρα, για τη σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών και για άλλες χρήσεις. Οι LDL, επιπλέον, παρέχουν το μεγαλύτερο μέρος της χοληστερόλης που χρησιμεύει ως πρόδρομο μόριο των στεροειδών ορμονών. Ένα μέρος των LDL οξειδώνονται οπότε, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι οξειδωμένες LDL προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα και τα κύτταρα των λεύκων μυϊκών ινών των αθηροσκληρυντικών βλαβών. Τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη εναπόθεση οξειδωμένης χοληστερόλης στις αθηροσκληρυντικές βλάβες και, επομένως, την επιβράδυνση της εξέλιξης των βλαβών (McPhee S και Μουτσόπουλος Χ, 2000).



Εικόνα 2

Ο μεταβολισμός των λιπιδίων σε σχέση με την ανάπτυξη αθηροσκληρυντικών βλαβών. Τα λιπαρά οξέα από το λίπος της τροφής εστεροποιούνται στα κύτταρα του εντέρου και απορροφώνται με τη μορφή χυλομικρών που περιέχουν και πρωτεΐνη. Η λιποπρωτεϊνική λιπάση των ενδοθηλιακών κυττάρων καταλύει την απελευθέρωση των τριγλυκεριδίων από τα χυλομικρά και τα υπολείμματα των χυλομικρών προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Εκεί, τα υπολείμματα των χυλομικρών προσλαμβάνουν χοληστερόλη και, στη συνέχεια, εκκρίνονται στο αίμα ως μόρια VLDL. Αυτές συμμετέχουν σε αντιδράσεις ανταλλαγής με τις IDL και τις HDL. Αποτέλεσμα είναι ο σχηματισμός μορίων LDL, που αποτελούν την κύρια πηγή χοληστερόλης των ιστών. Οι OxLDL εισέρχονται στα μακροφάγα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών, δημιουργώντας αφρώδη κύτταρα. Επιπλέον, οι HDL μεταφέρουν χοληστερόλη από τους ιστούς προς το ήπαρ, από όπου θα απεκκριθεί μέσω της χολής, ενώ οι υποδοχείς των LDL στο ήπαρ (δεν φαίνονται στο σχήμα) προσλαμβάνουν τις VLDL, IDL και LDL, με αποτέλεσμα τη μείωση της χοληστερόλης της κυκλοφορίας (McPhee S και Μουτσόπουλος X, 2000).

Στο σημείο αυτό, κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν κάποια στοιχεία σχετικά με το ρόλο της οξειδωτικής τροποποίησης των LDL στην αθηρογένεση. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η υπερχοληστερολαιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου αθηροσκληρυνσης και σχετίζεται, τις περισσότερες φορές, με αύξηση των επιπέδων LDL στο πλάσμα. Επίσης, οι LDL συνιστούν την κύρια πηγή χοληστερόλης που επισωρεύεται στα αναπτυσσόμενα αφρώδη κύτταρα. Ωστόσο, αυτό το οποίο έχει διαπιστωθεί είναι ότι οι κυκλοφορούσες LDL υφίστανται κάποια τροποποίηση πριν αποτελέσουν

πηγή χοληστερόλης για τα αφρώδη κύτταρα. Διεξήχθησαν πολυάριθμες μελέτες, προκειμένου να προσδιοριστεί η τροποποίηση που υφίστανται οι κυκλοφορούσες LDL. Αυτό που προέκυψε από τις μελέτες αυτές είναι ότι, τελικά, η τροποποίηση των LDL είναι, απλώς, η οξειδωσή τους από τα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα, κατά τρόπο τέτοιο, που να εντείνεται η πρόσληψή τους από τα μακροφάγα.

Η οξείδωση των LDL είναι μία ιδιαίτερα πολύπλοκη διαδικασία. Σημειώνεται, σχετικά, ότι τόσο το τμήμα των πρωτεϊνών όσο και αυτό των λιπιδίων των LDL δέχονται οξειδωτική επίθεση, καθώς και ότι όλες οι τάξεις των λιπιδίων τους μπορούν να οξειδωθούν. Στο σημείο αυτό πρέπει να διευκρινισθεί ότι δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο σωματίδιο LDL το οποίο να περιγράφεται από τον όρο «οξειδωμένη LDL». Αντιθέτως, αυτό το οποίο υπάρχει είναι ένα ευρύ φάσμα «οξειδωμένων LDL». Σημειώνεται, δε, ότι οι επιμέρους OxLDL μπορεί να διαφέρουν, όχι μόνο ως προς τη χημική τους δομή, αλλά και ως προς τις λειτουργίες τους. Φαίνεται ότι, κατά την πορεία της οξείδωσης των LDL δημιουργούνται πολλές αλδεΐδες και κετόνες μικρότερης αλύσου, οι οποίες μπορούν να επιδράσουν ομοιοπολικά με τις πρωτεΐνες, οδηγώντας στο σχηματισμό ενδομοριακών και διαμοριακών δεσμών. Επιπρόσθετα, και τα λιπίδια μπορούν να αλληλεπιδράσουν, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αυτής, και να συνδεθούν μεταξύ τους επίσης ομοιοπολικά.

Αναφορικά με τις προαθηρογονικές ιδιότητες των OxLDL σημειώνεται ότι η πρώτη που περιγράφηκε ήταν η ικανότητά τους να προκαλούν συσσώρευση της χοληστερόλης στα μακροφάγα. Συμπληρωματικά σε αυτή αναφέρεται και μία δεύτερη, η οποία σχετίζεται με την επίδρασή τους στη δημιουργία λιπώδους γράμμωσης. Συγκεκριμένα, οι OxLDL συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή επιδρώντας στη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα. Οι μελετητές έχουν φτάσει στο σημείο να αναφέρονται σε, περίπου, 20 διαφορετικές πιθανές προαθηρογονικές ιδιότητες των OxLDL. Ωστόσο, μόνο για λίγες από αυτές έχει διαπιστωθεί ότι διαδραματίζουν κάποιο δραστικό ρόλο *in vivo*. Σε κάθε περίπτωση, ένα στοιχείο που επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα πολυάριθμων κλινικών δοκιμασιών, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα, είναι ότι η οξείδωση των LDL συμβαίνει *in vivo*.

Συμπερασματικά, αναφέρεται ότι, παρά τα τουλάχιστον 15 χρόνια εντατικής έρευνας, υπάρχουν ακόμη αρκετά αναπάντητα ερωτήματα σχετικά

με τις OxLDL και τις λειτουργίες τους. Στην παρούσα φάση, δεν είναι δυνατό να απαντηθούν με βεβαιότητα ερωτήματα σχετικά με το ακριβές σημείο του σώματος στο οποίο πραγματοποιείται η οξείδωση των LDL και τον ακριβή ρυθμό της διαδικασίας αυτής. Οι ερευνητές είναι, πια, σε θέση να δηλώσουν με σχετική βεβαιότητα ότι η οξείδωση των LDL πραγματοποιείται στα τοιχώματα των αρτηριών, ωστόσο είναι πιθανό να συμβαίνει και σε άλλες περιοχές φλεγμονών, όταν η LDL εκτίθεται στα ενεργοποιημένα μακροφάγα και σε άλλα κύτταρα ικανά να την οξειδώσουν, όπως τα ουδετερόφιλα. Επίσης, δεν υπάρχει η δυνατότητα να καθορισθεί ποια από τα πολυάριθμα ενζυμικά συστήματα των κυττάρων που θα μπορούσαν, θεωρητικά, να συνεισφέρουν στην οξείδωση των LDL τελικά παρουσιάζουν τέτοια δράση, είτε *in vitro* είτε *in vivo*. Ενώ η προσπάθεια να περιγραφούν τα γεγονότα κατά την οξείδωση των LDL έχει προχωρήσει αρκετά, ακόμη δεν είναι δυνατό να περιγραφεί με λεπτομέρειες η όλη διαδικασία. Συνεπώς, δεν είναι ακόμη δυνατός ο ακριβής προσδιορισμός αυτών των χαρακτηριστικών των LDL που τις καθιστούν περισσότερο επιδεκτικές στην οξειδωτική τροποποίηση και προκαλούν τις προαθηρογονικές τους ιδιότητες.

Από τις μέχρι τώρα μελέτες που έγιναν σε πειραματόζωα μπορεί να διατυπωθεί η άποψη ότι η οξείδωση των LDL είναι ένα από τα πρώτα στοιχεία που οδηγούν στο σχηματισμό της λιπώδους γράμμωσης. Ωστόσο, οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τον ποσοτικό προσδιορισμό της διαδικασίας αυτής είναι, δυστυχώς, περιορισμένες. Ερωτήματα τα οποία παραμένουν αναπάντητα στην περιοχή αυτή είναι εάν η *ex vivo* επιδεκτικότητα της LDL στην οξείδωση αποτελεί έναν πραγματικά αξιόπιστο δείκτη του ρυθμού με τον οποίο σχηματίζεται η λιπώδης γράμμωση. Επίσης, δεν είναι γνωστό, στην περίπτωση που η απάντηση στο προηγούμενο ερώτημα είναι θετική, ποια είναι η ποσοτική σχέση μεταξύ των δύο εξεταζομένων παραμέτρων. Τέλος, μένει ακόμη να καθορισθεί εάν υπάρχουν κάποιοι δείκτες, οι οποίοι θα επιτρέψουν να προβλεφθεί η αντιαθηρογονική δυνατότητα αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως αυτή προσδιορίζεται σε συστήματα *ex vivo* (Steinberg D, 1997).

Κλινικές εκδηλώσεις

Αφού η αθηροσκλήρυνση είναι διαταραχή των αρτηριών , μπορεί να προσβάλει σχεδόν κάθε όργανο του σώματος. Στα σημεία στένωσης και παραμόρφωσης των αγγείων λόγω παρουσίας της αθηρωματικής πλάκας, υπάρχει η τάση σχηματισμού θρόμβων (McPhee S και Μουτσόπουλος Χ, 2000). Σημειώνεται, στο σημείο αυτό, ότι ο σχηματισμός θρόμβου προϋποθέτει ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Mycek MJ et al., 1997). Επιπλέον, οι ασβεστοποιημένες πλάκες μπορεί να εξελκωθούν ή να ραγούν, αυτή δε η πρόσθετη αλλοίωση της αρτηρίας αυξάνει τις πιθανότητες σχηματισμού θρόμβων. Μετά από ρήξη των πλακών μικρά κομμάτια αυτών μπορεί να αποσπαστούν και να σχηματίσουν έμβολα (McPhee S και Μουτσόπουλος Χ, 2000). Συνεπώς, ο αποκολλημένος θρόμβος μετατρέπεται σε έμβολο. Τόσο οι θρόμβοι όσο και τα έμβολα είναι επικίνδυνα, γιατί μπορεί να φράξουν τα αιμοφόρα αγγεία και να στερήσουν στους ιστούς το οξυγόνο και τα θρεπτικά συστατικά. Η αρτηριακή θρόμβωση εκδηλώνεται συχνότερα σε αγγεία μέσου μεγέθους, τα οποία γίνονται θρομβογόνα από τις επιφανειακές βλάβες των ενδοθηλιακών κυττάρων που προκαλεί η αθηροσκλήρυνση (Mycek MJ et al., 1997). Σημειώνεται, τέλος, ότι η αθηροσκλήρυνση είναι ασυμπτωματική έως ότου εμφανισθεί κάποια από τις επιπλοκές της.

Στην αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών, η στένωση του αυλού μιας στεφανιαίας αρτηρίας σε ποσοστό πάνω από 75%, προκαλεί στηθάγχη. Η στηθάγχη εκδηλώνεται ως πόνος στην πρόσθια επιφάνεια του θώρακα, που εμφανίζεται όταν συσσωρευτούν στο μυοκάρδιο αλγογόνες ουσίες. Τυπικά, ο πόνος εμφανίζεται κατά τη διάρκεια έντονης προσπάθειας και υποχωρεί με την ανάπαυση, οπότε οι παραπάνω ουσίες απομακρύνονται με την κυκλοφορία. Όταν οι αθηροσκληρυντικές βλάβες προκαλέσουν θρόμβωση και απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας, το τμήμα του μυοκαρδίου που αιματώνεται από αυτή την αρτηρία νεκρώνεται (έμφραγμα του μυοκαρδίου).

Στην εγκεφαλική κυκλοφορία, η απόφραξη των αρτηριών στη θέση των αθηροσκληρυντικών πλακών προκαλεί θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια. Η εκτεταμένη αθηροσκλήρυνση της κοιλιακής αορτής μπορεί να προκαλέσει ανευρυσματική διάταση και ρήξη του αγγείου. Στα νεφρικά αγγεία, η τοπική

στένωση της μιας ή και των δύο νεφρικών αρτηριών προκαλεί νεφραγγειακή υπέρταση. Στην κυκλοφορία των άκρων, ιδίως των κάτω, η αγγειακή ανεπάρκεια προκαλεί διαλείπουσα χολότητα (κόπωση και συνήθως πόνος του κάτω άκρου κατά το περπάτημα, που υποχωρούν με την ανάπαυση). Εάν η κυκλοφορία ενός άκρου έχει μειωθεί σημαντικά, το δέρμα μπορεί να εξελκωθεί, με αποτέλεσμα αλλοιώσεις που αργούν να επουλωθούν. Μπορεί, επίσης, να εμφανιστεί γάγγραινα των άκρων. Λιγότερο συχνά, θρόμβωση και απόφραξη μπορεί να συμβεί σε αγγεία που αιματώνουν το έντερο ή άλλες περιοχές του οργανισμού.

Η εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης επιταχύνεται σε διάφορες καταστάσεις, που αποτελούν, επομένως, τους παράγοντες κινδύνου της νόσου. Τα οιστρογόνα προάγουν την απομάκρυνση της χοληστερόλης δια του ήπατος, τα υψηλότερα δε επίπεδα οιστρογόνων στην κυκλοφορία κατά τη διάρκεια του γυναικείου αναπαραγωγικού κύκλου εξηγούν, γιατί στις γυναίκες προεμμηνόπαυσιακής ηλικίας η εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης είναι βραδύτερη από ό,τι στους άνδρες. Άλλες συχνές καταστάσεις που επιταχύνουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και οι αιτίες αυτής της επιτάχυνσης, αναγράφονται στον Πίνακα 1 (McPhee S και Μουτσόπουλος Χ, 2000), (Andreoli TE et al., 1996).

Αναφέρθηκε ήδη ότι, τόσο η πρωτογενής όσο και η δευτερογενής υπερλιπιδαιμία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση. Στη συνέχεια αναφέρονται κάποιες βασικές πληροφορίες σχετικά με αυτές τις καταστάσεις. Οι υπερλιπιδαιμίες αποτελούν μία πολύπλοκη ομάδα ασθενειών, που μπορούν, ανάλογα με την αιτία τους, να χαρακτηριστούν ως πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς. Οι πρωτοπαθείς υπερλιπιδαιμίες μπορεί να είναι αποτέλεσμα μιας μεμονωμένης κληρονομικής γενετικής διαταραχής ή, πιο συχνά, προκαλούνται από ένα συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι δευτεροπαθείς υπερλιπιδαιμίες είναι το αποτέλεσμα μιας περισσότερο γενικευμένης μεταβολικής διαταραχής, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, ο υποθυρεοειδισμός ή η πρωτοπαθής χολική κίρρωση. Στον Πίνακα 2 δίνονται τα χαρακτηριστικά των κυριότερων γενετικών υπερλιπιδαιμιών (Mycek MJ et al., 1997).

Καταστάσεις που επιταχύνουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και οι υπεύθυνοι μηχανισμοί	
Κατάσταση	Μηχανισμός
Ανδρικό φύλο (και γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση)	Απουσία της δράσης των οιστρογόνων για τη μείωση των επιπέδων των LDL, τα οιστρογόνα πιθανώς δρουν αυξάνοντας τον αριθμό των υποδοχέων των LDL στο ήπαρ.
Οικογενειακό ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας, εγκεφαλικών επεισοδίων	Πιθανώς πολλαπλοί γενετικοί μηχανισμοί.
Πρωτοπαθής υπερλιπιδαιμία	Κληρονομικές διαταραχές που προκαλούν ανεπάρκεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (τύπος I), ελαττωματικοί υποδοχείς LDL (τύπος IIa), μη φυσιολογική απολιποπρωτεΐνη E (τύπος III), ανεπάρκεια απολιποπρωτεΐνης C (τύπος V), άγνωστες αιτίες (τύποι IIb και IV).
Δευτεροπαθής υπερλιπιδαιμία*	Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα, λόγω αγωγής με διουρητικά ή β-αδρενεργικούς αναστολείς ή λόγω υπερβολικής κατανάλωσης οινόπνευματος.
Κάπνισμα τσιγάρων	Πιθανώς βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, λόγω υποξίας που προκαλείται από το μονοξείδιο του άνθρακα.
Υπέρταση	Βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, λόγω των αυξημένων διατμητικών τάσεων.
Σακχαρώδης διαβήτης (ινσουλινοεξαρτώμενος και μη)	Ελαττωμένη απομάκρυνση των LDL από την κυκλοφορία μέσω του ήπατος, αυξημένη γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου, με αποτέλεσμα την αυξημένη σύνδεση των LDL στα τοιχώματα των αγγείων.
Παχυσαρκία, κυρίως κεντρικού τύπου	Ακαθόριστος μηχανισμός, αλλά η παχυσαρκία σχετίζεται με διαβήτη, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία και υπέρταση, που αποτελούν από μόνοι τους παράγοντες κινδύνου.
Νεφρωσικό σύνδρομο	Αυξημένη παραγωγή λιπιδίων και λιποπρωτεΐνης (α) από το ήπαρ.
Υποθυρεοειδισμός	Μείωση της σύνθεσης υποδοχέων των LDL από το ήπαρ.
Υψηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α)	Άγνωστος μηχανισμός.
Ομοκυστεϊναιμία	Άγνωστος μηχανισμός. Πιθανώς τοξικές επιδράσεις στον πολλαπλασιασμό του ενδοθηλίου ή των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών. Η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος προκαλεί αύξηση της ομοκυστεΐνης του πλάσματος.

Πίνακας 1

Καταστάσεις που επιταχύνουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και οι υπεύθυνοι μηχανισμοί (McPhee S και Μουτσόπουλος X, 2000).

* Τόσο η υπερχοληστερολαιμία, όσο και η υπερτριγλυκεριδαιμία, αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση (McPhee S και Μουτσόπουλος X, 2000).

Τύπος Ι [ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΥΛΟΜΙΚΡΟΝΑΙΜΙΑ]

- Σημαντική υπερχυλομικροναίμια νηστείας ακόμα και μετά από φυσιολογική διαιτητική πρόσληψη λίπους, που οδηγεί σε μεγάλη αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού.
- Ανεπάρκεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης ή ανεπάρκεια φυσιολογικών απολιποπρωτεϊνών CII (σπάνια).
- Ο τύπος Ι δεν συσχετίζεται με αύξηση της στεφανιαίας νόσου.

Τύπος ΙΙΑ [ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ]

- Αυξημένες LDL με φυσιολογικά επίπεδα VLDL λόγω αναστολής της αποδόμησης των πρώτων, με αποτέλεσμα αυξημένη χοληστερόλη ορού, αλλά φυσιολογικά τριγλυκερίδια.
- Οφείλεται στο μειωμένο αριθμό φυσιολογικών LDL υποδοχέων.
- Η ισχαιμική νόσος της καρδιάς επιταχύνεται ραγδαία.

Τύπος ΙΙΒ [ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ (ΜΙΚΤΗ) ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ]

- Όμοια με τη ΙΙΑ εκτός του ότι οι VLDL είναι επίσης αυξημένες, με αποτέλεσμα αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού, όπως επίσης και της χοληστερόλης.
- Προκαλείται από υπερπαραγωγή VLDL από το ήπαρ.
- Σχετικά συχνή.

Τύπος ΙΙΙ [ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΔΥΣΒΗΤΑΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΑ]

- Οι συγκεντρώσεις των IDL στον ορό είναι αυξημένες, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χοληστερόλης.
- Το αίτιο είναι είτε η υπερπαραγωγή είτε η μειωμένη χρησιμοποίηση των IDL, ίσως λόγω μιας μεταλλαγμένης απολιποπρωτεΐνης E.
- Ξανθώματα*, επιτάχυνση στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αγγειακής νόσου εμφανίζονται σε ασθενείς της μέσης ηλικίας.

Τύπος ΙV [ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ]

- Τα επίπεδα των VLDL είναι αυξημένα, ενώ τα επίπεδα των LDL είναι φυσιολογικά ή ελαττωμένα, οδηγώντας σε φυσιολογική ή αυξημένη χοληστερόλη και εξαιρετικά αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων.
- Το αίτιο είναι υπερπαραγωγή ή/και ελαττωμένη απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων του ορού που είναι συνδεδεμένα με VLDL.
- Είναι σχετικά συχνή ασθένεια. Εκτός του ότι επιταχύνει την ισχαιμική καρδιοπάθεια, οι άλλες κλινικές εκδηλώσεις είναι λίγες. Οι ασθενείς με τη διαταραχή αυτή είναι συχνά παχύσαρκοι, διαβητικοί και υπερουριχαιμικοί. Επίσης παρουσιάζεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οιστρογόνα ή σε γυναίκες που βρίσκονται στο 3ο τρίμηνο της κύησης ή σε αλκοολικούς.

Τύπος V [ΟΙΚΟΓΕΝΗΣ ΜΙΚΤΗ ΥΠΕΡΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ]

- Οι VLDL του ορού και τα χυλομικρά είναι αυξημένα. Οι LDL είναι φυσιολογικές ή μειωμένες. Αυτό οδηγεί σε αυξημένη χοληστερόλη και εξαιρετικά αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων.
- Αίτιο είναι η αυξημένη παραγωγή ή ελαττωμένη απομάκρυνση των VLDL και των χυλομικρών. Συχνά υπάρχει γενετική διαταραχή.
- Συμβαίνει συχνότερα σε ασθενείς παχύσαρκους ή/και διαβητικούς.

Πίνακας 2

Χαρακτηριστικά των κυριότερων γενετικών υπερλιπιδαιμιών (Mycek MJ et al., 1997).

*Ξανθώματα: εναποθέσεις χοληστερόλης σε όργανα και ιστούς (η αιτία της ξανθωμάτωσης είναι άγνωστη) (Karlson P et al., 1993).

Πρόληψη

Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμο να αναφερθεί η πρόληψη στην περίπτωση της αθηροσκλήρυνσης, αφού αυτή η κατάσταση είναι πολύ κοινή και οι επιπλοκές της επηρεάζουν πολλούς ανθρώπους. Στο μεγαλύτερο μέρος της η πρόληψη αφορά την αποφυγή των παραγόντων κινδύνου ή τη διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων τους. Προφανώς, για πολλούς από τους γενετικούς παράγοντες αλλά και για την αθηροσκλήρυνση στο ανδρικό φύλο, οι δυνατότητες πρόληψης είναι πολύ μικρές. Ωστόσο, είναι δυνατή η ελάττωση της χοληστερόλης, των LDL και των τριγλυκεριδίων καθώς και η αύξηση των HDL του πλάσματος. Υπάρχουν πλέον σοβαρότατες ενδείξεις, ότι η ελάττωση των επιπέδων της χοληστερόλης (Steinberg D, 1997) και των τριγλυκεριδίων και η αύξηση των επιπέδων των HDL του πλάσματος επιβραδύνει και, σε μερικές περιπτώσεις, αναστρέφει τη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης. Η επιθυμητή ελάττωση των λιπιδίων μπορεί, σε κάποιες περιπτώσεις, να επιτευχθεί με διατροφικές παρεμβάσεις. Όταν η διατροφική αντιμετώπιση δεν επαρκεί, ευεργετικό αποτέλεσμα μπορεί να έχει ο περιορισμός της μετατροπής του μεβαλονικού οξέος σε χοληστερόλη, με φάρμακα τα οποία αναστέλλουν την αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνένζυμου Α (HMG-CoA), δηλαδή του ενζύμου που καταλύει την παραπάνω αντίδραση. Σήμερα στους υπάρχοντες αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA περιλαμβάνονται η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη, η σιμβαστατίνη και η φλουβαστατίνη. Αγωγή με αντιοξειδωτικούς παράγοντες, όπως είναι η α-τοκοφερόλη, η βιταμίνη Ε και το β-καροτένιο, έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για την αναστολή της οξειδωσης των LDL (McPhee S και Μουτσόπουλος Χ, 2000).

Στο σημείο αυτό αναφέρονται τα συμπεράσματα μελέτης που σχεδιάστηκε με σκοπό να προσδιοριστεί πόσο πολύ και πόσο γρήγορα μία δεδομένη μείωση στη συγκέντρωση χοληστερόλης ορού αίματος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ισχαιμικής πάθησης της καρδιάς. Από τα ευρήματα της μελέτης αυτής προκύπτει ότι μία μακροπρόθεσμη μείωση στη συγκέντρωση χοληστερόλης ορού αίματος κατά 0,6 mmol/l (περίπου, δηλαδή, κατά 10%), η οποία μπορεί να επιτευχθεί με ήπιες διατροφικές παρεμβάσεις, μειώνει τον κίνδυνο ισχαιμικής πάθησης της καρδιάς κατά 50% σε άτομα ηλικίας 40 ετών. Στην ηλικία των 70 ετών η αντίστοιχη μείωση υπολογίζεται σε 20%. Ένα

ακόμη εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η πλήρης επίδραση της μείωσης της συγκέντρωσης χοληστερόλης ορού αίματος στη μείωση του κινδύνου ισχαιμικής πάθησης της καρδιάς, επιτυγχάνεται σε χρονικό διάστημα πέντε ετών.

Έτσι, στην περίπτωση που θέλει κανείς να εξετάσει τη σπουδαιότητα των ευρημάτων αυτών στη δημόσια υγεία θα πρέπει να λάβει υπ' όψιν τα ακόλουθα στοιχεία. Η μείωση στη συγκέντρωση της χοληστερόλης ορού αίματος οδηγεί σε ουσιαστική προστασία του πληθυσμού από ισχαιμική πάθηση της καρδιάς. Ωστόσο, οι ωφέλειες που προκύπτουν σχετίζονται με την ηλικία. Έτσι, 10% μείωση στη συγκέντρωση χοληστερόλης ορού αίματος οδηγεί σε μείωση του κινδύνου ισχαιμικής πάθησης της καρδιάς κατά 50% στην ηλικία των 40 ετών, 40% στην ηλικία των 50 ετών, 30% στην ηλικία των 60 ετών και 20% στην ηλικία των 70 ετών. Σημειώνεται, επίσης, ότι τα οφέλη στην υγεία μπορούν γρήγορα να γίνουν αντιληπτά, το μεγαλύτερο μέρος μετά από δύο έτη, ενώ η πλήρης ωφέλεια λαμβάνεται μετά από πάροδο πέντε ετών. Συνεπώς, η μείωση των συγκεντρώσεων χοληστερόλης ορού αίματος έχει καθοριστική σημασία στη μείωση της θνησιμότητας του πληθυσμού από ισχαιμική πάθηση της καρδιάς (Law MR et al., 1994).

Οι άνδρες που καπνίζουν ένα πακέτο τσιγάρα την ημέρα παρουσιάζουν άυξηση κατά 70% της συχνότητας θανάτου από ισχαιμία του μυοκαρδίου σε σχέση με τους μη καπνιστές. Αύξηση της ίδιας συχνότητας παρατηρείται και στις γυναίκες που καπνίζουν. Η διακοπή του καπνίσματος ελαττώνει τον κίνδυνο θανάτου και τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στις βλαπτικές επιδράσεις του καπνίσματος περιλαμβάνονται η βλάβη του ενδοθηλίου, λόγω της υποξίας που προκαλείται από το μονοξείδιο του άνθρακα, ενώ είναι δυνατόν να συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες. Επομένως, η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί σημαντικό μέτρο επιβράδυνσης της εμφάνισης αθηροσκλήρυνσης.

Δεδομένου ότι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης προκαλεί αύξηση των διατμητικών τάσεων που ασκούνται στο ενδοθήλιο, η υπέρταση αποτελεί επίσης έναν σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για την αθηροσκλήρυνση. Η πλέον ευνοϊκή συνέπεια της μείωσης της αρτηριακής πίεσης είναι η μείωση της συχνότητας των εγκεφαλικών επεισοδίων, όμως, ευεργετικά αποτελέσματα υπάρχουν και για την ισχαιμική καρδιοπάθεια. Με

τις σύγχρονες μεθόδους θεραπείας, η αρτηριακή πίεση στα υπέρτασικά άτομα μπορεί να μειωθεί σε φυσιολογικές τιμές ή σε τιμές κοντά στις φυσιολογικές. Στους διαβητικούς παρατηρούνται μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές. Οι τελευταίες αποδίδονται, κατά κύριο λόγο, στην αθηροσκλήρυνση. Έτσι, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς, η συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι αυξημένη κατά δύο φορές ενώ, επίσης συχνά προβλήματα είναι η σοβαρή κυκλοφορική ανεπάρκεια των κάτω άκρων με εμφάνιση γάγγραινας, τα θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια και η νεφρική ανεπάρκεια. Ο αυστηρός έλεγχος του διαβήτη ελαττώνει τη συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας και της νεφροπάθειας (μικροαγγειακές επιπλοκές), αλλά δεν είναι ακόμη βέβαιο ότι ελαττώνει και τη συχνότητα των μακροαγγειακών επιπλοκών. Η αυξημένη συχνότητα αθηροσκλήρυνσης που παρατηρείται στους διαβητικούς, αποδίδεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στην παχυσαρκία, στην υπερχοληστερολαιμία, στην υπερτριγλυκεριδαιμία και στην υπέρταση.

Το νεφρωσικό σύνδρομο και ο υποθυρεοειδισμός είναι καταστάσεις που επίσης επιταχύνουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης, για τις οποίες, όμως, υπάρχει η δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης (Andreoli TE et al., 1996), (McPhee S και Μουτσόπουλος Χ, 2000).

Σε ό,τι αφορά στην αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών που επιταχύνουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης, τα τελευταία χρόνια, εντατική μελέτη έχει διεξαχθεί στον τομέα των φλαβονοειδών, για τα οποία έχει διατυπωθεί η άποψη ότι κατέχουν υποχοληστερολαιμικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Μία άλλη κατηγορία χημικών ενώσεων, οι οποίες έχουν επίσης μελετηθεί για τις υποχοληστερολαιμικές τους ιδιότητες, είναι οι φυτικές στερόλες.

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου των φλαβονοειδών και των φυτοστερολών στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φλαβονοειδή ανήκουν σε μία ευρύτερη ομάδα φυτοχημικών, τις φαινόλες. Οι τελευταίες είναι φυσικές ουσίες με μεταβλητές φαινολικές δομές, που προστατεύουν τα φυτά από την οξειδωτική καταστροφή. Ουσιαστικά, τα φλαβονοειδή είναι οι μπλε, μπλε – κόκκινες και βιολετί χρωστικές διαφόρων λουλουδιών, φρούτων και φύλλων (Mahan LK και Escott-Stump S, 2000). Τα φλαβονοειδή εντοπίζονται σε φρούτα, λαχανικά, κόκκους δημητριακών, φλοιούς, ρίζες, μίσχους, λουλούδια και σε ροφήματα όπως το τσάι και το κρασί. Αυτά τα φυσικά προϊόντα ήταν γνωστά για τις ευεργετικές τους επιδράσεις στην υγεία πολύ πριν τα φλαβονοειδή απομονωθούν ως τα δραστικά τους συστατικά. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 4.000 ποικιλίες φλαβονοειδών.

Περίπου μέχρι και πριν από 50 χρόνια, οι πληροφορίες οι σχετικές με τους μηχανισμούς δράσης των φλαβονοειδών ήταν σπάνιες. Ωστόσο, επί εκατονταετίες, ήταν ευρέως διαδεδομένη η άποψη ότι υπάρχουν ουσίες φυτικής προέλευσης, οι οποίες παρουσιάζουν ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων. Το 1930 μία νέα ουσία απομονώθηκε από τα πορτοκάλια, η οποία θεωρήθηκε ότι αποτελεί μέλος μιας νέας τάξης βιταμινών και ορίστηκε ως βιταμίνη P. Όταν, στη συνέχεια, διευκρινίσθηκε ότι η ουσία αυτή ήταν ένα φλαβονοειδές, η ρουτίνη, προκλήθηκε το ενδιαφέρον των ερευνητών, οι οποίοι προσπάθησαν να απομονώσουν τα επιμέρους φλαβονοειδή και να μελετήσουν τον τρόπο με τον οποίο το καθένα από αυτά δρα.

Η έρευνα στα φλαβονοειδή έλαβε μία πρόσθετη ώθηση με την ανακάλυψη του «παράδοξου της Γαλλίας». Με τον όρο αυτό περιγράφεται η εμφάνιση χαμηλών ποσοστών θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα σε πληθυσμούς της Μεσογείου, οι οποίοι κατανάλωναν κόκκινο κρασί και παρουσίαζαν αυξημένη πρόσληψη κορεσμένου λίπους (Nijveldt RJ et al., 2001). Επιπρόσθετα στα στοιχεία αυτά αναφέρεται και η παρατήρηση ότι ενώ η θνησιμότητα από ισχαιμική πάθηση της καρδιάς στη Γαλλία είναι περίπου το ένα τέταρτο της αντίστοιχης στη Βρετανία, οι κύριοι παράγοντες κινδύνου στις δύο αυτές χώρες είναι παρόμοιοι (Law M και Wald N, 1999). Θεωρήθηκε ότι η ύπαρξη των φλαβονοειδών στο κόκκινο κρασί εξηγεί, τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό, αυτή την παρατήρηση (Nijveldt RJ et al., 2001). Ωστόσο, υπάρχουν μελετητές οι οποίοι υποστηρίζουν την άποψη ότι το «παράδοξο

της Γαλλίας» δεν έχει εξηγηθεί ικανοποιητικά και ότι η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρασιού μπορεί να ευθύνεται για ένα, μόνο, μέρος της χαμηλής θνησιμότητας από ισχαιμική πάθηση της καρδιάς στη Γαλλία. Έτσι, σε μία προσπάθεια ερμηνείας του φαινομένου αυτού, διατυπώθηκε μία νέα θεωρία χρονικής υστέρησης. Συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι η παρατηρούμενη διαφορά στη θνησιμότητα από ισχαιμική πάθηση της καρδιάς μεταξύ των δύο αυτών χωρών οφείλεται στη χρονική υστέρηση μεταξύ της αύξησης κατανάλωσης ζωικού λίπους και της θνησιμότητας από ισχαιμική πάθηση της καρδιάς. Σημειώνεται, δε, ότι η κατανάλωση ζωικού λίπους είναι εδώ και δεκαετίες αυξημένη στη Βρετανία, ενώ στη Γαλλία αυξήθηκε πρόσφατα. Οι ίδιοι μελετητές, προκειμένου να στηρίξουν την υπόθεσή τους, παραθέτουν και την υπόθεση του χρόνου υστέρησης που έχει αναγνωριστεί μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του πνεύμονα (Law M και Wald N, 1999).

Στην πορεία της μελέτης των φλαβονοειδών διατυπώθηκαν υποθέσεις σχετικά με διάφορες ευεργετικές τους επιδράσεις στην υγεία. Ωστόσο, οι καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις των φλαβονοειδών είναι αυτές που έχουν μελετηθεί καλύτερα. Ως προς την κατεύθυνση αυτή, διατυπώθηκε η άποψη ότι τα φλαβονοειδή δρουν ως αντιοξειδωτικά, προστατεύοντας τις LDL από οξείδωση. Μία επίσης σχετική δραστηριότητά τους σχετίζεται με την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, μία κατάσταση, η οποία όπως ήδη αναφέρθηκε αποτελεί βασική προϋπόθεση για το σχηματισμό θρόμβων. Σημειώνεται, τέλος, ότι για κάποια φλαβονοειδή έχει διατυπωθεί η άποψη ότι έχουν τη δυνατότητα να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου (Mahan LK και Escott-Stump S, 2000), ενώ υποθέσεις έχουν επίσης διατυπωθεί σχετικά με πιθανές αντιφλεγμονώδεις και αντιαλλεργικές επιδράσεις των φλαβονοειδών (Nijveldt RJ et al., 2001).

ΓΕΝΙΚΑ

Ποια είναι και πού απαντώνται τα φλαβονοειδή

Με βάση τη μοριακή τους δομή, τα φλαβονοειδή μπορούν να διαιρεθούν σε τέσσερις τάξεις. Αυτές είναι οι φλαβόνες (flavones), οι φλαβανόνες (flavanones), οι κατεχίνες (catechins) και οι ανθοκυανίνες (anthocyanins) (Nijveldt RJ et al., 2001), (Middleton E et al., 2000). Τα κυριότερα μέλη των φλαβονών είναι η απιγενίνη (apigenin), η χρυσίνη (chrysin), η καμπφερόλη (kaempferol), η λουτεολίνη (luteolin), η μυρικετίνη (myricetin), η ρουτίνη (rutin), η σιβελίνη (sibelin) και η κουερκετίνη (quercetin). Τα κυριότερα μέλη των φλαβανονών είναι η φισετίνη (fisetin), η εσπερετίνη (hesperetin), η ναριγίνη (naringin), η ναριγκενίνη (naringenin) και η ταξιφολίνη (taxifolin). Τα κυριότερα μέλη των κατεχινών είναι η κατεχίνη (catechin), η επικατεχίνη (epicatechin) και η γαλλική επιγαλλοκατεχίνη (epigallocatechin gallate). Τέλος, τα κυριότερα μέλη των ανθοκυανινών είναι η κυανιδίνη (cyanidin), η δελφινιδίνη (delphinidin), η

μαλβιδίνη (malvidin), η πελαργονιδίνη (pelargonidin), η πεονιδίνη (peonidin) και η πετουνιδίνη (petunidin).

Σημειώνεται, στο σημείο αυτό ότι οι φλαβόνες χαρακτηρίζονται από την επίπεδη δομή τους, λόγω του διπλού δεσμού που παρουσιάζουν στο κέντρο του αρωματικού τους δακτυλίου. Η κουερκετίνη αποτελεί ένα από τα καλύτερα μελετημένα φλαβονοειδή και βρίσκεται σε αφθονία στα κρεμμύδια, τα μήλα, το μπρόκολο και τα μούρα. Οι φλαβανόνες εντοπίζονται, κυρίως, στα εσπεριδοειδή, οι κατεχίνες στο πράσινο και το μαύρο τσάι, καθώς και στο κόκκινο κρασί, ενώ οι ανθοκυανίνες βρίσκονται στις φράουλες, τα μούρα, το σταφύλι, το κρασί και το τσάι. Στον Πίνακα 3 παρατίθενται οι τέσσερις τάξεις των φλαβονοειδών, τα επιμέρους μέλη κάθε τάξης, καθώς και οι διατροφικές πηγές αυτών (Nijveldt RJ et al., 2001). Μία ακόμη σημαντική παρατήρηση είναι ότι στα ανώτερα φυτά έχουν ταυτοποιηθεί πολλές χιλιάδες χημικές ενώσεις με χημική δομή παρόμοια με αυτή των φλαβονοειδών και θεωρείται βέβαιο ότι ο προσδιορισμός των επιδράσεών τους στον άνθρωπο θα αποτελέσει αντικείμενο μελέτης στο μέλλον (Manach C et al., 2004).

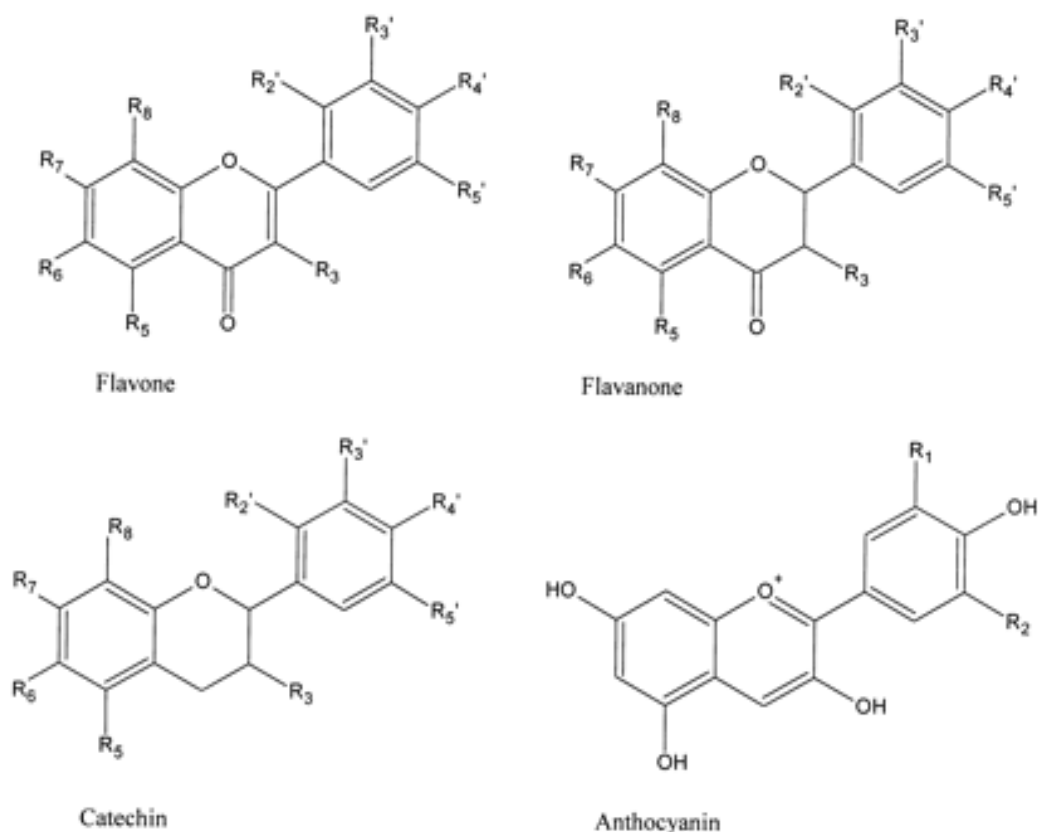
Στην Εικόνα 3 δίδονται οι μοριακές δομές των κύριων τάξεων των φλαβονοειδών (Nijveldt RJ et al., 2001).

Ομάδα φλαβονοειδούς	Χημική ένωση	Διατροφική πηγή
Φλαβόνες (Flavones)	Απιγενίνη (Apigenin) Χρυσίνη (Chrysin) Καμπφερόλη (Kaempferol) Λουτεολίνη (Luteolin) Μυρικετίνη (Myricetin) Ρουτίνη (Rutin) Σιβελίνη (Sibelin) Κουερκετίνη (Quercetin)	μούρα μπρόκολο σέλινο φλοιοί φρούτων μούρα σταφύλια μαρούλι, ελιές, κρεμμύδια, μαϊντανός εσπεριδοειδή
Φλαβανόνες (Flavanones)	Φισετίνη (Fisetin) Εσπερετίνη (Hesperetin) Ναριγίνη (Narigin) Ναριγκενίνη (Naringenin) Ταξιφολίνη (Taxifolin)	φλοιοί εσπεριδοειδών
Κατεχίνες (Catechins)	Κατεχίνη (Catechin)	κόκκινο κρασί

Ανθοκυανίνες (Anthocyanins)	Επικατεχίνη (Epicatechin)	τσάι
	Γαλλική επιγαλλοκατεχίνη (Epigallocatechin gallate)	
	Κυανιδίνη (Cyanidin)	μούρα
	Δελφινιδίνη (Delphinidin)	κεράσια
	Μαλβιδίνη (Malvidin)	σταφύλια
	Πελαργονιδίνη (Pelargonidin)	βατόμουρα
	Πεονιδίνη (Peonidin)	κόκκινα σταφύλια
	Πετουνιδίνη (Petunidin)	κόκκινο κρασί, φράουλες, τσάι, φλοιοί φρούτων με σκούρες χρωστικές

Πίνακας 3

Οι τάξεις των φλαβονοειδών, τα επιμέρους μέλη κάθε τάξης και οι διατροφικές τους πηγές (Nijveldt RJ et al., 2001).



Εικόνα 3

Μοριακές δομές των κύριων τάξεων των φλαβονοειδών (Nijveldt RJ et al., 2001).

Πρόσληψη φλαβονοειδών από τον άνθρωπο

Η μέση ημερήσια πρόσληψη φλαβονοειδών στην Ολλανδία εκτιμάται περίπου ίση με 23 mg ημερησίως. Οι ημερήσιες προσλήψεις φλαβονοειδών υπερβαίνουν τις αντίστοιχες της βιταμίνης E και του β-καροτενίου, ενώ η μέση ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης C είναι, περίπου, τρεις φορές υψηλότερη από αυτή των φλαβονοειδών. Οι προσλήψεις των φλαβονοειδών φαίνονται να ποικίλουν ευρέως μεταξύ των διαφόρων χωρών, οι χαμηλότερες προσλήψεις (περίπου 2,6 mg ημερησίως) εντοπίζονται στη Φινλανδία και οι υψηλότερες (περίπου 68,2 mg ημερησίως) εντοπίζονται στην Ιαπωνία. Η κουερκετίνη είναι το φλαβονοειδές που φαίνεται να συνεισφέρει περισσότερο στην

εκτιμώμενη πρόσληψη των φλαβονοειδών, κυρίως από την κατανάλωση μήλων και κρεμμυδιών.

Ένα σημαντικό πρόβλημα στις μελέτες που διεξάγονται με σκοπό την εκτίμηση της πρόσληψης φλαβονοειδών είναι ότι μόνο ένας περιορισμένος αριθμός φλαβονοειδών μπορεί να μετρηθεί σε βιολογικά δείγματα και, κυρίως, ότι στις μελέτες αυτές εξετάζεται ένας μικρός αριθμός φρούτων και λαχανικών (Nijveldt RJ et al., 2001).

Σημειώνεται ότι από μία προσπάθεια που έγινε προκειμένου να υπολογιστεί η ημερήσια πρόσληψη φαινολών από μία δεδομένη δίαιτα, η οποία περιείχε κάποια κοινά φρούτα, λαχανικά και ροφήματα, διαπιστώθηκε ότι τα φλαβονοειδή ευθύνονται για τα δύο τρίτα της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης φαινολών. Είναι, πάντως, γενικά αποδεκτό ότι σοβαρό πρόβλημα στις προσπάθειες εκτίμησης της ημερήσιας πρόσληψης φαινολών από τους ανθρώπους, αποτελεί η έλλειψη δεδομένων σχετικά με την ακριβή περιεκτικότητα πολλών τροφίμων σε επιμέρους φαινολικές ενώσεις (Scalbert A και Williamson G, 2000).

Απορρόφηση φλαβονοειδών

Τα δεδομένα τα σχετικά με την απορρόφηση, το μεταβολισμό και την απέκκριση των φλαβονοειδών στους ανθρώπους είναι αντιφατικά και σπάνια. Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι το περισσότερο έντονα μελετημένο διαιτητικό φλαβονοειδές, η κουερκετίνη, απορροφάται σε σημαντικές ποσότητες. Οι φυσικά προκύπτουσες φλαβόνες υπάρχουν κυρίως στη γλυκοζυλιωμένη τους μορφή. Η μορφή του φλαβονοειδούς φαίνεται να επηρεάζει το ρυθμό απορρόφησής του. Οι Hollman και Katan πρότειναν ότι οι γλυκοζυλιωμένες μορφές της κουερκετίνης απορροφώνται ευκολότερα συγκριτικά με τις μη γλυκοζυλιωμένες μορφές της, ωστόσο αυτό έχει αμφισβητηθεί από άλλους μελετητές. Ο ρόλος της γλυκοζυλίωσης των φλαβονοειδών στη διευκόλυνση της απορρόφησής τους τίθεται σε αμφισβήτηση από το γεγονός ότι η κατεχίνη, η οποία στη φύση δεν εμφανίζεται γλυκοζυλιωμένη, απορροφάται σχετικά αποτελεσματικά (Nijveldt RJ et al., 2001).

Από τη μελέτη της απορρόφησης και του μεταβολισμού των ανθοκυανινών σε δέκα ηλικιωμένες γυναίκες προέκυψε ότι οι ανθοκυανίνες παρουσιάζουν χαμηλή απορρόφηση και απέκκριση συγκριτικά με άλλα φλαβονοειδή (Wu X et al., 2002). Παρατίθεται και μία ακόμη μελέτη, σκοπός της οποίας ήταν να καθορισθούν οι μεταβολές των συγκεντρώσεων κατεχίνης στο πλάσμα μετά από πρόσληψη μίας μέτριας μερίδας κόκκινου κρασιού. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι η κατανάλωση αυτής της ποσότητας κόκκινου κρασιού οδήγησε σε αύξηση των

συγκεντρώσεων κατεχίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, αυτό που παραμένει να καθορισθεί είναι εάν οι παρατηρούμενες σε αυτή τη μελέτη συγκεντρώσεις κατεχίνης στο πλάσμα μπορούν να ασκήσουν αποτελεσματική καρδιαγγειακή προστασία (Bell JRC et al., 2000).

Κρίνεται απαραίτητο να σημειωθεί, στο σημείο αυτό, ότι για την εκτίμηση της συνολικής συγκέντρωσης των φαινολικών ουσιών στο πλάσμα, είναι απαραίτητο να λαμβάνεται υπ' όψιν η παρουσία μεταβολιτών που σχηματίζονται στους ιστούς του σώματος ή και από τη μικροβιακή χλωρίδα του παχέος εντέρου. Πρόκειται, ωστόσο, για μεταβολίτες ακόμη άγνωστους σε μεγάλο βαθμό, στοιχείο το οποίο καθιστά δύσκολο τον υπολογισμό τους (Scalbert A και Williamson G, 2000).

Σύζευξη φλαβονοειδών

Είναι γενικώς αποδεκτό ότι το μονοπάτι της σύζευξης για τα φλαβονοειδή ξεκινάει με τη σύζευξη ενός τμήματος γλυκονουριδίων στα εντερικά κύτταρα. Τότε το φλαβονοειδές προσδένεται στην αλβουμίνη και μεταφέρεται στο ήπαρ. Το ήπαρ μπορεί να επεκτείνει τη σύζευξη του φλαβονοειδούς προσθέτοντας είτε μίαθειική ομάδα είτε μία μεθυλ-ομάδα είτε και τις δύο. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η προσθήκη αυτών των ομάδων μπορεί και να μειώνει την τοξικότητα των ουσιών αυτών.

Υπάρχουν, επίσης, πολλές δυνατές θέσεις στις οποίες μπορεί να πραγματοποιηθεί η σύζευξη στο σκελετό του φλαβονοειδούς. Ο τύπος της σύζευξης και η θέση της στο σκελετό του φλαβονοειδούς, πιθανά καθορίζουν την ικανότητα των φλαβονοειδών τη σχετική με την αναστολή ενζύμων, την αντιοξειδωτική δραστηριότητα των φλαβονοειδών ή και τα δύο. Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν ότι η τακτική πρόσληψη φλαβονοειδών οδηγεί σε περισσότερο αποτελεσματικό σχηματισμό συνεζευγμένων φλαβονοειδών, με τελική συνέπεια την αυξημένη δραστηριότητα των ουσιών αυτών (Nijveldt RJ et al., 2001), (Koga T και Meydani M, 2001).

Οι συγκεντρώσεις των φλαβονοειδών και των βιολογικά ενεργών συνεζευγμένων μορφών τους μπορεί να μην είναι αυξημένες μετά από σποραδική πρόσληψη φλαβονοειδών. Ωστόσο, επειδή οι χρόνοι ημίσειας ζωής των συνεζευγμένων φλαβονοειδών είναι μάλλον μεγάλοι (23-28 ώρες), συσσώρευση μπορεί να συμβεί με τακτικές προσλήψεις. Αυτή ακριβώς η συσσώρευση μπορεί, με τη σειρά της, να οδηγήσει σε επαρκώς δραστικές συγκεντρώσεις φλαβονοειδών (Nijveldt RJ et al., 2001).

Στη μελέτη που παρατίθεται πέντε άνδρες και τέσσερις γυναίκες κατανάλωσαν 120 ml κόκκινου κρασιού και, στη συνέχεια, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της κατεχίνης και των μεταβολιτών της στο πλάσμα τους. Το συμπέρασμα της παρούσας μελέτης είναι ότι μετά την κατανάλωση κόκκινου κρασιού, η κατεχίνη παρουσιάστηκε στο πλάσμα σχεδόν αποκλειστικά με τη μορφή των μεταβολιτών της. Εάν όλα τα φλαβονοειδή συζεύγνυνται εκτενώς μετά την απορρόφησή τους, είναι οι μεταβολίτες τους και όχι οι μορφές με τις οποίες οι ουσίες αυτές απαντώνται στα τρόφιμα, που πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω.

Επιπρόσθετα στην ταυτοποίηση της ολοκληρωμένης χημικής τους δομής και του προσδιορισμού της συχνότητας εμφάνισής τους στα βιολογικά υγρά και τους ιστούς, οι μεταβολίτες των φλαβονοειδών πρέπει να ελεγχθούν ως προς τις χημικές και βιοχημικές τους ιδιότητες τις σχετικές με την επίδρασή τους στην πρόληψη χρόνιων παθήσεων (Donovan JL et al., 1999).

Τέλος, αναφέρεται ότι από τη μελέτη της απορρόφησης και του μεταβολισμού των ανθοκυανινών σε δέκα ηλικιωμένες γυναίκες προέκυψε, για πρώτη φορά, ότι μετά την κατανάλωση αυτών των χημικών ενώσεων από ανθρώπους λαμβάνει χώρα σχηματισμός συνεζευγμένων γλυκουρονιδίων (Wu X et al., 2002).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ

Αντιοξειδωτικές επιδράσεις των φλαβονοειδών

Οι ιδιότητες που έχουν περιγραφεί καλύτερα για σχεδόν όλες τις ομάδες των φλαβονοειδών είναι οι σχετικές με την ικανότητά τους να δρουν ως αντιοξειδωτικά. Οι φλαβόνες και οι κατεχίνες φαίνονται να είναι τα περισσότερο ισχυρά από τα αντιοξειδωτικά για την προστασία του σώματος από τις δραστικές μορφές οξυγόνου. Τα κύτταρα και οι ιστοί του σώματος απειλούνται διαρκώς από την προκαλούμενη από ελεύθερες ρίζες και δραστικές μορφές οξυγόνου καταστροφή. Επισημαίνεται, ότι οι ελεύθερες ρίζες και οι δραστικές μορφές οξυγόνου παράγονται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού μεταβολισμού του

οξυγόνου ή προκαλούνται από εξωγενή καταστροφή. Οι μηχανισμοί και η αλληλουχία των γεγονότων με τα οποία οι ελεύθερες ρίζες παρεμβαίνουν στις κυτταρικές λειτουργίες δεν είναι απολύτως κατανοητά, ωστόσο, ένα από τα περισσότερο σημαντικά γεγονότα φαίνεται να είναι η υπεροξειδωση των λιπιδίων, η οποία οδηγεί σε καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτή η κυτταρική καταστροφή είναι που προκαλεί μία μετατόπιση στο καθαρό φορτίο του κυττάρου, αλλάζοντας την ωσμωτική του πίεση και οδηγώντας σε αύξηση του όγκου του, με τελική κατάληξη τον κυτταρικό θάνατο. Οι ζωντανοί οργανισμοί, προκειμένου να προστατευθούν από τις δραστικές μορφές οξυγόνου, έχουν αναπτύξει πολυάριθμους αποτελεσματικούς μηχανισμούς. Στους σχετικούς με την αντιοξειδωτική άμυνα του σώματος μηχανισμούς περιλαμβάνονται ένζυμα, αλλά και ενώσεις που δεν παρουσιάζουν ενζυμική δράση, όπως το ασκορβικό οξύ και η α-τοκοφερόλη (Nijveldt RJ et al., 2001). Στο σημείο αυτό παρατίθεται μελέτη, επιδίωξη της οποίας ήταν η σύγκριση της *in vivo* αντιοξειδωτικής ικανότητας χυμού συγκεκριμένης κατηγορίας σταφυλιών (Concord) και της α-τοκοφερόλης. Σημειώνεται, δε, ότι τα σταφύλια Concord παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντιοξειδωτική ικανότητα σε σχέση με την α-τοκοφερόλη όταν εξετάζονται *in vitro*. Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι η χορήγηση χυμού σταφυλιών Concord σε υγιείς ενήλικες αύξησε την αντιοξειδωτική ικανότητα του ορού αίματος και προστάτευσε τις LDL από την οξείδωση σε βαθμό παρόμοιο με αυτόν που επετεύχθη με χορήγηση α-τοκοφερόλης, αλλά οδήγησε σε σημαντικότερη μείωση της οξείδωσης των πρωτεϊνών πλάσματος συγκριτικά με αυτή (O' Byrne DJ et al., 2002).

Η αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου κατά τη διάρκεια τραυματισμών οδηγεί σε κατανάλωση και εξάντληση των ενδογενών χημικών ενώσεων που δρουν ως εκκαθαριστές. Τα φλαβονοειδή μπορούν να έχουν μία πρόσθετη επίδραση στις τελευταίες, παρεμβαίνοντας σε τρία ή και περισσότερα διαφορετικά συστήματα παραγωγής ελευθέρων ριζών, τα οποία περιγράφονται στη

συνέχεια, αλλά μπορούν, επίσης, να ενισχύουν τη λειτουργία των ενδογενών αντιοξειδωτικών (Nijveldt RJ et al., 2001).

Η σοκολάτα είναι ένα τρόφιμο πλούσιο στα φλαβονοειδή επικατεχίνη και προκυανιδίνη. Ωστόσο, η βιοδιαθεσιμότητα και οι βιολογικές επιδράσεις των φλαβονοειδών της σοκολάτας δεν είναι πλήρως κατανοητές. Η διερεύνηση των θεμάτων αυτών ήταν ο στόχος της μελέτης, από τα αποτελέσματα της οποίας προέκυψε ότι είναι δυνατός ο καθορισμός βασικών επιπέδων επικατεχίνης στο πλάσμα. Τα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι η κατανάλωση σοκολάτας μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αυξήσεις στις συγκεντρώσεις επικατεχίνης στο πλάσμα και, ταυτόχρονα, σε μειώσεις των προϊόντων οξείδωσης του πλάσματος. Σημειώνεται, ιδιαιτέρως, ότι σχετικά με την αύξηση της επικατεχίνης στο πλάσμα παρουσιάζεται αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος και, αντίστοιχα, μείωση της συγκέντρωσης των προϊόντων οξείδωσης στο πλάσμα. Οι σχετικές με την προκυανιδίνη μεταβολές στο αμυντικό σύστημα οξείδωσης μπορεί να συνεισφέρουν στα οφέλη υγείας που σχετίζονται με την κατανάλωση αυτών των πλούσιων σε προκυανιδίνη τροφίμων (Rein D et al., 2000²). Περιληπτικά, σημειώνεται ότι τα μέχρι τώρα δεδομένα υποδεικνύουν μία *in vivo* φυσιολογική επίδραση της κατανάλωσης σοκολάτας σε πολυάριθμες βιολογικές μεταβλητές που σχετίζονται με την παθολογία των αγγείων, επιδρώντας, έτσι, και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Wang JF et al., 2000).

Συμπληρωματικά στα στοιχεία αυτά παρατίθεται μελέτη, επιδίωξη της οποίας ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της πρόσληψης μαύρης σταφίδας και χυμού μήλου σε δείκτες της οξειδωτικής κατάστασης. Σημειώνεται ότι η μαύρη σταφίδα και ο χυμός μήλου αποτέλεσαν αντικείμενο της παρούσας μελέτης, λόγω της υψηλής τους περιεκτικότητας σε φλαβονοειδή. Αυτό το οποίο προέκυψε ήταν ότι η βραχυπρόθεσμη, υψηλή πρόσληψη μαύρης σταφίδας και χυμού μήλου φάνηκε να έχει μία προοξειδωτική επίδραση στις πρωτεΐνες πλάσματος και να οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της υπεροξειδάσης γλουταθειόνης*, ενώ η οξείδωση των λιπιδίων στο πλάσμα φάνηκε να μειώνεται. Ωστόσο, επισημαίνεται ότι αυτές οι επιδράσεις μπορεί να

σχετίζονται με πολυάριθμα συστατικά του χυμού και δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην περιεχόμενη σε αυτούς κουερκετίνη (Young JF et al., 1999).

Σε άλλη μελέτη διερευνήθηκαν οι αποκρίσεις της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του ορού αίματος σε οκτώ ηλικιωμένες γυναίκες, αφού αυτές κατανάλωσαν φράουλες, σπανάκι, κόκκινο κρασί ή βιταμίνη C. Αυτό το οποίο προέκυψε ήταν ότι η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα στον ορό αίματος των οκτώ ηλικιωμένων γυναικών ήταν σημαντικά αυξημένη μετά την κατανάλωση των τροφίμων που περιγράφηκαν και της βιταμίνης C. Αυτό το εύρημα είναι πιθανό να οφείλεται στην απορρόφηση των περιεχομένων στα τρόφιμα αυτά φλαβονοειδών (Cao G et al., 1998).

Τέλος, παρατίθεται μελέτη στην οποία διερευνήθηκε η υπόθεση ότι η πρόσληψη μη αλκοολούχου κόκκινου κρασιού αυξάνει την αντιοξειδωτική ικανότητα των ανθρώπων και ότι αυτή η επίδραση οφείλεται στη γρήγορη απορρόφηση των φλαβονοειδών του κρασιού. Η γρήγορη αύξηση που παρατηρήθηκε τόσο στην αντιοξειδωτική κατάσταση όσο και στα επίπεδα των κυκλοφορούντων φλαβονοειδών σε εθελοντές σε νηστεία μετά την πρόσληψη μέτριας ποσότητας μη αλκοολούχου κόκκινου κρασιού, προτείνει ότι τα φλαβονοειδή απορροφώνται στο ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα και μπορεί άμεσα να σχετίζονται με τους *in vivo* αμυντικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς (Serafini M et al., 1998).

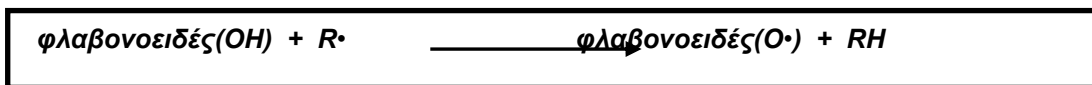
* Υπεροξειδάση γλουταθειόνης: δείκτης της αντιοξειδωτικής άμυνας (Young JF et al., 1999).

Στη συνέχεια, περιγράφονται τα κυριότερα συστήματα παραγωγής ελευθέρων ριζών στα οποία παρεμβαίνουν τα φλαβονοειδή.

A) Άμεση εκκαθάριση ριζών

Τα φλαβονοειδή μπορούν να παρεμποδίζουν τον προκαλούμενο από ελεύθερες ρίζες τραυματισμό με διάφορους τρόπους. Ένας από αυτούς είναι η άμεση εκκαθάριση των ελευθέρων ριζών. Τα φλαβονοειδή οξειδώνονται από τις ρίζες, με αποτέλεσμα την παραγωγή περισσότερο σταθερών και λιγότερο δραστικών μορφών. Διατυπωμένο διαφορετικά, αυτό

σημαίνει ότι τα φλαβονοειδή σταθεροποιούν τις δραστικές μορφές οξυγόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, οι ρίζες να καθίστανται αδρανείς. Η διαδικασία αυτή περιγράφεται, συνοπτικά, από την ακόλουθη αντίδραση:



όπου $\text{R}\bullet$ είναι μία ελεύθερη ρίζα και $\text{O}\bullet$ είναι μία ελεύθερη ρίζα οξυγόνου. Συγκεκριμένα φλαβονοειδή μπορούν να δρουν άμεσα ως εκκαθαριστές υπεροξειδίων, ενώ άλλα μπορούν να δρουν ως εκκαθαριστές άλλων, προερχομένων από το οξυγόνο, ιδιαίτερα δραστικών ουσιών. Η επικατεχίνη και η ρουτίνη είναι ισχυροί εκκαθαριστές ριζών. Η ικανότητα εκκαθάρισης της ρουτίνης μπορεί να οφείλεται στην ανασταλτική της επίδραση στο ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης*. Δρώντας ως εκκαθαριστές ριζών, τα φλαβονοειδή μπορούν να αναστείλουν την οξείδωση των LDL in vitro. Αυτή η δράση προστατεύει τα σωματίδια των LDL και, με τον τρόπο αυτό, τα φλαβονοειδή μπορεί θεωρητικά να παρουσιάζουν προστατευτική δράση όσον αφορά στην αθηροσκλήρυνση (Nijveldt RJ et al., 2001).

***Οξειδάση της ξανθίνης:** η μεταβολική της πορεία φαίνεται να παρεμβαίνει σε κάποιο σημείο της πορείας της οξειδωτικής καταστροφής των ιστών. Σχετίζεται με το μεταβολισμό της ξανθίνης σε ουρικό οξύ. Αποτελεί, δε, πηγή οξυγόνου των ελευθέρων ριζών (Nijveldt RJ et al., 2001).

Σε μελέτες έχουν εξεταστεί οι επιδράσεις μίας δίαιτας πλούσιας σε προϊόντα στην επιδεκτικότητα των LDL στην οξείδωση. Περιληπτικά, οι μελέτες αυτές κατέδειξαν τα θετικά αποτελέσματα της σκόνης κακάο και της μαύρης σοκολάτας στην επιδεκτικότητα των LDL στην οξείδωση (Wan Y et al., 2001), (Mathur S et al., 2002). Έτσι, αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να υποδεικνύει μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσήματων όταν οι αλλαγές στην επιδεκτικότητα και το βαθμό οξείδωσης των LDL

θεωρούνται σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες αυτών (Mathur S et al., 2002).

Σημειώνεται, σχετικά με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, ότι η αύξηση της πρόσληψης προϊόντων κακάο μπορεί να συνεισφέρει στη συνολική αύξηση της πρόσληψης αντιοξειδωτικών ουσιών. Έτσι, η ένταξη αυτών των προϊόντων σε μία δίαιτα πλούσια και σε άλλες πηγές αντιοξειδωτικών όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, το τσάι και το κρασί συνεισφέρει στην αύξηση της πρόσληψης αντιοξειδωτικών και, κατά συνέπεια, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πρέπει όμως να ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν ότι η ένταξη αυτών των προϊόντων θα πρέπει να γίνεται περιορισμένα και με σύνεση σε μία υγιεινή δίαιτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, ψάρια, πουλερικά και άπαχο κρέας. Σε καμία, πάντως, περίπτωση δεν θα ήταν συνετό να υποστηριχθεί η πρόσληψη απεριόριστων ποσοτήτων προϊόντων κακάο (Wan Y et al., 2001).

Σε άλλη μελέτη εκτιμήθηκαν οι επιδράσεις της πρόσληψης χυμού κόκκινων σταφυλιών στην επιδεκτικότητα των LDL στην οξείδωση, σε ασθενείς με πάθηση των στεφανιαίων αρτηριών. Αυτό το οποίο προέκυψε ήταν ότι η βραχυπρόσθεσμη πρόσληψη χυμού κόκκινων σταφυλιών από ασθενείς με διαγνωσμένη πάθηση των στεφανιαίων αρτηριών μείωσε την επιδεκτικότητα των LDL στην οξείδωση. Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα περιεχόμενα στα προϊόντα κόκκινων σταφυλιών φλαβονοειδή μπορούν, μέσω της επίδρασής τους στην επιδεκτικότητα των LDL στην οξείδωση, να αποτρέψουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια, ανεξάρτητα από το περιεχόμενό τους σε αλκοόλ (Stein JH et al., 1999).

B) Νιτρικό οξείδιο

Πολλά φλαβονοειδή, μεταξύ των οποίων και η κουερκετίνη, παρεμβαίνουν στη δραστηριότητα που προκαλείται από τη συνθάση του νιτρικού οξειδίου. Το νιτρικό οξείδιο παράγεται από πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μακροφάγων. Αν και η αποδέσμευση νιτρικού οξειδίου μέσω της δραστηριότητας της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου είναι σημαντική στη διατήρηση της διαστολής των αγγείων του αίματος, οι πολύ υψηλότερες συγκεντρώσεις νιτρικού οξειδίου που παράγονται από την συνθάση του νιτρικού οξειδίου στα μακροφάγα, μπορούν να οδηγήσουν σε οξειδωτική καταστροφή. Σε αυτές τις συνθήκες, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα αυξάνουν σε μεγάλο βαθμό την ταυτόχρονη παραγωγή τους σε νιτρικό οξείδιο και ανιόντα υπεροξειδίων. Το νιτρικό οξείδιο αντιδρά με τις ελεύθερες ρίζες, παράγοντας, με τον τρόπο αυτό, μία ιδιαίτερως καταστροφική ένωση, η οποία μπορεί αμέσως να οξειδώσει τις LDL,

οδηγώντας σε μη αναστρέψιμη καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών. Όταν τα φλαβονοειδή χρησιμοποιούνται ως αντιοξειδωτικά, οι ελεύθερες ρίζες εκκαθαρίζονται και, επομένως, δεν μπορούν πλέον να αντιδράσουν με το νιτρικό οξύ, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η προκαλούμενη από τη διαδικασία αυτή καταστροφή. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι το νιτρικό οξύ μπορεί να θεωρηθεί ρίζα και έχει αναφερθεί ότι τα μόρια του νιτρικού οξέος εκκαθαρίζονται αμέσως από τα φλαβονοειδή. Συνεπώς, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η εκκαθάριση του νιτρικού οξέος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις θεραπευτικές επιδράσεις των φλαβονοειδών. Η σιλιβίνη είναι ένα φλαβονοειδές για το οποίο έχει αναφερθεί ότι αναστέλλει το νιτρικό οξύ με τρόπο δόσο-εξαρτώμενο (Nijveldt RJ et al., 2001).

Συμπληρωματικά στα στοιχεία αυτά αναφέρεται ότι έχει αποδειχθεί πως τα οξέα καρδιακά περιστατικά σχετίζονται και με τη μειωμένη απελευθέρωση νιτρικού οξέος προερχομένου από τα αιμοπετάλια. Σημειώνεται, δε, ότι η απελευθέρωση νιτρικού οξέος από τα αιμοπετάλια έχει βρεθεί να έχει μέτριες επιδράσεις στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στον αναπτυσσόμενο θρόμβο. Στην παρούσα μελέτη, καθορίστηκαν οι επιδράσεις του χυμού κόκκινων σταφυλιών στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και την παραγωγή νιτρικού οξέος από αυτά. Τόσο η *in vitro* επώαση όσο και η από του στόματος συμπληρωματική χορήγηση χυμού κόκκινων σταφυλιών μείωσε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, αύξησε την απελευθέρωση νιτρικού οξέος προερχομένου από τα αιμοπετάλια και μείωσε την παραγωγή υπεροξειδίων. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα των σχετικών με τις αντιοξειδωτικές επιδράσεις επιλεγμένων φλαβονοειδών που βρίσκονται στο χυμό κόκκινων σταφυλιών (Freedman JE et al., 2001).

Γ) Οξειδάση της ξανθίνης

Η μεταβολική πορεία της οξειδάσης της ξανθίνης φαίνεται να παρεμβαίνει σε κάποιο σημείο της πορείας της οξειδωτικής καταστροφής των ιστών. Τόσο η αφυδρογονάση της ξανθίνης όσο και η οξειδάση της ξανθίνης σχετίζονται με το μεταβολισμό της ξανθίνης σε ουρικό οξύ. Η αφυδρογονάση της ξανθίνης είναι η μορφή με την οποία το ένζυμο παρουσιάζεται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, αλλά η διαμόρφωσή του αλλάζει σε οξειδάση της ξανθίνης κατά τη διάρκεια ισχαιμικών καταστάσεων. Η οξειδάση της ξανθίνης είναι μία πηγή οξυγόνου των ελευθέρων ριζών. Τουλάχιστον δύο φλαβονοειδή, η κουερκετίνη και η σιλιβίνη, αναστέλλουν τη δραστηριότητα της οξειδάσης της ξανθίνης, οδηγώντας, με τον τρόπο αυτό, σε περιορισμό του οξειδωτικού τραυματισμού, ενώ παρόμοια δράση έχει περιγραφεί και για τη ρουτίνη (Nijveldt RJ et al., 2001).

Αντιθρομβωτικές επιδράσεις των φλαβονοειδών

Τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών υποδεικνύουν ότι τα φλαβονοειδή αλληλεπιδρούν με το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος, αναστέλλοντας με τον τρόπο αυτό την παραγωγή θρομβοξάνης

A₂ από τα αιμοπετάλια. Ωστόσο, ο υποκείμενος μηχανισμός δεν έχει διερευνηθεί (Nijveldt RJ et al., 2001). Διευκρινίζεται, στο σημείο αυτό, ότι η θρομβοξάνη A₂ συντίθεται από το αραχιδονικό οξύ και απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια. Στη συνέχεια, προσδενόμενη σε υποδοχείς άλλων αιμοπεταλίων προκαλεί την απελευθέρωση και άλλων ουσιών που προκαλούν ενεργοποίηση και συσώρευση των αιμοπεταλίων. Έχει ήδη αναφερθεί ότι τόσο η ενεργοποίηση όσο και η συσώρευση των αιμοπεταλίων αποτελούν βασική προϋπόθεση για το σχηματισμό θρόμβου (Mycek MJ et al., 1997). Μία υπόθεση που έχει γίνει είναι ότι η αναστολή τόσο της λειτουργίας των αιμοπεταλίων όσο και του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος εξαρτώνται από τη δραστηριότητα των φλαβονοειδών, αλλά καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει εάν τα φλαβονοειδή αλληλεπιδρούν με οξειδωτικές μορφές που σχηματίζονται από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Διεξήχθη μελέτη, σκοπός οποίας ήταν να διερευνηθεί εάν τα φλαβονοειδή παρεμβαίνουν στην αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Από αυτή προκύπτει, για πρώτη φορά, ότι φλαβονοειδή όπως η κουερκετίνη και η κατεχίνη παρεμβαίνουν στην αναστολή της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο και στην προκαλούμενη από το κολλαγόνο συσώρευση των αιμοπεταλίων (Pignatelli P et al., 2000).

Σε άλλη μελέτη εξετάστηκαν οι επιδράσεις των προκυανιδινών ενός ροφήματος κακάο και μη αλκοολούχου κόκκινου κρασιού στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στον άνθρωπο. Αυτό το οποίο προέκυψε από τη μελέτη αυτή είναι ότι η κατανάλωση ενός ροφήματος κακάο έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της ενεργοποίησης αιμοπεταλίων. Ωστόσο, η κατανάλωση μη αλκοολούχου κόκκινου κρασιού δεν ανέστειλλε την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. In vitro δοκιμές έχουν δείξει ότι τα περιεχόμενα στα τρόφιμα αυτά φλαβονοειδή, επηρεάζουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Συμπληρωματική έρευνα είναι αναγκαία, προκειμένου να καθορισθούν τα συστατικά εκείνα που είναι υπεύθυνα για τις αντιθρομβωτικές επιδράσεις που έχουν καταγραφεί, οι ποσότητες των ουσιών αυτών που πρέπει να καταναλωθούν προκειμένου να εξασφαλιστούν ικανοποιητικά επίπεδα πλάσματος και η κλινική σημασία αυτών των

ευρημάτων μέσα στα πλαίσια των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θρόμβωσης (Rein D et al., 2000¹).

Είναι προφανές ότι η κατανάλωση μόνο κόκκινου κρασιού δεν αποτρέπει την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων και η ενθάρρυνση προς αυτή την κατεύθυνση θα πρέπει να εξετάζεται σε ατομική βάση. Επί του παρόντος, δεν προκύπτουν επαρκή στοιχεία για την προώθηση στο γενικό πληθυσμό των θετικών αποτελεσμάτων από την κατανάλωση κόκκινου κρασιού στο μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, διότι οι μηχανισμοί δράσης και όλες οι πιθανές περενέργειες δεν είναι θέματα γενικώς αποδεκτά από την επιστημονική κοινότητα. Εγείρεται, επίσης, το θέμα της υιοθέτησης από τον πληθυσμό της φιλοσοφίας «αφού λίγο αλκοόλ είναι ωφέλιμο, περισσότερο θα είναι ωφελιμότερο». Είναι σημαντικό να μην παραβλεφθούν οι επιπλοκές στην υγεία από τέτοιου είδους τάσεις (Wollin SD και Jones PJH, 2001).

Από επιδημιολογικές μελέτες προκύπτει ότι η κατανάλωση τσαγιού σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών περιστατικών, αλλά οι μηχανισμοί με τους οποίους ασκούνται οι ευεργετικές επιδράσεις δεν έχουν καθοριστεί. Σημειώνεται ότι το τσάι περιέχει φλαβονοειδή, τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων *in vitro*. Σχεδιάστηκε μελέτη, στόχος της οποίας ήταν να ελεγχθεί η επίδραση της κατανάλωσης τσαγιού στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και η σπουδαιότητα της επίδρασης αυτής στη διαμόρφωση του κινδύνου καρδιαγγειακού νοσήματος σε ασθενείς με διαγνωσμένη πάθηση των στεφανιαίων αρτηριών. Από τα ευρήματά της προέκυψε ότι η επίδραση των περιεχομένων στο τσάι φλαβονοειδών στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων δεν είναι πιθανό να αποτελεί την εξήγηση για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων που έχει παρατηρηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες. Συνεπώς, η ευεργετική επίδραση του τσαγιού και άλλων τροφίμων ή ροφημάτων που περιέχουν φλαβονοειδή στον κίνδυνο καρδιαγγειακού νοσήματος δεν μπορεί να εξηγηθεί με αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με διαγνωσμένη πάθηση των στεφανιαίων

αρτηριών. Οι μηχανισμοί δράσης οι σχετικοί με τις παρατηρούμενες ωφέλειες χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης (Duffy SJ et al., 2001¹).

Είναι γνωστό ότι ο σπόρος και η φλούδα των σταφυλιών αποτελούν τις βασικές πηγές των περιεχομένων στο σταφύλι φλαβονοειδών. Έχει αποδειχθεί τόσο για το σπόρο όσο και για τη φλούδα των σταφυλιών ότι αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Στη μελέτη που παρατίθεται εξετάστηκε η υπόθεση εάν ο συνδυασμός παραγώγων σπόρων και φλούδας σταφυλιού, μπορεί να αυξήσει τις ξεχωριστές αντιθρομβωτικές τους επιδράσεις. Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προέκυψε ότι τα συστατικά των σπόρων και της φλούδας σταφυλιού όταν παρουσιάζονται ταυτόχρονα, όπως στο κόκκινο κρασί, το χυμό σταφυλιού ή εμπορικά παρασκευάσματα που περιέχουν και τα δύο παράγωγα, καταδεικνύουν μεγαλύτερη αντιθρομβωτική επίδραση σε σχέση με αυτή που καταδεικνύουν όταν παρουσιάζονται μεμονωμένα (Shanmuganayagam D et al., 2002).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ

Στη συνέχεια αναφέρονται οι κυριότερες κλινικές επιδράσεις των φλαβονοειδών στον άνθρωπο, οι σχετικές με την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παρατίθενται, εισαγωγικά, τα ευρήματα μελέτης που διεξήχθη με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης φλαβονοειδών και του κινδύνου διαφορετικών χρόνιων νοσημάτων, μαζί με κάποιες παρατηρήσεις.

Περίληπτικά, από τη μελέτη αυτή προέκυψε αντίστροφη σχέση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης κάποιων φλαβονοειδών και της συχνότητας εμφάνισης συγκεκριμένων χρόνιων νοσημάτων. Αυτή η σχέση αποδόθηκε, κατά το μεγαλύτερο μέρος της, στην κατανάλωση μήλων, τα οποία αποτελούσαν και την κύρια πηγή κουερκετίνης στον εξεταζόμενο πληθυσμό. Αν και τα ευρήματα ήταν ανεξάρτητα της πρόσληψης αντιοξειδωτικών βιταμινών, δεν μπορεί να αποκλεισθεί πιθανή επίδραση άλλων βιολογικά ενεργών χημικών ενώσεων που εντοπίζονται στα φρούτα και τα λαχανικά. Περαιτέρω μελέτες σε πληθυσμούς με διαφορετική πρόσληψη φλαβονοειδών, οι οποίες θα

εστιάζουν σε άλλους παράγοντες που μπορούν να τροποποιούν τα αποτελέσματα, όπως ο τρόπος διατροφής και οι συνθήκες ζωής του εξεταζόμενου πληθυσμού, είναι απαραίτητο να διεξαχθούν πριν καταλήξει, κανείς, σε οριστικά συμπεράσματα σχετικά με το ρόλο των φλαβονοειδών στην αιτιολογία των χρονίων νοσημάτων (Knekt P et al., 2002).

Αντιαθηροσκληρυντικές επιδράσεις των φλαβονοειδών

Λόγω των αντιοξειδωτικών τους ιδιοτήτων, τα φλαβονοειδή είναι πιθανό να έχουν σημαντική επίδραση στο αγγειακό σύστημα. Οι ρίζες οξυγόνου μπορούν να οξειδώνουν τις LDL, οι οποίες τραυματίζουν τα ενδοθηλιακά τοιχώματα και να προάγουν, με τον τρόπο αυτό, αθηροσκληρυντικές μεταβολές. Από κλινικές μελέτες προκύπτει ότι οι προσλήψεις φλαβονοειδών προστατεύουν από τη στεφανιαία πάθηση της καρδιάς. Οι Hertog et al. δήλωσαν ότι τα φλαβονοειδή τροφίμων που καταναλώνονται τακτικά θα μπορούσαν να μειώνουν τον κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία πάθηση της καρδιάς σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας. Επιπλέον, μία ιαπωνική μελέτη ανέφερε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φλαβονοειδών και των συγκεντρώσεων ολικής χοληστερόλης πλάσματος (Nijveldt RJ et al., 2001).

Αντιθρομβωτικές επιδράσεις των φλαβονοειδών

Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων φαίνεται να συνεισφέρει τόσο στην ανάπτυξη αθηροσκληρώσεως όσο και στον οξύ σχηματισμό αιμοπεταλιακών θρόμβων, τον ακολουθούμενο από εμβολή των στενωμένων αρτηριών. Έχει αποδειχθεί από τη δεκαετία του 1960 ότι η περιεχόμενη στο τσάι χρωστική μπορεί να μειώσει την πηκτικότητα του αίματος, και να αποτρέψει την προσκόλληση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επιλεγμένα φλαβονοειδή, όπως η κουερκετίνη, η καμπφερόλη και η μυρικετίνη, έχουν φανεί να είναι αποτελεσματικοί αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε σκύλους και πιθήκους. Είναι, επίσης, γνωστό ότι το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται από τα αιμοπετάλια σε ενώσεις που οδηγούν, τελικά, στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των τελευταίων. Τα φλαβονοειδή παρεμβαίνουν με διάφορους τρόπους στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος, αποτρέποντας την κατάληξη αυτή. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι τα φλαβονοειδή προσδένονται στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων και μπορεί με τον τρόπο αυτό να έχουν συσσωρευτική επίδραση με την πάροδο του χρόνου (Nijveldt RJ et al., 2001).

Συμπληρωματικά στα στοιχεία αυτά παρατίθενται, περιληπτικά, κάποια ευρήματα από πρόσφατες μελέτες που διεξήχθησαν με σκοπό τη διερεύνηση των καρδιοπροστατευτικών επιδράσεων των φλαβονοειδών.

Παρατίθεται μελέτη στην οποία εξετάστηκε η σχέση μεταξύ της πρόσληψης φλαβονοειδών προερχομένων από το τσάι και εμφράγματος του μυοκαρδίου στο γενικό

ολλανδικό πληθυσμό. Χρησιμοποιήθηκαν, για το σκοπό αυτό, τα δεδομένα της μελέτης Rotterdam, μιας βασισμένης στον πληθυσμό μελέτης κατά την οποία εξετάστηκαν άνδρες και γυναίκες, οι οποίοι δεν είχαν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Από τα ευρήματα της μελέτης προκύπτει σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης φλαβονοειδών που περιέχονται στο τσάι και της πιθανότητας εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου στο γενικό ολλανδικό πληθυσμό. Σημειώνεται ότι οι παρατηρούμενες μειώσεις στον κίνδυνο ήταν ισχυρότερες για τα μοιραία περιστατικά, καθώς και ότι οι υποκείμενοι βιολογικοί μηχανισμοί και ο ενδεχόμενος ρόλος των περιεχομένων στο τσάι φλαβονοειδών στις καρδιαγγειακές παθήσεις χρειάζονται περαιτέρω διερεύνηση (Geleijnse JM et al., 2002).

Από πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχει προκύψει ότι το τσάι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού νοσήματος, αλλά τα αποτελέσματα είναι ασυνεπή. Οι κατεχίνες είναι τα κύρια συστατικά του ροφήματος και μπορεί να ευθύνονται για τις υποτιθέμενες προστατευτικές επιδράσεις. Η εξέταση πηγών διαφορετικών από το τσάι μπορεί να βοηθήσει στη διευκρίνιση των αναφερόμενων συσχετίσεων. Σχεδιάστηκε μελέτη, επιδίωξη της οποίας ήταν να εκτιμηθεί η συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κατεχίνης και της συχνότητας εμφάνισης και της θνητότητας από ισχαιμική πάθηση της καρδιάς. Από τα ευρήματά προέκυψε ότι οι κατεχίνες, είτε προέρχονται από το τσάι είτε από άλλες πηγές, μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο θνησιμότητας ισχαιμικής πάθησης της καρδιάς (Arts ICW et al., 2001).

Συμπληρωματικά στα στοιχεία που αναφέρονται για το τσάι, αναφέρεται ότι η βραχυπρόσθεσμη και μακροπρόθεσμη κατανάλωση αυτού του ροφήματος αναστρέφει την αγγειοκινητική δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με πάθηση των στεφανιαίων αρτηριών. Σημειώνεται ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου έχει συσχετισθεί με πάθηση των στεφανιαίων αρτηριών και αυξημένο οξειδωτικό στρες. Αυτό το εύρημα μπορεί, μερικώς, να εξηγεί τη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης του ροφήματος και της μείωσης που έχει παρατηρηθεί στη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνάδουν με την εκτίμηση ότι οι τροποποιήσεις στον τρόπο διατροφής και ζωής είναι σημαντικοί παράγοντες στην πρόληψη και θεραπεία των αθηροσκληρυντικής αιτιολογίας καρδιαγγειακών παθήσεων (Duffy SJ et al., 2001²).

Σε άλλη μελέτη καθορίσθηκαν οι επιδράσεις της ταξιφολίνης στην ηπατική σύνθεση λιπιδίων. Επειδή οι απολιποπρωτεΐνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταφορά της χοληστερόλης, διερευνήθηκαν και οι επιδράσεις της εξεταζόμενης ουσίας στη σύνθεση και έκκριση των απολιποπρωτεϊνών apoA-I και ApoB. Αν και οι apoA-I σχετίζονται κυρίως με τις HDL, οι apoB σχετίζονται με τις LDL και θεωρούνται αθηρογόνες, επειδή παραδίδουν τη χοληστερόλη στα κύτταρα. Περιληπτικά, από τα δεδομένα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι η ταξιφολίνη, επιπρόσθετα στη μείωση που προκαλεί στην έκκριση των apoB και την αύξηση που προκαλεί στην έκκριση των ApoA-I, αναστέλλει τη σύνθεση και την έκκριση ενός αριθμού λιπιδίων. Συνεπώς, μπορεί να αντιπροσωπεύει μία ενδεχομένως σημαντική μέθοδο στον έλεγχο της αθηρογένεσης. Σημειώνεται, τέλος, ότι η παρόμοια δραστηριότητα που παρατηρήθηκε μεταξύ των στατινών και της ταξιφολίνης, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση εναλλακτικών παραγόντων, που παρουσιάζουν συνδυασμένες υποχοληστερολαιμικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Theriault A et al., 2000).

Τέλος, αναφέρεται ότι από μελέτη που διεξήχθη προκειμένου να διαπιστωθεί εάν η πρόσληψη φλαβονοειδών σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας πάθησης της καρδιάς, προέκυψε ότι η τυπική πρόσληψη φλαβονοειδών στις ΗΠΑ δεν μπορεί να θεωρηθεί ικανή να προστατεύσει το γενικό πληθυσμό από στεφανιαία πάθηση της καρδιάς (Rimm EB et al., 1996).

Οι κύριες κλινικές επιδράσεις των φλαβονοειδών, οι σχετικές με την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης τους παρατίθενται, συνοπτικά, στον Πίνακα 4.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ	
Κλινική επίδραση	Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης
Αντιοξειδωτικές επιδράσεις	Άμεση εκκαθάριση ριζών.
	Επίδραση στη συνθάση του νιτρικού οξειδίου.

	Αναστολή της δραστηριότητας της οξειδάσης της ξανθίνης.
Αντιθρομβωτικές επιδράσεις	Αναστολή παραγωγής θρομβοξάνης A₂ από τα αιμοπετάλια, με τελικό αποτέλεσμα αναστολή της ενεργοποίησης και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Πίνακας 4

Κλινικές επιδράσεις των φλαβονοειδών, σχετικές με την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης.

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΩΝ

Υπάρχει πολλή αμφισβήτηση σχετικά με τις διαδιδόμενες τοξικές ή ακόμη και μεταλλαξιογόνες ιδιότητες της κουερκετίνης. Οι Formica και Regelson παρέθεσαν μία ενδιαφέρουσα ανασκόπηση των in vitro και in vivo μελετών της κουερκετίνης. Σε ένα Συνέδριο της Federation of American Societies for Experimental Biology το 1984 στα μεταλλαξιγόνα φλαβονοειδή των τροφίμων, καρκινογένεση αναφέρθηκε σε μόνο μία από τις 17 μελέτες σίτισης που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα. Οι Dunnick και Hailey ανέφεραν ότι υψηλές δόσεις κουερκετίνης για πολλά χρόνια μπορεί να οδηγήσουν σε σχηματισμό όγκων σε ποντίκια. Ωστόσο, σε άλλες μακροπρόθεσμες μελέτες δεν σημειώθηκε καρκινογένεση. Σε αντίθεση με τις ενδεχόμενες μεταλλαξιογόνες επιδράσεις των φλαβονοειδών σε προγενέστερες μελέτες, πολυάριθμες περισσότερες πρόσφατες αναφορές, υποδεικνύουν ότι τα φλαβονοειδή, συμπεριλαμβανομένης και της κουερκετίνης, φαίνονται να είναι αντιμεταλλαξιγόνα in vivo. Μία μεγάλη κλινική μελέτη από τους Knekt et al, στην οποία 9.959 άνδρες και γυναίκες παρακολουθήθηκαν για 24 χρόνια, έδειξε αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης φλαβονοειδών κουερκετίνης και καρκίνου του πνεύμονα. Μία πιθανή εξήγηση για αυτά τα αντιφατικά δεδομένα είναι ότι τα φλαβονοειδή μπορεί να είναι τοξικά για τα καρκινικά κύτταρα, αλλά να μην είναι τοξικά ή να είναι λιγότερο τοξικά για τα φυσιολογικά κύτταρα. Εάν αυτό είναι αλήθεια, τα φλαβονοειδή μπορεί να διαδραματίζουν τέτοιο ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου, ο οποίος να αξίζει περαιτέρω διερεύνηση (Nijveldt RJ et al., 2001).

Από πολυάριθμες μελέτες έχει προκύψει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης φλαβονοειδών και της θνησιμότητας από στεφανιαία πάθηση της καρδιάς. Έτσι διατυπώνεται η υπόθεση ότι τα φλαβονοειδή μπορεί να είναι χρήσιμες χημικές ενώσεις των τροφίμων. Στη βιβλιογραφία των δέκα τελευταίων χρόνων δόθηκε ιδιαίτερη βαρύτητα στα φλαβονοειδή, με αποτέλεσμα ένα σύνολο διαφορετικών ενδεχόμενων ευεργετικών επιδράσεων αυτών να έχουν μελετηθεί επαρκώς. Ωστόσο, στο μεγαλύτερο μέρος της έρευνας περιλαμβάνονται *in vitro* μελέτες, συνεπώς είναι δύσκολο να διατυπωθούν οριστικά συμπεράσματα για τη χρησιμότητα των περιεχομένων στα τρόφιμα φλαβονοειδών.

Η μελέτη των φλαβονοειδών είναι σύνθετη, λόγω της ετερογένειας, των διαφορετικών μοριακών δομών και των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Επιπλέον, οι διαθέσιμες μέθοδοι για τον προσδιορισμό της οξειδωτικής καταστροφής *in vivo* είναι ανεπαρκείς. Είναι απαραίτητη η βελτίωση των τεχνικών ανάλυσης, προκειμένου να επιτραπεί η συλλογή περισσότερων δεδομένων σχετικά με την απορρόφηση και την απέκκριση των ουσιών αυτών. Επίσης, τα δεδομένα σχετικά με τις συνέπειες της χρόνιας πρόσληψης φλαβονοειδών είναι εξαιρετικά σπάνια. Συμπερασματικά, οι *in vivo* μελέτες που έχουν διεξαχθεί πραγματικά δίνουν μία ελπιδοφόρα εικόνα για το μέλλον. Προς το παρόν, συστήνεται η πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και ροφημάτων όπως, για παράδειγμα, το τσάι, καθώς επίσης και μέτριων ποσοτήτων κόκκινου κρασιού, που αποτελούν καλές πηγές φλαβονοειδών. Επισημαίνεται, πάντως, πως ακόμη είναι πολύ νωρίς για να διατυπωθούν συστάσεις σχετικά με την ημερήσια πρόσληψη φλαβονοειδών (Nijveldt RJ et al., 2001).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΦΥΤΙΚΩΝ ΣΤΕΡΟΛΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχει, συχνά, προκύψει σχέση μεταξύ της πρόσληψης λαχανικών και φρούτων και στεφανιαίας πάθησης της καρδιάς, η οποία δεν μπορεί, ολοκληρωτικά, να αποδοθεί στα κύρια μακροθρεπτικά συστατικά ή στις γνωστές βιταμίνες και τα μέταλλα των τροφίμων αυτών. Προτείνεται, έτσι, η άποψη ότι άλλα συστατικά των φυτών μπορεί να είναι σημαντικά στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακού νοσήματος. Αν και η βιβλιογραφία περιέχει μελέτες για πολλά πιθανά φυτικά συστατικά, πολλές από αυτές είναι μικρές ή έχουν ελεγχθεί περιορισμένα. Περαιτέρω, η υπόθεση από μόνη της έχει οδηγήσει σε ισχυρισμούς για «θαυματουργά» συστατικά με υποτιθέμενες καταπραΰντικές επιδράσεις σε καρδιαγγειακές, καθώς επίσης και σε άλλες χρόνιες παθήσεις. Ένα σύνολο αποδεικτικών στοιχείων έχει, ωστόσο, συσσωρευθεί στις περιοχές των διαιτητικών φυτικών στερολών (φυτοστερολών) και των φλαβονοειδών (Howard BV και Kritchevsky D, 1997).

Η επίδραση των διαιτητικών φυτικών στερολών στη μείωση της χοληστερόλης έχει μελετηθεί από τη δεκαετία του 1950 και είναι πολύ γνωστή. Από μελέτες που ακολούθησαν προέκυψε ότι μεγάλες ποσότητες σιτοστερόλης* (≥ 10 g ημερησίως) μείωσαν τα επίπεδα χοληστερόλης ορού αίματος κατά 10-20%. Η υψηλή δοσολογία και η ιδιαίτερη γεύση της σιτοστερόλης περιόρισαν τη χρήση της, ιδιαιτέρως μετά την εμφάνιση των περισσότερο ισχυρών, καλά ανεκτών και με ικανότητες μείωσης των λιπιδίων, αναστολέων της αναγωγής του HMG-CoA.

* Σιτοστερόλη: η περισσότερο προεξέχουσα φυτική στερόλη (Howard BV και Kritchevsky D, 1997), (Jones PJH, 2002).

Οι Grundy και Mok (1976) έδειξαν, αργότερα, ότι 3 g σιτοστερόλης ημερησίως ήταν αρκετά για να μειώσουν τα επίπεδα χοληστερόλης ορού αίματος. Πρότειναν ότι οι φυτικές στερόλες θα μπορούσαν να θεωρηθούν μία μορφή διαιτητικής παρέμβασης και να προτιμηθούν από ένα φάρμακο για τη μείωση της χοληστερόλης, διότι οι πρώτες είναι παρούσες σε φυτικής προέλευσης τρόφιμα στη φύση.

Διαφορές στις επιμέρους φυτικές στερόλες προέκυψαν όταν τα κορεσμένα με υδρογόνωση παράγωγα των φυτικών στερολών, οι φυτικές στανόλες, φάνηκαν να μειώνουν τη χοληστερόλη ορού αίματος σε χαμηλές δόσεις. Νέες τεχνικές επέτρεψαν την ενσωμάτωση των φυτικών στανολών σε διάφορα τρόφιμα, χωρίς να επηρεάζεται η υφή και η γεύση των τελευταίων (Nguyen TT, 1999²).

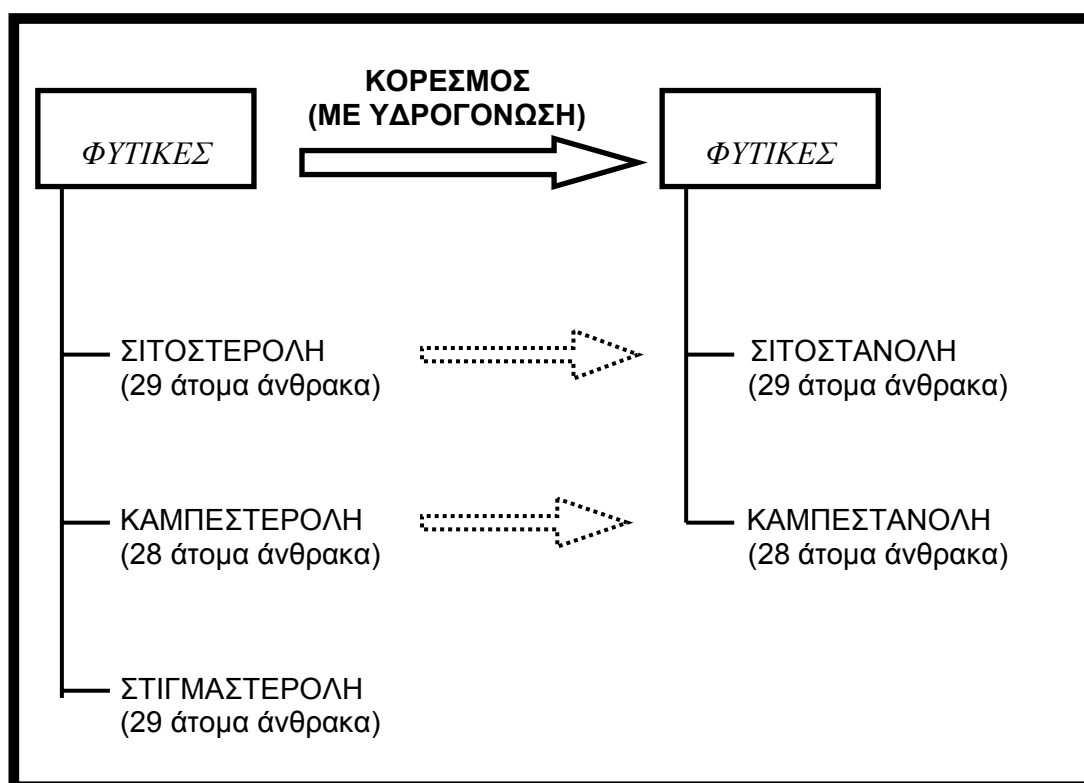
Το σκουαλένιο είναι πρόδρομος των στερολών και επίσης εντοπίζεται σε φυτικά προϊόντα. Αρχικά, είχε προταθεί να έχει επίδραση στη μείωση της χοληστερόλης, αλλά πιο πρόσφατες μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι δεν είχε θετική επίδραση στην αθηροσκλήρυνση (Howard BV και Kritchevsky D, 1997).

Επισημαίνεται, σε κάθε περίπτωση, ότι τα δεδομένα που συσσωρεύθηκαν για τη δράση των φυτικών στερολών, ήταν αυτά που οδήγησαν πολλούς στην αποδοχή, τελικά, της άποψης ότι η ιστορία δίαιτα-καρδιά μπορεί να είναι πολυδιάστατη (Tunstall-Pedoe H, 1998) .

ΓΕΝΙΚΑ

Ποιες είναι και πού απαντώνται οι φυτικές στερόλες και στανόλες

Οι διαιτητικές φυτικές στερόλες είναι στερόλες με 28 ή 29 άτομα άνθρακα. Οι σημαντικότερες διαιτητικές στερόλες είναι η σιτοστερόλη (29 άτομα άνθρακα), η καμπεστερόλη (28 άτομα άνθρακα) και η στιγμαστερόλη (29 άτομα άνθρακα) (Nguyen TT, 1999²). Στη βιομηχανία τροφίμων, τόσο η σιτοστερόλη όσο και η καμπεστερόλη υφίστανται κορεσμό με υδρογόνωση, οπότε προκύπτουν τα αντίστοιχα κορεσμένα παράγωγα αυτών, η σιτοστανόλη (29 άτομα άνθρακα) και η καμπεστανόλη (28 άτομα άνθρακα) (Law MR, 2000), (Lichtenstein AH και Deckelbaum RJ, 2001) (Εικόνα 4).

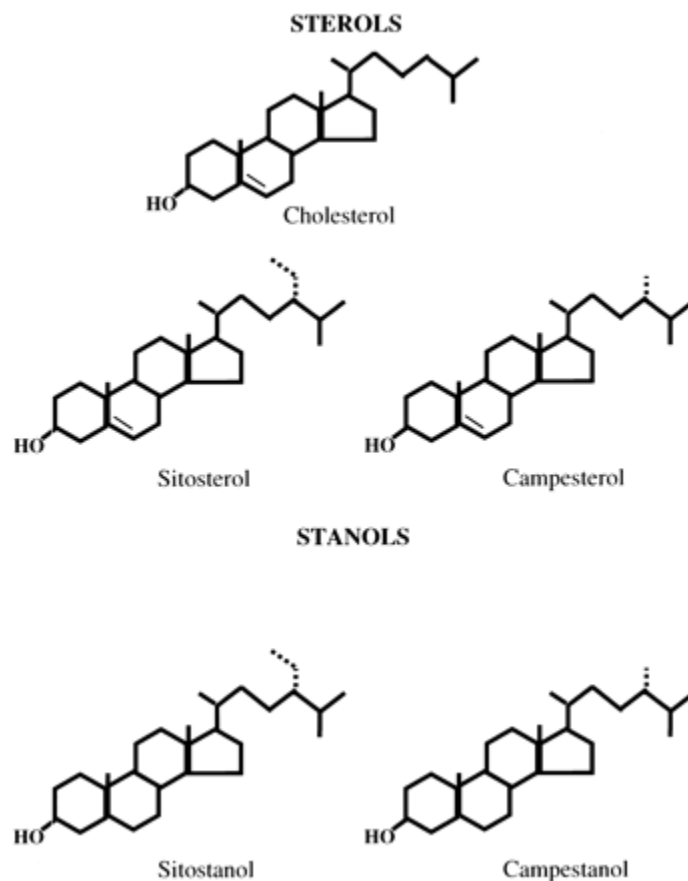


Εικόνα 4

Ταξινόμηση των φυτικών στερολών και στανολών.

Επισημαίνεται ότι οι διαιτητικές φυτικές στερόλες διαφέρουν από τη χοληστερόλη (27 άτομα άνθρακα στο μόριο) στην παρουσία μίας πρόσθετης μεθυλ- ή αιθυλ- ομάδας στην πλευρική αλυσίδα αυτής (Εικόνα 5). Η χοληστερόλη είναι ένα απαραίτητο συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών στα ανώτερα είδη. Οι φυτικές στερόλες έχουν ανάλογο ρόλο στα φυτά (Nguyen

ΤΤ, 1999²). Αν και οι τελευταίες είναι παρόμοιες, δομικά, με τη χοληστερόλη, δεν συντίθενται στο ανθρώπινο σώμα (Lichtenstein AH και Deckelbaum RJ, 2001).



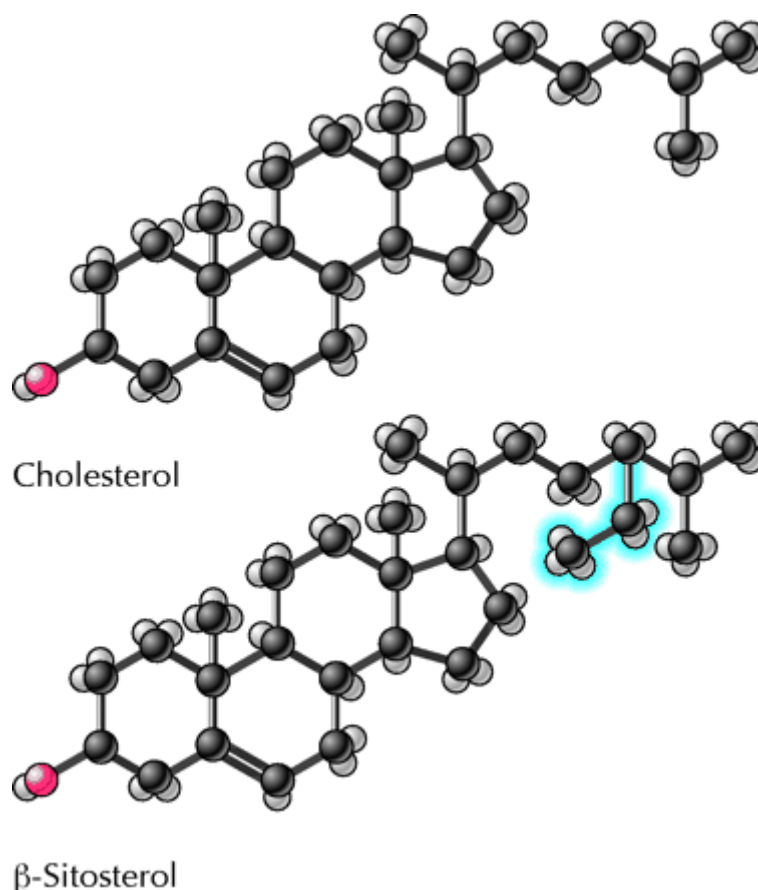
Εικόνα 5

Χημικές δομές στερολών, συμπεριλαμβανομένων της χοληστερόλης και των φυτικών στερολών σιτοστερόλης και καμπεστερόλης, καθώς και των αντιστοίχων στανολών σιτοστανόλης και καμπεστανόλης (Nguyen TT, 1999²).

Οι διαιτητικές φυτικές στερόλες μπορεί να είναι παρούσες στις Δυτικές δίαιτες σε ποσότητες σχεδόν ίσες με τη διαιτητική χοληστερόλη (Howard BV και Kritchevsky D, 1997), (Jones PJH, 2002). Αντίθετα, οι στανόλες στη φύση απαντώνται σπανιότερα συγκριτικά με τις στερόλες (Law MR, 2000). Έτσι, στη Δυτική δίαιτα περιέχονται 100-300 mg φυτικών στερολών και 20-50 mg φυτικών στανολών ημερησίως (Nguyen TT, 1999²). Σημειώνεται τέλος, ότι, σε κάποιες περιπτώσεις, ο όρος στερόλες χρησιμοποιείται ως γενικότερος όρος

για να περιγράψει τόσο τις ακόρεστες στερόλες όσο και τις κορεσμένες στανόλες (Law MR, 2000).

Η περισσότερη προεξέχουσα διαιτητική φυτική στερόλη είναι η β-σιτοστερόλη, η οποία διαφέρει από τη χοληστερόλη στην παρουσία μιας αιθυλ-ομάδας στον 24ο άνθρακα της πλευρικής αλυσίδας (Howard BV και Kritchevsky D, 1997), (Jones PJH, 2002) (Εικόνα 6).



Εικόνα 6

Σύγκριση της χημικής δομής της β-σιτοστερόλης (φυτική στερόλη) με την αντίστοιχη της χοληστερόλης (Jones PJH, 2002).

Στη φύση, οι στανόλες απαντώνται σπανιότερα συγκριτικά με τις στερόλες. Ουσιαστικά, οι φυτικές στανόλες παράγονται με υδρογόνωση των στερολών (Law MR, 2000). Στη Δυτική δίαιτα περιέχονται 100-300 mg φυτικών στερολών και 20-50 mg φυτικών στανολών ημερησίως.

Οι φυτικές στερόλες εντοπίζονται σε εδώδιμα έλαια, σπόρους και ξηρούς καρπούς (Nguyen TT, 1999²), ενώ έχουν προσδιορισθεί και σε διαφορετικά βότανα (Craig WJ, 1999). Η πιο κοινή διαιτητική στανόλη, η σιτοστανόλη, βρίσκεται κύρια στον ξυλοπολτό (Nguyen TT, 1999²).

Ειδικότερα σε ό,τι αφορά στους ξηρούς καρπούς, επισημαίνεται ότι, επειδή έχουν ευνοϊκό προφίλ σε λιπαρά οξέα και θρεπτικά συστατικά, παρατηρείται αυξανόμενο ενδιαφέρον στην εκτίμηση του ρόλου τους σε μία υγιεινή για την καρδιά δίαιτα. Οι ξηροί καρποί παρουσιάζουν χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και υψηλή σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Επιπρόσθετα, ανακλύπτοντα αποδεικτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι στους ξηρούς καρπούς υπάρχουν άλλα βιοδραστικά μόρια με καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις, μεταξύ των οποίων είναι και οι φυτικές στερόλες. Λίγες μελέτες σίτισης έχουν διεξαχθεί που να συμπεριλαμβάνουν διαφορετικούς ξηρούς καρπούς στις ελεγχόμενες δίαιτες, με σκοπό τον καθορισμό των επιδράσεών τους στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες πλάσματος. Από άρθρο, σκοπός του οποίου ήταν να παρουσιαστεί περίληψη των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών, προκύπτει ότι στους ξηρούς καρπούς υπάρχουν συστατικά, διαφορετικά από τα λιπαρά τους οξέα, τα οποία έχουν πρόσθετες επιδράσεις στη χοληστερόλη. Ωστόσο, λίγα πράγματα είναι γνωστά για την περιεκτικότητα των ξηρών καρπών σε φυτικές στερόλες και την επίδραση των τελευταίων, εάν υπάρχει, στην απορρόφηση της χοληστερόλης και τις συγκεντρώσεις χοληστερόλης αίματος. Περαιτέρω έρευνες χρειάζονται για την ταυτοποίηση αυτών των συστατικών και την εδραίωση της σχετικής δραστηριότητάς τους στη μείωση της χοληστερόλης (Kris-Etherton PM et al., 1999).

Απορρόφηση και μεταβολισμός των φυτικών στερολών και στανολών

Έχει ήδη αναφερθεί ότι οι διαιτητικές φυτικές στερόλες είναι στερόλες με 28 ή 29 άτομα άνθρακα, που διαφέρουν από τη χοληστερόλη στην παρουσία μίας πρόσθετης μεθυλ- ή αιθυλ-ομάδας στην πλευρική αλυσίδα αυτής. Η παρατηρούμενη φτωχή εντερική απορρόφηση των φυτικών

στερολών στον άνθρωπο, συγκριτικά με την αντίστοιχη της χοληστερόλης, οφείλεται στην παρουσία αυτής, ακριβώς, της πρόσθετης μεθυλ- ή αιθυλ- ομάδας στο μόριό τους. Έτσι, όταν καταναλώνονται συνηθισμένες ποσότητες φυτικών στερολών, δηλαδή περίπου 240-320 mg ημερησίως, μόνο το 1,5-5% της περιεχόμενης σε αυτές σιτοστερόλης απορροφάται. Αντίθετα, όταν καταναλώνονται συνηθισμένες ποσότητες χοληστερόλης, απορροφάται το 20% έως 80% αυτής.

Οι διαφορετικοί βαθμοί απορρόφησης μεταξύ των φυτικών στερολών σχετίζονται με το μήκος της πλευρικής αλυσίδας. Έχει διαπιστωθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η πλευρική αλυσίδα της στερόλης τόσο λιγότερο απορροφάται. Πρόκειται για ένα εύρημα το οποίο εξηγείται από το γεγονός ότι η αύξηση του μήκους της πλευρικής αλυσίδας της φυτικής στερόλης έχει, ως αποτέλεσμα, την αύξηση της υδροφοβικότητάς της.

Τα επίπεδα σιτοστερόλης ορού αίματος είναι 0,3-1,7 mg/dl για δεδομένη διαιτητική πρόσληψη 160-360 mg φυτικών στερολών ημερησίως. Αυτό το μεγάλο εύρος σε ένα φυσιολογικό πληθυσμό προτείνει σημαντική διαφορετικότητα μεταξύ των ατόμων στη διαχείριση των επιμέρους φυτικών στερολών.

Επειδή οι διαιτητικές φυτικές στερόλες μπορούν να εκκινήσουν την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης και να αυξήσουν τον κίνδυνο πρόωρης στεφανιαίας πάθησης της καρδιάς σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, είναι επιθυμητά τα χαμηλότερα δυνατά επίπεδα στερολών ορού αίματος. Έτσι, οι Lees και Lees (1976) πρότειναν ότι τα παρασκευάσματα φυτικών στερολών που περιέχουν περισσότερο απορροφήσιμες στερόλες, όπως η καμπεστερόλη, δεν θα πρέπει να συστήνονται για θεραπευτική χρήση.

Η υδρογόνωση των φυτικών στερολών στις αντίστοιχες στανόλες τις καθιστά σχεδόν μη απορροφήσιμες. Η απορρόφηση της σιτοστανόλης έχει εκτιμηθεί να είναι μεταξύ 0-3% και τα επίπεδα ορού αίματος αυτής είναι πρακτικά μη ανιχνεύσιμα. Η απορρόφηση της άλλης κύριας στανόλης, της καμπεστανόλης, είναι επίσης πολύ χαμηλή, σε αντίθεση με την αντίστοιχη ακόρεστη ένωσή της, την καμπεστερόλη (Nguyen TT, 1999²).

Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης των φυτικών στερολών και στανολών

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η επίδραση των φυτικών στερολών στη μείωση της χοληστερόλης είναι γνωστή από τη δεκαετία του 1950 (Nguyen TT, 1999²). Από πολυάριθμες μεταγενέστερες μελέτες εδραιώθηκε η επίδραση των φυτικών στερολών και στανολών στη μείωση της ολικής χοληστερόλης και των μορίων LDL, ενώ δεν παρατηρήθηκε επίδραση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και των μορίων HDL. Η επίδραση των φυτικών στερολών και στανολών στα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος εξετάζεται αναλυτικά στο επόμενο τμήμα της παρούσας μελέτης.

Από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί, προκύπτει ότι η επίδραση των φυτικών στερολών και στανολών στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης πλάσματος οφείλεται στην αναστολή της απορρόφησής της. Αυτή η αναστολή έχει αποδοθεί σε ένα σύνολο μηχανισμών, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η διαίρεση της μικκυλιακής φάσης του εντερικού αυλού, η παρουσία φραγμών του βλεννογόνου που μπορεί να μειώνουν τη διαμεμβρανική μεταφορά και η τροποποίηση στο ρυθμό εστεροποίησης της χοληστερόλης στο εντερικό τοίχωμα (Lichtenstein AH και Deckelbaum RJ, 2001). Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι οι φυτικές στερόλες και η χοληστερόλη λειτουργούν ανταγωνιστικά στην κατάληψη του περιορισμένου στα μικκύλια χώρου που προορίζεται για τις ουσίες αυτές (Law MR, 2000).

Επίσης, έχουν επιβεβαιωθεί παρατηρήσεις σχετικά με την επίδραση των φυτικών στερολών στη μείωση της απορρόφησης τόσο της διαιτητικής όσο και της ενδογενούς χοληστερόλης στο έντερο. Έχει, επίσης επιβεβαιωθεί η άποψη, ότι η πλήρης επίδραση των φυτικών στερολών και στανολών στη μείωση του ρυθμού απορρόφησης της χοληστερόλης (33% έως 60%) δεν γίνεται αντιληπτή μέσω των μειωμένων επιπέδων της LDL, λόγω αντισταθμιστικών μηχανισμών που αυξάνουν τον ενδογενή ρυθμό σύνθεσης χοληστερόλης (Lichtenstein AH και Deckelbaum RJ, 2001). Ο αυξημένος ενδογενής ρυθμός σύνθεσης χοληστερόλης αντικατοπτρίζεται από τα αυξημένα επίπεδα λαθοστερόλης* και δεσμοστερόλης* στον ορό αίματος. Ωστόσο, η καθαρή επίδραση των φυτικών στερολών και στανολών, εξακολουθεί να είναι η μείωση της χοληστερόλης ορού αίματος (Nguyen TT, 1999²). Αυτή η περιοχή αξίζει επανεξέταση με τη χρήση νεότερων τεχνολογιών (Howard BV και Kritchevsky D, 1997).

* Λαθοστερόλη και δεσμοστερόλη: στερόλες, οι οποίες αποτελούν πρόδρομες ουσίες της χοληστερόλης. Τα επίπεδά τους στον ορό αίματος είναι ενδεικτικά της ενδογενούς σύνθεσης χοληστερόλης (Nguyen TT, 1999²).

Η αντισταθμιστική αύξηση που παρατηρείται στην ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης όταν χορηγούνται φυτικές στερόλες είναι γνωστή από το 1969 όπως προκύπτει από τη μελέτη που παρατίθεται. Σημειώνεται, εισαγωγικά, ότι η συνολική ποσότητα χοληστερόλης στις δεξαμενές του σώματος καθορίζεται, κυρίως, από την αλληλεπίδραση στις λειτουργίες της απορρόφησης και της σύνθεσης αυτής. Στη μελέτη εξετάστηκαν οι καθαρές μεταβολές αυτής της αλληλεπίδρασης σε ένα νορμοχοληστερολαιμικό και πέντε υπερχοληστερολαιμικούς εθελοντές όταν διαφορετικές ποσότητες χοληστερόλης προσφέρθηκαν για απορρόφηση. Η σίτιση του νορμοχοληστερολαιμικού εθελοντή με μεγάλες ποσότητες χοληστερόλης προκάλεσε μία διεύρυνση των δεξαμενών του σώματος κατά, περίπου, 20 g, πριν η ποσότητα της χοληστερόλης επανεκκριθεί κατά τρόπο τέτοιο, ώστε η χοληστερόλη που αποβάλεται να είναι ίδια με αυτή που απορροφάται από τη δίαιτα σε ημερήσια βάση. Δεν παρατηρήθηκε ανιχνεύσιμη μείωση στη συνολική σύνθεση χοληστερόλης ή τη μετατροπή αυτής σε χολικά οξέα. Ωστόσο, μία ελεγκτική αναπροσαρμογή στη σύνθεση χοληστερόλης παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκαν μεγάλες ποσότητες φυτικών στερολών στους πέντε υπερχοληστερολαιμικούς εθελοντές. Στην περίπτωση αυτή, η απορρόφηση τόσο της διαιτητικής όσο και της ενδογενούς χοληστερόλης μειώθηκε σημαντικά και παρατηρήθηκε αντισταθμιστική αύξηση στη σύνθεση χοληστερόλης. Συνεπώς, από τη δοκιμή της σίτισης με φυτικές στερόλες, αλλά όχι και από την αντίστοιχη με χοληστερόλη, προκύπτει ότι στον άνθρωπο πραγματοποιείται αντισταθμιστικός έλεγχος στη διαιτητική χοληστερόλη (Grundy S et al., 1969).

Η σημαντική μείωση που έχει παρατηρηθεί στα επίπεδα LDL όταν χορηγούνται φυτικές στερόλες και στανόλες, φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με μείωση στο ρυθμό παραγωγής απολιποπρωτεϊνών B (apo B) των LDL. Γενικά, τέλος, παρατηρείται απουσία επίδρασης των φυτικής προέλευσης στερολών στα επίπεδα των HDL και των τριγλυκεριδίων (Lichtenstein AH και Deckelbaum RJ, 2001).

Ένας ακόμη σημαντικός καθοριστής της αποτελεσματικότητας των φυτικών στερολών και στανολών στη μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης από τον εντερικό αυλό είναι και ο βαθμός ανάμειξης των πρώτων με το εντερικό περιεχόμενο. Όταν οι εστέρες στανολών με λιπαρά οξέα συγκρίνονται με τις μη εστεροποιημένες στερόλες, φαίνονται να αναμιγνύονται πιο εύκολα με τη λιπαρή φάση του εντερικού περιεχομένου, ώστε να παρεμβαίνουν στην απορρόφηση της χοληστερόλης και να μειώνουν τη συγκέντρωση αυτής στο πλάσμα περισσότερο αποτελεσματικά (Nguyen TT, 1999²). Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες από τις οποίες προκύπτει ότι η προσάρτηση εστέρα λιπαρού οξέος στο στερολικό δακτύλιο δεν επηρεάζει την ικανότητα των στερολών και των στανολών στη μείωση των LDL (Jones PJH, 2002).

ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΥΤΙΚΩΝ ΣΤΕΡΟΛΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΝΟΛΩΝ ΣΤΑ ΛΙΠΙΔΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ – ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ		
ΛΙΠΙΔΙΑ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ
Ολική Χοληστερόλη	Μείωση	Μείωση στην απορρόφηση της διαιτητικής και της ενδογενούς χοληστερόλης (οι φυτικές στερόλες και στανόλες και η χοληστερόλη λειτουργούν ανταγωνιστικά στην κατάληψη του περιορισμένου στα μικκύλια χώρου που προορίζεται για τις ουσίες αυτές).
		Αύξηση στον ενδογενή ρυθμό σύνθεσης χοληστερόλης.
LDL	Μείωση	Μείωση στο ρυθμό παραγωγής apoB.
HDL	Απουσία Επίδρασης	
Τριγλυκερίδια	Απουσία Επίδρασης	

Πίνακας 5

Συνοπτική παρουσίαση της επίδρασης των φυτικών στερολών και στανολών στα λιπίδια αίματος – Προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης.

Με ποια μορφή εισάγονται οι φυτικές στερόλες και στανόλες στα τρόφιμα

Η χρήση των φυτικών στερολών με τη μορφή φαρμάκων για τη μείωση της χοληστερόλης έχει υπάρξει περιορισμένη: αρχικά, τα εμπλουτισμένα σε

φυτικές στερόλες και στανόλες τρόφιμα στην αγορά ήταν λίγα και, στη συνέχεια, η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των στατινών* ήταν προφανής.

* Στατίνες: αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η λοβαστατίνη (lovastatin), η πραβαστατίνη (pravastatin), η σιμβαστατίνη (simvastatin) και η φλουβαστατίνη (fluvastatin). Χρησιμοποιούνται ως αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα (Mycek MJ et al., 1997).

Συμπληρωματικά σε όσα αναφέρθηκαν πρέπει να επισημανθεί πως από τη δεκαετία του 1980 αναγνωρίστηκε ότι, ως συστατικά που προκύπτουν φυσικά, οι φυτικές στερόλες και στανόλες μπορούν να προστίθενται στα τρόφιμα.

Επειδή το λίπος είναι απαραίτητο για τη διαλυτοποίηση των στερολών, οι μαργαρίνες αποτελούν ένα ιδανικό όχημα για αυτές, αν και για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται, επίσης, το τυρί σε μορφή κρέμας, τα εμβάσματα σαλάτας, το γάλα και το γιαούρτι. Η εστεροποίηση των φυτικών στερολών και στανολών με λιπαρά οξέα μακράς αλυσού αυξάνει τη διαλυτότητά τους και διευκολύνει την ενσωμάτωσή τους στα τρόφιμα που αναφέρθηκαν (Law MR, 2000).

Ένα ερώτημα το οποίο μένει να απαντηθεί είναι εάν η σύσταση του διαιτητικού μεταφορέα της στερόλης ή της στανόλης σε λιπαρά οξέα, καθώς και η μέθοδος που ακολουθήθηκε για την ενσωμάτωσή τους στο λίπος επηρεάζουν τη δράση τους (Jenkins DJA και Kendall CWC, 1999).

Λειτουργικά τρόφιμα

Η φύση της σχέσης μεταξύ δίαιτας και ασθένειας έχει αποτελέσει θέμα μεγάλης διαμάχης. Ανομοιογενή μηνύματα έχουν ανακύψει από την επιστημονική κοινότητα και τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης σχετικά με τα ενδεχόμενα οφέλη ενός αριθμού τροφίμων και θρεπτικών συστατικών στη θεραπεία και την πρόληψη παθήσεων. Αυτή η σύγχυση, προστιθέμενη στο ευρύ φάσμα των προϊόντων που έχουν ήδη μπει στην αγορά και φέρουν αμφισβητήσιμους ισχυρισμούς υγείας, έχει καταστήσει τους καταναλωτές και τους επαγγελματίες υγείας σκεπτικούς σχετικά με τους διατροφικούς ισχυρισμούς γύρω από τα νέα προϊόντα τροφίμων.

Μπορεί τώρα να υπάρχουν κάποια καλά νέα σχετικά με αυτό το διχασμό που έχει προκύψει μεταξύ των ισχυρισμών υγείας, που γίνονται για

τα τρόφιμα, και την πραγματική ωφέλεια για την υγεία που γίνεται αντιληπτή από την κατανάλωσή τους. Σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένων των ΗΠΑ, αλλά όχι ακόμη στον Καναδά, οι αρμόδιοι κυβερνητικοί φορείς έχουν εγκρίνει την εμπορία τροφίμων που φέρουν ισχυρισμούς υγείας. Αυτά τα «λειτουργικά τρόφιμα» έχουν εγκριθεί στη βάση επιστημονικών αποδεικτικών στοιχείων. Τέτοια προϊόντα επιτρέπεται να φέρουν καθαρά ετικέτες περιγράφουσες συγκεκριμένους συνδέσμους μεταξύ κάποιου θρεπτικού συστατικού και μιας πάθησης. Ωστόσο, το επίπεδο της επίγνωσης του κοινού για τα λειτουργικά τρόφιμα και η μελλοντική ανάπτυξή τους παραμένουν αμφισβητήσιμα.

Τα λειτουργικά τρόφιμα ορίζονται, γενικώς, ως τρόφιμα που διασφαλίζουν κάτι περισσότερο από απλή διατροφή, δηλαδή παρέχουν πρόσθετα οφέλη στην υγεία του καταναλωτή. Η χρήση λειτουργικών τροφίμων μειώνει τον κίνδυνο κάποιας πάθησης, αλλά δεν σκοπεύει να δράσει ως όχημα για την ενίσχυση των τροφίμων με τελικό στόχο την αντιμετώπιση ανεπαρκειών. Επίσης, τα λειτουργικά τρόφιμα δεν στοχεύουν στη θεραπεία παθήσεων. Από τους ορισμούς προκύπτει ότι τα λειτουργικά τρόφιμα περιέχουν το κύριο βιοδραστικό συστατικό αναμεμιγμένο με το τρόφιμο. Ως παραδείγματα αναφέρονται ντομάτες με αυξημένη περιεκτικότητα λυκοπενίου και μαργαρίνες με πρόσθετες φυτικές στερόλες.

Η γένεση της βιομηχανίας λειτουργικών τροφίμων συνέβη για έναν αριθμό αιτιών:

α) Οι καταναλωτές αντιλήφθηκαν τον πιθανό θετικό ρόλο που μπορεί να έχει η δίαιτα στο χειρισμό του κινδύνου κάποιας συγκεκριμένης πάθησης. Παρά την απουσία συνέπειας στις πληροφορίες που λαμβάνουν, οι καταναλωτές, ίσως λόγω του προχωρημένου μέσου όρου ηλικίας τους, ενδιαφέρονται όλο και περισσότερο για τη σχέση που μπορεί να υπάρχει μεταξύ της κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφίμων και πιθανής βελτίωσης στην ποιότητα της ζωής τους. Η αυξανόμενη μόρφωση μπορεί να είναι επίσης υπεύθυνη, σε κάποιο βαθμό, σε συνδυασμό με μία συνολική αύξηση του ενδιαφέροντος στη γενική περιοχή της πρόληψης.

β) Οι αρμόδιοι κυβερνητικοί φορείς έχουν αρχίσει να γνωρίζουν και να αποδέχονται τις ωφέλειες των λειτουργικών τροφίμων στη δημόσια υγεία.

Συνεπώς, έχουν αναπτυχθεί νομοθετικά πλαίσια σε χώρες όπως η Ιαπωνία, που επιτρέπουν την εμπορία περισσότερων από 200 τροφίμων κάτω από την υπάρχουσα νομοθεσία FOSHU (Foods for Specialized Health Use) και οι ΗΠΑ, όπου ο FDA (Food and Drug Administration) επιτρέπει να γίνονται ισχυρισμοί υγείας σε, περίπου, 15 κατηγορίες τροφίμων.

γ) Οι κυβερνήσεις τείνουν να αντιλαμβάνονται περισσότερο το οικονομικό όφελος αυτών των προϊόντων, όταν τα τελευταία αποτελούν τμήμα των στρατηγικών πρόληψης της δημόσιας υγείας. Ωστόσο, έως τώρα, η αποταμίευση σε κόστη που μπορεί να πραγματοποιηθεί δεν έχει εκτιμηθεί. Οι διαδικασίες για τη συστηματική έρευνα των υπαρχόντων δεδομένων που συνδέουν τα λειτουργικά τρόφιμα με φυσιολογικούς μηχανισμούς που επηρεάζουν τον κίνδυνο παθήσεων έχουν αναπτυχθεί, ωστόσο, η ευρωστία αυτών των διαδικασιών ποικίλει σημαντικά από χώρα σε χώρα.

Σε ό,τι αφορά στις στερόλες και τις στανόλες επισημαίνεται ότι, επί του παρόντος, βρίσκονται σε λειτουργικά τρόφιμα, όπως η μαργαρίνη, το γάλα και το γιαούρτι, στην Ευρώπη, τις ΗΠΑ και την Αυστραλία, τα οποία έχουν εγκριθεί να φέρουν ισχυρισμούς υγείας (Jones PJH, 2002). Στην Ευρώπη η μέση κατανάλωση βουτύρου ή μαργαρίνης είναι 25 g ημερησίως ανά άτομο και οι ενισχυμένες σε φυτικές στερόλες ή στανόλες μαργαρίνες περιέχουν 2 g φυτικών στερολών ή στανολών ανά ημερήσια μερίδα. Από το διαιτολόγιο παρέχονται, με φυσικό τρόπο, περίπου 0,25 g φυτικών στερολών και 0,3 g χοληστερόλης ημερησίως, ενώ η ποσότητα των φυτικών στερολών που καταναλώνονται ημερησίως σε μία φυτοφαγική δίαιτα είναι η διπλάσια από αυτή που περιγράφηκε ήδη (Law MR, 2000).

Η μελλοντική βιωσιμότητα και επιτυχία των λειτουργικών τροφίμων στο χώρο της αγοράς εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Το καθοριστικότερο σημείο είναι η αποδοχή αυτών των προϊόντων από τους καταναλωτές. Για να συμφωνήσουν οι τελευταίοι να πληρώσουν το πρόσθετο κόστος που σχετίζεται με τα λειτουργικά τρόφιμα, πρέπει να πεισθούν ότι τα μηνύματα των ισχυρισμών υγείας που φέρουν είναι αληθή και ξεκάθαρα (Jones PJH, 2002).

Σημειώνεται, στο σημείο αυτό, ότι το πρόσθετο κόστος ανά άτομο από την κατανάλωση μαργαρινών με πρόσθετες φυτικές στερόλες ή στανόλες είναι, περίπου, £70 ετησίως. Οι περισσότεροι άνετοι, οικονομικά, άνθρωποι

μπορεί πρόθυμα να πληρώνουν αυτό το τίμημα, προκειμένου να μειώσουν τον κίνδυνο θανάτου από πάθηση της καρδιάς, αλλά άλλοι, με περισσότερο περιορισμένες οικονομικές δυνατότητες, οι οποίοι διατρέχουν και υψηλότερο κίνδυνο πάθησης της καρδιάς, τείνουν, λόγω του κόστους, να αποτρέπονται από την αγορά αυτών των προϊόντων. Οπωσδήποτε, το κόστος αντικατοπτρίζει τη μεγάλη ποσότητα της απαιτούμενης ακατέργαστης ύλης (χρειάζονται περίπου 2500 μέρη ακατέργαστης ύλης για την εξαγωγή ενός μέρους στερολών). Επιπρόσθετα, οι πηγές είναι περιορισμένες. Οι παρούσες πηγές – η εξαγωγή των στερολών γίνεται από ένα συμπαράγωγο της διαδικασίας καθαρισμού των φυτικών ελαίων ή από το έλαιο που λαμβάνεται από τον πολτό του πεύκου κατά τη διαδικασία παραγωγής χαρτιού - μπορούν να καλύψουν μόνο το, περίπου, 10% των ανθρώπων στη Δύση (Law MR, 2000).

Τέλος, επισημαίνεται ότι η κίνηση για ταυτοποίηση πιθανών ενεργών συστατικών των τροφίμων και η παραγωγή λειτουργικών τροφίμων, δεν θα πρέπει, σε καμία περίπτωση, να επισκιάσει τη συνεχή ανάγκη για προαγωγή υγιεινού τρόπου διατροφής και ζωής, γενικότερα, με αυξανόμενη εξάρτηση από τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης, τα δημητριακά ολικής αλέσεως, τα όσπρια και τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά, αφού όλα αυτά είναι πιθανό να έχουν πολλαπλά οφέλη. Ωστόσο, η ειδική εστίαση στις φυτικές στερόλες και στανόλες ή άλλα λειτουργικά συστατικά της δίαιτας παρέχει δεδομένα απαραίτητα για τη δημιουργία ενός αποτελεσματικού χαρτοφυλακίου με σκοπό τη μείωση των λιπιδίων. Αυτή η ειδική προσέγγιση στη διαιτητική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει στη γεφύρωση του κενού μεταξύ μιας συμβατικής «καλής δίαιτας» και της θεραπείας με φάρμακα (Jenkins DJA και Kendall CWC, 1999).

Σημειώνεται, τέλος, ότι αυτό το οποίο ανακοινώνεται από την American Heart Association είναι πως, προκειμένου να καθορισθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των περιεχόντων εστέρες φυτικών στερολών και στανολών τροφίμων, τόσο σε νορμοχοληστερολαιμικούς και υπερχοληστερολαιμικούς ενήλικους όσο και σε παιδιά, είναι απαραίτητο να επιχειρηθούν περαιτέρω έρευνες και ευρείας κλίμακας έλεγχος (Lichtenstein AH και Deckelbaum RJ, 2001). Ο Βρετανικός Σύλλογος Διαιτολόγων (British Dietetic Association) διατύπωσε την άποψη ότι τα περιέχοντα εστέρες φυτικών στανολών προϊόντα

μπορεί να έχουν μία θέση στη μείωση της αυξημένης χοληστερόλης αίματος, αλλά δεν θα πρέπει να θεωρηθεί ότι κατέχουν «μαγικές» ιδιότητες. Τα ενδεχόμενα οφέλη αυτών των προϊόντων στην υγεία θα πρέπει να ελεγχθούν, ενώ το κόστος τους είναι ένας επίσης σημαντικός παράγοντας που πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπ' όψιν (van Heyningen C, 1999²).

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΦΥΤΙΚΩΝ ΣΤΕΡΟΛΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΝΟΛΩΝ

Επίδραση των φυτικών στερολών και στανολών σε υπερλιπιδαιμικούς ανθρώπους

Στη μελέτη που παρατίθεται εξετάστηκε η ανεκτικότητα και η επίδραση μιας μαργαρίνης περιέχουσας εστέρες σιτοστανόλης στη μείωση της χοληστερόλης σε πληθυσμό με ήπια υπερχοληστερολαιμία. Για την εξέταση των υποθέσεων διεξήχθη μελέτη χρονικής διάρκειας ενός έτους, σε 153 τυχαία επιλεγμένους εθελοντές με ήπια υπερχοληστερολαιμία. Οι 51 κατανάλωσαν μαργαρίνη χωρίς εστέρες σιτοστανόλης (μάρτυρες) και οι 102 κατανάλωσαν μαργαρίνη περιέχουσα εστέρες σιτοστανόλης (1,8 g ή 2,6 g σιτοστανόλης ημερησίως). Οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων και των HDL στον ορό αίματος δεν επηρεάστηκαν από τη σιτοστανόλη. Η καμπεστερόλη ορού αίματος, μία διαιτητική φυτική στερόλη της οποίας τα επίπεδα αντικατοπτρίζουν την απορρόφηση χοληστερόλης, ήταν μειωμένη κατά 36% στην ομάδα σιτοστανόλης και η μείωση σχετιζόταν άμεσα με τη μείωση στην ολική χοληστερόλη.

Από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει ότι η χορήγηση μαργαρίνης εμπλουτισμένης σε εστέρες σιτοστανόλης μείωσε τις συγκεντρώσεις ορού αίματος της ολικής χοληστερόλης και των LDL κατά, περίπου, 10% έως 14% σε εθελοντές με ήπια υπερχοληστερολαιμία. Στους συγκριτικούς ελέγχους που έγιναν σχετικά με τη γεύση της μαργαρίνης, ήταν δυνατό να διακριθεί η μαργαρίνη που αντικατέστησε το 1/5, περίπου, του ημερήσιου προσλαμβανομένου λίπους από τη μαργαρίνη που δεν περιείχε εστέρες σιτοστανόλης. Ωστόσο, οι συμμετέχοντες δεν ήταν σε θέση να αποφασίσουν

ποια από τις δύο μαργαρίνες είχε καλύτερη γεύση. Η μείωση στη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης συνέβη, κυρίως, κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών, αλλά ακόμη και έπειτα από τρεις μήνες οι τιμές έτειναν να μειώνονται. Συνεπώς, μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν για διάστημα έως έξι εβδομάδες μπορεί να είναι πολύ σύντομες για να δείξουν την πλήρη μείωση στις τιμές της ολικής χοληστερόλης. Η σημαντική μείωση των τιμών της καμπεστερόλης κατά 36% κατά τη διάρκεια της μελέτης δείχνει ότι οι εστέρες σιτοστανόλης προκάλεσαν σημαντική μείωση στην απορρόφηση χοληστερόλης. Η μείωση στις τιμές της χοληστερόλης στον ορό αίματος ήταν σχετικά μικρότερη, διότι η μειωμένη απορρόφηση χοληστερόλης, προφανώς, προκάλεσε αντισταθμιστική αύξηση στη σύνθεση χοληστερόλης. Αφού ο μηχανισμός με τον οποίο η περιέχουσα διαιτητικούς εστέρες σιτοστανόλης μαργαρίνη μειώνει τη χοληστερόλη ορού αίματος είναι η αναστολή στην απορρόφηση της χοληστερόλης, προκύπτουν ερωτήματα σχετικά με το εάν οι απορροφήσεις διαιτητικής και ενδογενούς χοληστερόλης ήταν όμοιες. Προγενέστερες μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι οι διαιτητικές φυτικές στερόλες αναστέλλουν την απορρόφηση της διαιτητικής χοληστερόλης πιο αποτελεσματικά, συγκριτικά με αυτή της ενδογενούς χοληστερόλης.

Συμπερασματικά, από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει ότι η μακροχρόνια χρήση μαργαρίνης εστέρων σιτοστανόλης, η οποία θα αντικαθιστά τμήμα του συνήθους προσλαμβανομένου λίπους, έχει ευνοϊκές επιδράσεις. Η ίδια η σιτοστανόλη δεν απορροφάται και δεν φαίνεται να παρεμβαίνει στην απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών. Είναι άγευστη και μπορεί να προστεθεί σε σχετικά μικρές ποσότητες διαιτητικού λίπους σε δόσεις επαρκείς, προκειμένου να προκαλέσει μέτρια μείωση στη χοληστερόλη (Miettinen TA et al., 1995).

Η επίδραση της πρόσληψης φυτοστερολών στο μεταβολισμό της χοληστερόλης και των φυτοστερολών δεν έχει εκτιμηθεί σε ανθρώπους που σιτίστηκαν με ακριβώς ελεγχόμενες δίαιτες. Επιδίωξη της μελέτης που παρατίθεται ήταν η εξέταση των επιδράσεων μίγματος ακόρεστων φυτικών στερολών στα λιπίδια πλάσματος και τις συγκεντρώσεις φυτοστερολών, καθώς και στο ρυθμό σύνθεσης χοληστερόλης στο γενικό πλαίσιο μιας ελεγχόμενης δίαιτας. Για το σκοπό αυτό 32 υπερχοληστερολαιμικοί άνδρες ακολούθησαν είτε μία δίαιτα που είχε ήδη προετοιμαστεί και δεν περιείχε

φυτοστερόλες είτε μία δίαιτα στην οποία περιέχονταν 1,7 g φυτικών στερολών ημερησίως, για 30 ημέρες. Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι η προσθήκη μίγματος φυτικών στερολών σε μία συνετή βορειοαμερικανική δίαιτα μείωσε τις LDL πλάσματος με μηχανισμούς που δεν κατέληξαν σε σημαντικές μεταβολές στην ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης σε υπερλιπιδαιμικούς άνδρες.

Η μελέτη που περιγράφηκε είναι η πρώτη στην οποία υπερχοληστερολαιμικά υποκείμενα κατανάλωσαν αυστηρά ελεγχόμενες δίαιτες εμπλουτισμένες σε φυτοστερόλες. Από τα αποτελέσματά της προκύπτει η αποτελεσματικότητα ενός μίγματος ακόρεστων και κορεσμένων φυτοστερολών στη μείωση των LDL. Μετά πάροδο 30 ημερών, το δοκιμαζόμενο μίγμα μείωσε τις συγκεντρώσεις LDL κατά 15,5% περισσότερο από τη μεμονωμένη δράση της δίαιτας. Ωστόσο, η δίαιτα των μαρτύρων είχε μία αξιοσημείωτη επίδραση στη μείωση της χοληστερόλης. Σημειώνεται ότι το προερχόμενο από τη δίαιτα λίπος δεν ήταν ιδιαίτερος χαμηλότερο από αυτό που παρέχεται από μία τυπική βορειοαμερικανική δίαιτα. Διάφορα, όμως, χαρακτηριστικά μπορεί να είναι υπεύθυνα για αυτό το βελτιωμένο λιπιδαιμικό προφίλ. Πρώτον, η δίαιτα των μαρτύρων ήταν σχετικά υψηλή σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λίπη, τα οποία μπορεί να αντικατέστησαν τα κορεσμένα λίπη που τυπικά απαντώνται στις συνήθεις προσλήψεις των εθελοντών. Δεύτερον, η συγκεκριμένη δίαιτα παρουσίαζε χαμηλή περιεκτικότητα σε χοληστερόλη. Τρίτον, η δίαιτα είχε υπολογισθεί κατά τρόπο τέτοιο που να μη δημιουργεί θετικό ισοζύγιο ενέργειας, μία μεταβολική κατάσταση που σχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση κυκλοφορούσας ινσουλίνης και, επίσης υψηλή, χοληστερογένεση. Επιπρόσθετα, οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις κυκλοφορούσας ολικής χοληστερόλης και LDL μπορεί να οφείλονται στην αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών και την αποχή από την κατανάλωση αλκοόλης. Τελικά, από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προκύπτει η αποτελεσματικότητα ενός ευρέως διαθέσιμου μίγματος φυτοστερολών στη μείωση των LDL σε υπερλιπιδαιμικούς άνδρες όταν ακολουθείται συνετή δίαιτα. Μάλιστα, αν και οι συγκεντρώσεις πλάσματος της ολικής χοληστερόλης και των LDL μειώθηκαν κατά τη σίτιση με φυτικές στερόλες, από τα δεδομένα δεν προέκυψε αντισταθμιστική αύξηση στην ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης. Μία πιθανή εξήγηση της αδυναμίας

εντοπισμού διαφορών στη χοληστερογένεση μεταξύ των ομάδων μπορεί να είναι το γεγονός ότι η σύνθεση χοληστερόλης συνεκρίθη την ημέρα 30 της δοκιμασίας και όχι μεταξύ των ημερών 0 και 30 (Jones PJH et al., 1999).

Η αποτελεσματικότητα των φυτοστερολών έχει αποτελέσει θέμα επιστημονικής διαμάχης. Από μία ανασκόπηση των κλινικών δοκιμών που έκαναν χρήση φυτοστερολών διαπιστώθηκε ότι η απόκριση των λιπιδίων του ορού πλάσματος σε αυτές ποικίλει ευρέως και εξαρτάται από παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι ο σχεδιασμός της μελέτης, η ποσότητα των προσλαμβανομένων φυτοστερολών και η αρχική συγκέντρωση χοληστερόλης. Με βάση τα στοιχεία αυτής της ανασκόπησης διατυπώθηκε, στη συνέχεια, η άποψη ότι οι εμπλουτισμένες σε φυτοστερόλες μαργαρίνες μπορούν να μειώνουν τη συγκέντρωση χοληστερόλης σε άτομα που καταναλώνουν μία μέτρια βρετανική δίαιτα, αλλά σε αυτούς που ακολουθούν υγιεινές, τροποποιημένες σε λίπος δίαιτες, τα ακριβά αυτά προϊόντα είναι απίθανο να μειώνουν περαιτέρω τις συγκεντρώσεις λιπιδίων (van Heyningen C, 1999¹).

Η απόκριση άλλων ερευνητών στη θέση που μόλις περιγράφηκε ήταν άμεση. Κάποιες από τις απαντήσεις που δόθηκαν στην παραπάνω δημοσίευση παρατίθενται στη συνέχεια. Έτσι, αναφέρεται ότι η διαδικασία που ακολουθείται για την εστεροποίηση των φυτικών στερολών και τη διαλυτοποίησή τους σε έναν λιποδιαλυτό μεταφορέα αποτελεί το κλειδί για τη μεγιστοποίηση των ανασταλτικών επιδράσεων αυτών στην απορρόφηση όχι μόνο της διαιτητικής, αλλά και της χολικής χοληστερόλης. Δίδονται, επίσης, τα προκαταρκτικά αποτελέσματα μελέτης της υποχοληστερολαιμικής επίδρασης εστέρων φυτικών στανολών σε έναν ήπια υπερχοληστερολαιμικό πληθυσμό 79 Αμερικανών ανδρών και γυναικών από το κέντρο της Κλινικής Mayo. Σύμφωνα με αυτά, φάνηκε ότι η χορήγηση 3 g εστέρων φυτικών στανολών ημερησίως, μείωσε αποτελεσματικά τις LDL κατά 14% σε υποκείμενα που ακολούθησαν μία δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη σε ολικό και κορεσμένο λίπος (32% και 11% των προσλαμβανομένων θερμίδων, αντίστοιχα), καθώς επίσης και σε χοληστερόλη (257 mg ημερησίως) (Nguyen TT, 1999¹).

Στον αντίποδα της άποψης ότι οι εμπλουτισμένες σε φυτοστερόλες μαργαρίνες δεν παρουσιάζουν υποχοληστερολαιμική επίδραση σε άτομα που ακολουθούν υγιεινές, τροποποιημένες σε λίπος δίαιτες, δημοσιεύθηκαν και οι

διευκρινίσεις που παρατίθενται. Οι μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις, όπως οι τροποποιήσεις στη διατροφή και η αυξημένη φυσική δραστηριότητα, συνιστούν, πάντα, τη θεραπεία πρώτης γραμμής στις περιπτώσεις των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης ορού αίματος. Επισημαίνεται, επίσης, ότι η επίδραση των μαργαρινών εστέρων φυτικών στερολών και στανολών στη μείωση της χοληστερόλης είναι καλά τεκμηριωμένη. Τελικά, η άποψη που διατυπώνεται είναι ότι, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη επίδραση των προϊόντων που περιέχουν εστέρες στανολών στη μείωση της χοληστερόλης, θα πρέπει οι καταναλωτές να ενημερώνονται σχετικά με τα αξιώματα της υγιεινής διατροφής, αλλά και την προβλεπόμενη χρήση αυτών των νέων προϊόντων διατροφής. Πάντως, σε πολλά άτομα με μέτρια αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού αίματος, η τροποποιημένη σε λίπος δίαιτα μαζί με μαργαρίνη εστέρων στανολών, μπορεί να οδηγήσει σε ομαλοποίηση των επιπέδων των LDL (Uusitupa M, 1999).

Επίσης, παρατίθεται η άποψη ότι ο ερευνητής που ισχυρίστηκε ότι μία περιέχουσα εστέρες φυτικών στανολών μαργαρίνη μπορεί να μην μειώνει τις LDL σε άτομα με τροποποιημένη σε λίπος δίαιτα, δεν παρουσιάζει αποδεικτικά στοιχεία δικά του, αλλά μία μελέτη στην οποία χορηγήθηκε στους συμμετέχοντες φυτική στανόλη σε κάψουλα ζελατίνης. Τα αρνητικά αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, μάλλον αντικατοπτρίζουν το γεγονός ότι η φυτική στανόλη χορηγήθηκε σε κάψουλα, στοιχείο το οποίο πιθανώς καταστρέφει την ικανότητά της για αναστολή της απορρόφησης χοληστερόλης από το λεπτό έντερο, παρά την επίδραση μιας τροποποιημένης σε λίπος δίαιτας. Έχει άλλωστε αποδειχθεί ότι μία τέτοια δίαιτα επιτείνει το βαθμό μείωσης των συγκεντρώσεων των LDL από την περιέχουσα εστέρες φυτικών στανολών μαργαρίνη (Thompson GR, 1999²), (Thompson GR, 1999¹).

Η σίτιση με φυτοστερόλες σε ανθρώπινες κλινικές δοκιμασίες είχε, σε κάποιες περιπτώσεις ασυνεπείς ή μικρές επιδράσεις στη συγκέντρωση χοληστερόλης ορού αίματος, δημιουργώντας, έτσι, αμφιβολίες σχετικά με τη σπουδαιότητα της προσθήκης φυτοστερολών στις δίαιτες και τα συμπληρώματα διατροφής. Στη μελέτη που ακολουθεί η δοκιμαζόμενη υπόθεση ήταν ότι η μειωμένη εντερική βιοδιαθεσιμότητα των φυτοστερολών μπορεί να αυξηθεί όταν αυτές προστίθενται σε μικκύλια λεκιθίνης. Από τα

αποτελέσματα της μελέτης αυτής προκύπτει ότι η σιτοστανόλη μειώνει την απορρόφηση χοληστερόλης σε δόσεις μικρότερες από αυτές που είχαν αναφερθεί σε προγενέστερες μελέτες, αλλά μόνο όταν παρουσιάζεται σε μικκύλια λεκιθίνης. Έτσι, η σιτοστανόλη που παρουσιάζεται με αυτό τον τρόπο, καθώς και οι φυσικά προκύπτοντες συνδυασμοί φυτοστερολών και φωσφολιπιδίων, μπορεί να έχουν θεραπευτική χρησιμότητα στη μείωση της χοληστερόλης. Φαίνεται ότι η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των φυτοστερολών ευθύνεται για τα ασυνεπή αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε προγενέστερες κλινικές δοκιμές, στις οποίες εξετάστηκε η ικανότητά τους στη μείωση της χοληστερόλης (Ostlund RE et al., 1999).

Μετά από τη δημοσίευση των παραπάνω θέσεων ο ερευνητής που αρχικά διατύπωσε την άποψη ότι οι εμπλουτισμένες σε φυτοστερόλες μαργαρίνες δεν παρουσιάζουν υποχοληστερολαιμική επίδραση σε άτομα που ακολουθούν υγιεινές, τροποποιημένες σε λίπος δίαιτες, δημοσίευσε την πεποίθησή του ότι απαιτείται σύνεση στις συστάσεις για χρήση αυτών των μαργαρινών στην πρόληψη των παθήσεων των στεφανιαίων αρτηριών (van Heyningen C, 1999²).

Από μελέτη, στόχος της οποίας ήταν η εκτίμηση της επίδρασης των εστεροποιημένων φυτικών στερολών στις συγκεντρώσεις λιπιδίων ορού αίματος σε ενήλικους με ήπια έως μέτρια πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, προέκυψε ότι ημερήσιες προσλήψεις φυτικών στερολών 1,1 g και 2,2 g, οδηγούν σε σημαντική, κλινικά, μείωση των LDL, όταν προέρχονται από χαμηλές σε λίπος μαργαρίνες, οι οποίες έχουν ενσωματωθεί στο National Cholesterol Education Program (NCEP) Step I πρόγραμμα διατροφής. Περίπου 52 εκατομμύρια ενήλικες στις ΗΠΑ (29%) κρίνεται απαραίτητο να τροποποιήσουν το πρόγραμμα διατροφής τους με σκοπό τη μείωση των αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα τους σύμφωνα με τις NCEP οδηγίες. Έτσι, σε πληθυσμιακή βάση, για κάθε 5% μείωση των LDL που επιτυγχάνεται με τροποποιήσεις στο πρόγραμμα διατροφής, 5-7 εκατομμύρια λιγότερα άτομα θα χρειάζεται να ακολουθήσουν φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση των λιπιδίων τους. Τελικά, η 8% μείωση στα επίπεδα των LDL που επετεύχθη με τη χρήση προϊόντων εμπλουτισμένων με εστέρες φυτικών στερολών στην παρούσα μελέτη έχει σημαντικές συνεπαγωγές στη δημόσια υγεία (Maki KC et al., 2000).

Από άλλη μελέτη, στόχος της οποίας ήταν να προσδιορισθεί η επίδραση μιας περιέχουσας εστέρες φυτικής στανόλης μαργαρίνης στην ολική χοληστερόλη και τις LDL, όταν αυτή αποτελεί τμήμα μιας χαμηλής σε λίπος και χοληστερόλη δίαιτας, η οποία έμοιαζε με αυτή του NCEP Step II προγράμματος διατροφής, προέκυψε ότι οι χαμηλές σε λίπος, περιέχουσες εστέρες φυτικών στανολών μαργαρίνες, μπορούν να είναι αποτελεσματικά προϊόντα για τη μείωση της χοληστερόλης και στην περίπτωση αυτή. Όταν τα προϊόντα αυτά αποτελούν τμήμα μιας χαμηλής σε λίπος και χοληστερόλη δίαιτας και χορηγούνται σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, προσφέρουν πρόσθετη, κλινικά σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις χοληστερόλης ορού αίματος, συγκριτικά με αυτή που θα εξασφαλιζόταν με την εφαρμογή μιας χαμηλής σε λίπος δίαιτας μόνο. Από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει, τελικά, ότι οι χαμηλές σε λίπος, περιέχουσες εστέρες φυτικών στανολών μαργαρίνες μπορούν να μειώσουν τις συγκεντρώσεις χοληστερόλης ορού αίματος όσο, περίπου, και τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το σκοπό αυτό (Hallikainen MA και Uusitupa MJ, 1999).

Επίδραση των φυτικών στερολών και στανολών σε νορμολιπιδαιμικούς ανθρώπους

Ένα θέμα το οποίο έχει προκύψει σχετικά με τη χορήγηση φυτικών στερολών και στανολών είναι η επίδρασή τους στα λιπίδια αίματος νορμολιπιδαιμικών ανθρώπων. Στόχος της μελέτης που περιγράφεται ήταν ο προσδιορισμός της επίδρασης φυτικών στερολών και άλλων, χημικά συγγενικών ουσιών, στη συγκέντρωση χοληστερόλης ορού αίματος υγιών, νορμολιπιδαιμικών εθελοντών. Για την επίτευξη του παραπάνω σκοπού 28 άνδρες και 32 γυναίκες κατανάλωσαν 29 gr ημερησίως από 3 μαργαρίνες. Η μία μαργαρίνη με βάση έλαια ηλιοτροπίου χορηγήθηκε στους μάρτυρες. Οι δύο υπόλοιπες μαργαρίνες παρουσίαζαν την ίδια σύνθεση σε λιπαρά οξέα με την πρώτη, αλλά η μία περιείχε, επιπρόσθετα, φυτικές στερόλες και η δεύτερη συγγενικές χημικά ουσίες προερχόμενες από εδωδιμα έλαια. Αυτό το οποίο προέκυψε από την παρούσα μελέτη ήταν ότι η χορήγηση 2,1 gr φυτικών στερολών ημερησίως οδήγησαν σε μείωση της ολικής χοληστερόλης ορού αίματος κατά 5% και των LDL κατά 9% σε νορμολιπιδαιμικούς ανθρώπους. Αντίθετα, η χορήγηση χημικών ουσιών που παρουσιάζουν χημική συγγένεια

με τις φυτικές στερόλες δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τις συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών των εθελοντών. Η επίδραση των φυτοστερολών φαίνεται να οφείλεται, πιθανά, στη β-σιτοστερόλη και την καμπεστερόλη, οι οποίες δεν περιέχονταν στις εξεταζόμενες ουσίες που παρουσίαζαν χημική συγγένεια με τις φυτικές στερόλες (Vischers MN et al., 2000).

Προσδιορισμός της απαιτούμενης ποσότητας και του χρόνου χορήγησης των φυτικών στερολών και στανολών

Η επίδραση των εστέρων φυτικών στερολών και στανολών στη χοληστερόλη ορού αίματος είναι δοσο-εξαρτώμενη. Ωστόσο, δεν φαίνεται να έχει διευκρινισθεί ποια είναι η δόση πέρα από την οποία δεν μπορεί να ληφθεί πρόσθετη ωφέλεια. Σκοπός της μελέτης που παρατίθεται ήταν να διερευνηθεί η σχέση αυτή. Για να γίνει αυτό χορηγήθηκαν διαφορετικές ποσότητες εστέρων φυτικών στανολών σε υπερχοληστερολαιμικούς εθελοντές. Καθένας από τους 22 άνδρες ή γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη κατανάλωσε πέντε διαφορετικές δόσεις εστέρων φυτικών στανολών, οι οποίες προστέθηκαν σε μαργαρίνη για χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Σημειώνεται ότι τα υποκείμενα ακολουθούσαν δίαιτα, η οποία έμοιαζε με τη συνήθη δίαιτά τους. Το συμπέρασμα που προκύπτει από την παρούσα μελέτη είναι ότι σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων ορού αίματος της ολικής χοληστερόλης και των LDL επετεύχθη με τη χορήγηση 1,6 g στανολών ημερησίως. Ένα άλλο σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι η αύξηση της δόσης από τα 2,4 στα 3,2 g δεν διασφαλίζει πρόσθετη κλινικά σημαντική επίδραση, ενώ γενικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις των HDL και των τριγλυκεριδίων των εθελοντών κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε μία προσπάθεια ερμηνείας του φαινομένου που παρατηρείται σχετικά με την οριζοντίωση που παρουσιάζει η επίδραση των εστέρων στανολών στη μείωση της χοληστερόλης, αναφέρονται τα ακόλουθα. Μετά την υδρόλυση, η απορρόφηση της χοληστερόλης εξαρτάται από το σχηματισμό μικκυλίων. Η ποσότητα και ο τύπος των χολικών οξέων επηρεάζουν τη διαδικασία αυτή, επομένως και την απορρόφηση της χοληστερόλης. Πιστεύεται ότι η επίδραση των φυτικών στερολών και στανολών στη μείωση της χοληστερόλης βασίζεται στο γεγονός ότι συναγωνίζονται με την τελευταία για την ενσωμάτωσή τους στα μικκύλια. Στο σημείο αυτό, μπορεί να γίνει η

ακόλουθη υπόθεση. Εάν προκύψει υπερβολική ποσότητα φυτικών στανολών στο λεπτό έντερο σε σχέση με αυτή της χοληστερόλης, δεν μπορεί να ληφθεί πρόσθετη ωφέλεια. Στους ενήλικες, 1000-1500 mg χοληστερόλης, διαιτητικής και χολικής προέλευσης, εισέρχονται στον αυλό του λεπτού εντέρου ημερησίως. Συνεπώς, η επίδραση πλήρους κορεσμού μπορεί να επιτευχθεί με ημερήσιες δόσεις 2,0-3,0 g φυτικών στανολών, όπως προκύπτει και από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Σημειώνεται, επίσης, ότι οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ορού αίματος σιτοστανόλης και καμπεστανόλης που εντοπίστηκαν στο τέλος των περιόδων που χορηγήθηκε μαργαρίνη περιέχουσα εστέρες φυτικών στανολών, συγκριτικά με την περίοδο κατά της διάρκεια της οποίας οι εθελοντές λειτουργούσαν ως μάρτυρες, υποδηλώνουν ότι μικρές ποσότητες σιτοστανόλης και καμπεστανόλης απορροφώνται από το έντερο. Ωστόσο, οι ποσότητες που απορροφώνται είναι, ουσιαστικά, αμελητέες συγκρινόμενες με τη χορηγούμενη δόση των ουσιών αυτών. Οι χαμηλές συγκεντρώσεις των φυτικών στανολών στον ορό αίματος μπορούν να οφείλονται τόσο στην αμελητέα τους απορρόφηση όσο και στη γρήγορη και αποτελεσματική κάθαρση της απορροφηθείσας ποσότητας αυτών (Hallikainen MA et al., 2000).

Στη μελέτη που ακολουθεί διερευνήθηκαν οι μεταβολές της χοληστερόλης και λοιπών στερολών διαφορετικών αυτής κατά τη διάρκεια σίτισης με μαργαρίνη περιέχουσα εστέρες φυτικών στανολών 153 υπερχοληστερολαιμικών εθελοντών. Σε 12 υποκείμενα, το επίπεδο των LDL που προσδιορίσθηκε στο τέλος της 12μηνιας περιόδου ήταν υψηλότερο από αυτό που είχε προσδιορισθεί στην έναρξη της μελέτης. Σε αυτά τα υποκείμενα, οι αναλογίες των λοιπών της χοληστερόλης στερολών προτείνουν ότι η διέγερση που προκλήθηκε στη σύνθεση της χοληστερόλης σε συνδυασμό με τη σχετικά αδύναμη αναστολή στην απορρόφησή της, οδήγησε στη μη απόκρισή τους στη χορήγηση μαργαρίνης περιέχουσας εστέρες φυτικών στανολών.

Αυτό το οποίο προέκυψε από τη μελέτη αυτή είναι ότι η σίτιση με εστέρες φυτικών στανολών μείωσε τη χοληστερόλη ορού αίματος σε, περίπου, 88% των εθελοντών, μείωσε τις λοιπές της χοληστερόλης στερόλες ορού αίματος που αντικατοπτρίζουν την απορρόφηση αυτής, αύξησε τις

στερόλες ορού αίματος που αντικατοπτρίζουν τη σύνθεσή της, αλλά, επίσης, αύξησε ελαφρώς τις φυτικές στανόλες στον ορό αίματος. Επισημαίνεται, στο σημείο αυτό, ότι η μειωμένη ικανότητα σύνθεσης και η αυξημένη ικανότητα απορρόφησης χοληστερόλης οδηγούν σε μεγαλύτερη ωφέλεια από την κατανάλωση εστέρων στανολών. Σημειώνεται, επίσης, ότι η διαιτητική κατανάλωση μαργαρίνης περιέχουσας εστέρες στανολών θα ήταν χρόνια, έτσι το σημείο της 12μηνιαίας χορήγησής της θεωρήθηκε ότι θα βοηθούσε στον περισσότερο αξιόπιστο εντοπισμό αυτών των υποκειμένων που δεν ανταποκρίνονται σε μία τέτοια θεραπεία.

Από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προκύπτουν κάποια θέματα τα οποία πρέπει να επισημανθούν. Η μείωση της χοληστερόλης ορού αίματος που προκαλείται με τη χορήγηση εστέρων φυτικών στανολών για ένα χρόνο σχετίζεται με μόνιμες μειώσεις στις αναλογίες των λοιπών της χοληστερόλης στερολών που αντικατοπτρίζουν την απορρόφηση χοληστερόλης (καμπεστερόλη και χολεστανόλη), καθώς και με επίσης μόνιμες αυξήσεις αυτών που αντικατοπτρίζουν τη σύνθεσή της (λαθοστερόλη). Επίσης, οι αναλογίες των λοιπών της χοληστερόλης στερολών που προσδιορίστηκαν στην αρχή της μελέτης, πριν τη χορήγηση μαργαρίνης περιέχουσας εστέρες φυτικών στανολών, είναι ενδεικτικές της απόκρισης της χοληστερόλης ορού αίματος των υποκειμένων μετά τη χορήγηση αυτής. Συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι όσο υψηλότερες είναι οι αναλογίες χολεστανόλης και φυτικών στερολών και μικρότερες αυτές των πρόδρομων της χοληστερόλης στερολών τόσο υψηλότερες αναμένονται οι αποκρίσεις των υποκειμένων στην χορήγηση εστέρων φυτικών στανολών. Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προέκυψε, ακόμη, ότι η απορρόφηση της καμπεστανόλης και της σιτοστανόλης είναι ελάχιστη.

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο το οποίο προκύπτει από την παρούσα μελέτη είναι ότι με τη χορήγηση εστέρων στανολών για ένα χρόνο η απορρόφηση χοληστερόλης επηρεάστηκε σημαντικά και μόνιμα και ήταν, πιθανότατα, η κύρια αιτία μείωσης της ολικής χοληστερόλης και των LDL ορού αίματος. Επιπρόσθετα, τα ευρήματα μεταξύ των έξι και 12 μηνών της μελέτης δείχνουν ότι μείωση της χορηγούμενης δόσης στανολών από τρία σε δύο g ημερησίως μόνο ελαφρά αύξησε τη χοληστερόλη ορού αίματος αυξάνοντας την ικανότητα απορρόφησης χοληστερόλης των εθελοντών. Σημειώνεται,

επίσης, ότι στους τελευταίους παρατηρήθηκε αύξηση του ρυθμού σύνθεσης χοληστερόλης για εξισορρόπηση της μείωσης που σημειώθηκε στη χοληστερόλη ορού αίματος, λόγω της προκληθείσας, από τη χορήγηση εστέρων στανολών μείωσης στην απορρόφησή της. Η αύξηση του ρυθμού σύνθεσης χοληστερόλης είναι μία αιτία για τη μόνο κατά 10%, περίπου, μείωση της χοληστερόλης ορού αίματος (Gylling H et al., 1999).

Πώς τα αρχικά επίπεδα χοληστερόλης διαμορφώνουν την υποχοληστερολαιμική δράση των εστέρων φυτικών στερολών και στανολών

Η επιδίωξη της μελέτης που παρατίθεται ήταν να διερευνηθεί εάν διαφορετικά αρχικά επίπεδα χοληστερόλης διαμορφώνουν την αποτελεσματικότητα μαργαρίνης εμπλουτισμένης με εστέρες φυτικών στερολών στη μείωση της χοληστερόλης αίματος σε ιαπωνικό πληθυσμό που κατανάλωνε τη συνήθη δίαιτά του. Υγιείς ενήλικες με μέσο όρο ηλικίας τα 45 έτη κλήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Αυτό το οποίο προέκυψε ήταν ότι οι μειώσεις στην ολική χοληστερόλη και τις LDL λόγω της χορήγησης εστέρων φυτικών στερολών δεν διέφεραν μεταξύ των νορμοχοληστερολαιμικών ή ήπια χοληστερολαιμικών και των υπερχοληστερολαιμικών υποκειμένων. Συνεπώς, η κατανάλωση μαργαρίνης εμπλουτισμένης σε εστέρες φυτικών στερολών μειώνει αποτελεσματικά τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης και των LDL στο πλάσμα, ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα της ολικής χοληστερόλης σε αυτό (Ntanios FY et al., 2002).

Αλληλεπιδράσεις των φυτικών στερολών και στανολών με αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα

Ένα θέμα το οποίο προκύπτει σχετικά με τη χορήγηση στερολών και στανολών είναι η διερεύνηση της υποχοληστερολαιμικής τους δράσης, όταν οι ουσίες αυτές συνδυάζονται με αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα. Στόχος της έρευνας που παρατίθεται ήταν να προσδιορισθεί εάν η ταυτόχρονη χορήγηση στερολών και στατινών, ειδικότερα σιμβαστατίνης*, σε υπερλιπιδαιμικούς εθελοντές οδηγεί σε κάποια πρόσθετη επίδραση στη μείωση των LDL, συγκριτικά με αυτή που θα προκαλούσε η χορήγηση στερολών μόνο.

* Σιμβαστατίνη: αντιυπερλιπιδαιμικό φάρμακο που ανήκει στην κατηγορία των στατινών. Αποσύρθηκε από τη χρήση τον Αύγουστο του 2001, λόγω του αυξημένου κινδύνου ραβδομυόλυσης (αποδιοργάνωση ή διάλυση του μυός) που σχετίστηκε με τη χορήγησή της (Simons LA, 2002).

Αυτό το οποίο προέκυψε από την παρούσα μελέτη ήταν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση μαργαρίνης περιέχουσας εστέρες στερολών και της σεριβαστατίνης στη μείωση των LDL ήταν αθροιστική.

Υπενθυμίζεται, στο σημείο αυτό ότι οι φυτικές στερόλες αποτελούν μικρό τμήμα της δίαιτας, αλλά, όταν καταναλώνονται σε ποσότητα περίπου 2 g ημερησίως, μπορούν να οδηγήσουν σε μέτρια μείωση των LDL. Η σεριβαστατίνη είναι περισσότερο αποτελεσματικό μέσο ως προς αυτή την κατεύθυνση, αλλά αποσύρθηκε από τη χρήση τον Αύγουστο του 2001, λόγω του αυξημένου κινδύνου ραβδομυόλυσης* που σχετίζεται είτε με την πρόσληψη 800 μg αυτής ημερησίως είτε με την ταυτόχρονη χορήγηση σεριβαστατίνης και γεμφιβροζίλης**. Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε και διεξήχθη περισσότερο από ένα χρόνο πριν την απόσυρση της σεριβαστατίνης. Αν και η σεριβαστατίνη δεν χρησιμοποιείται, πλέον, κλινικά, ο μηχανισμός δράσης της μοιάζει πολύ με τον αντίστοιχο των λοιπών στατινών.

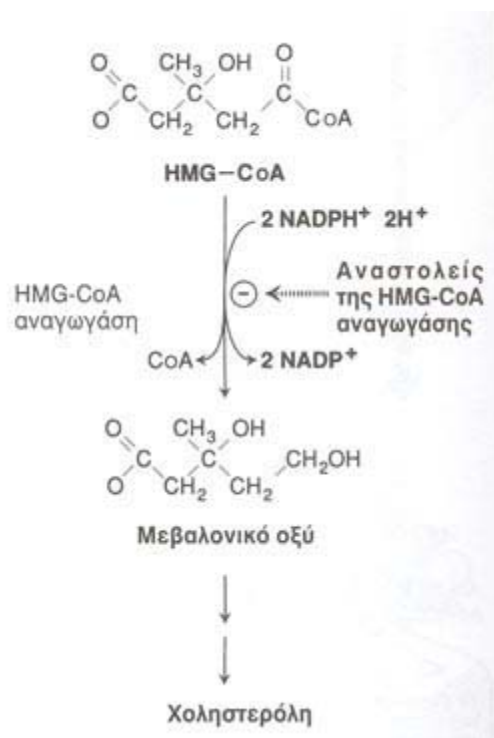
Η πρόσληψη εστέρων στερολών ή στανολών μειώνει την απορρόφηση διαιτητικής και χολικής χοληστερόλης, αλλά διεγείρει την έκκριση αυτής. Η χρήση στατίνης μπορεί να εμποδίζει την αύξηση στη σύνθεση της χοληστερόλης που σχετίζεται με την πρόσληψη των εστέρων στανολών και κάποια συνεργιστική αλληλεπίδραση είναι πιθανή, αλλά πρόκειται για υπόθεση που πρέπει να αποδειχθεί (Simons LA, 2002).

Στη συνέχεια, αναφέρονται κάποια στοιχεία σχετικά με τις στατίνες. Πρόκειται για τους αναστολείς της HMG-CoA-αναγωγής. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η λοβαστατίνη (lovastatin), η πραβαστατίνη (pravastatin), η σιμβαστατίνη (simvastatin) και η φλουβαστατίνη (fluvastatin). Αυτή η ομάδα αντιυπερλιπιδαιμικών ουσιών αναστέλλει το πρώτο ενζυμικό στάδιο στη σύνθεση των στερολών.

* Ραβδομύωση: αποδιοργάνωση ή διάλυση του μυός (Mycek MJ et al., 1997).

** Γεμφιβροζίλη: μαζί με την κλοφιβράτη συνιστούν τις φιβράτες, που είναι ομάδα αντιυπερλιπιδαιμικών φαρμάκων. Τόσο η γεμφιβροζίλη όσο και η κλοφιβράτη είναι παράγωγα του φιβρικού οξέος (Mycek MJ et al., 1997).

Σε ό,τι αφορά στο μηχανισμό δράσης των ουσιών αυτών, πρέπει να αναφερθούν δύο παράμετροι. Αρχικά, αναφέρεται η επίδρασή τους στην αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης. Λόγω της ισχυρής συγγένειάς τους με το ένζυμο, όλα τα φάρμακα αυτά συναγωνίζονται αποτελεσματικά, με στόχο να αναστείλουν την HMG-CoA αναγωγάση, το περιοριστικό της ταχύτητας ένζυμο στη σύνθεση της χοληστερόλης. Αναστέλλοντας τη σύνθεση χοληστερόλης, οι ουσίες αυτές εξαντλούν το ενδοκυττάριο απόθεμά της (Εικόνα 7). Η δεύτερη παράμετρος που πρέπει να αναφερθεί στο μηχανισμό δράσης των ουσιών αυτών είναι η μείωση της χοληστερόλης μέσω των υποδοχέων των LDL. Αναφέρεται, στην περίπτωση αυτή, ότι η μείωση της ενδοκυττάριας χοληστερόλης προκαλεί αύξηση του αριθμού των ειδικών υποδοχέων των LDL στην επιφάνεια του κυττάρου, οι οποίοι μπορούν να δεσμεύουν και να ενδοκυτταρώνουν τις κυκλοφορούσες LDL. Συνεπώς, το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση της χοληστερόλης του πλάσματος, αφενός λόγω ελαττωμένης σύνθεσης χοληστερόλης και, αφετέρου, λόγω αυξημένου καταβολισμού των LDL.



Εικόνα 7

Αναστολή της HMG-CoA αναγωγάσης (Mycek MJ et al., 1997).

Είναι αξιοσημείωτο ότι, κατά τη διάρκεια των πενταετών κλινικών πειραμάτων με τη σιμβαστατίνη και τη λοβαστατίνη, αναφέρθηκαν ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, που αφορούν στη λειτουργία του ήπατος και των μυών. Ειδικότερα, σε ό,τι αφορά στο ήπαρ επισημαίνεται ότι με τη χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης έχουν συμβεί βιοχημικές ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας. Σε ό,τι αφορά στους μυς, σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί μυοπάθεια και ραβδομυόλυση (αποδιοργάνωση ή διάλυση του μυός) (Mycek MJ et al., 1997).

Στα πλαίσια της προσπάθειας που πραγματοποιήθηκε προκειμένου να διαπιστωθεί εάν οι φυτικές στερόλες μπορεί να είναι μία χρήσιμη πρόσθετη βοήθεια στην αντιμετώπιση των υπερχοληστερολαιμικών ασθενών, εντάσσεται και η μελέτη που ακολουθεί. Σκοπός της ήταν να καθορισθεί η επίδραση μιας μαργαρίνης, εμπλουτισμένης σε εστέρες φυτικών στερολών, στις συγκεντρώσεις πλάσματος λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών και απολιποπρωτεϊνών, σε υπερχοληστερολαιμικά υποκείμενα. Συμμετείχαν 30 ασθενείς με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία αντιμετωπιζόμενοι, παράλληλα, με στατίνη και 32 ασθενείς με τύπου IIA πρωτογενή υπερχοληστερολαιμία και συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης μεγαλύτερη από 6,5 mmol/l, που δεν ακολουθούσαν φαρμακευτική αγωγή μείωσης των λιπιδίων.

Το συμπέρασμα της παρούσας μελέτης ήταν ότι μία ενισχυμένη με στερόλες φυτικών ελαίων μαργαρίνη μειώνει τις LDL κατά 10-15%, χωρίς διαφορά στην απόκριση μεταξύ υπερχοληστερολαιμικών ασθενών που αντιμετωπίζονται με στατίνες και αυτών που δεν ακολουθούν φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση των λιπιδίων. Από τα ευρήματα προκύπτει ότι η εμπλουτισμένη σε στερόλες φυτική μαργαρίνη που χρησιμοποιήθηκε είναι αποτελεσματική σε νορμοχοληστερολαιμικούς, ήπια έως μέτρια υπερχοληστερολαιμικούς ανθρώπους, αλλά και ως πρόσθετη βοήθεια σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία που ήδη αντιμετωπίζονται με στατίνη, με σκοπό τη μείωση των λιπιδίων τους. Η συνδυασμένη δράση της στατίνης και των στερολών δρα ανασταλτικά τόσο στη σύνθεση χοληστερόλης

όσο και στην απορρόφησή της και φαίνεται να είναι ιδιαιτέρως αποτελεσματική στη μείωση των LDL. Ένας προβληματισμός που εκφράζεται στο σημείο αυτό είναι σχετικά με τα αυξημένα επίπεδα φυτικών στερολών σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για αθηροσκλήρυνση, αφού η φυτοστερολαιμία σχετίζεται με σοβαρή στεφανιαία πύθνηση της καρδιάς σε μικρή ηλικία. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη, ο δεκαπλάσιασμός της πρόσληψης φυτικών στερολών οδήγησε σε διπλασιασμό των επιπέδων αυτών των ουσιών στο πλάσμα, διατηρώντας τελικά αυτές, στα επιθυμητά επίπεδα.

Ως λειτουργικό τρόφιμο, η εμπλουτισμένη με στερόλες μαργαρίνη, θα μπορούσε, ενδεχομένως, να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής πάθησης κατά έως και 25%, στο μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού με ελαφρώς αυξημένα, αλλά ανεπιθύμητα βιολογικά, επίπεδα χοληστερόλης. Η συνδυασμένη χρήση της με τροποποιήσεις στο πρόγραμμα διατροφής ασθενών με ήπια υπερχοληστερολαιμία αναμένεται να μειώσει τις LDL κατά 15-20%. Σε κάποιους ασθενείς η θεραπεία με φάρμακα θα μπορούσε, τότε, να αποφευχθεί, ενώ άλλοι θα αντιμετώπιζονταν με μικρότερες δόσεις φαρμάκων. Στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία παρέχει μία αποτελεσματική πρόσθετη θεραπεία και μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με στατίνες και παρουσιάζουν χαμηλό ρυθμό σύνθεσης χοληστερόλης (Neil HAW et al., 2000).

Είναι γνωστό ότι η μείωση της χοληστερόλης ορού αίματος μειώνει τη θνησιμότητα στην πρωτογενή και, ιδιαίτερα, τη δευτερογενή πρόληψη. Επιδίωξη της μελέτης που ακολουθεί ήταν να διερευνηθεί πόσο αποτελεσματικά μειώθηκε η χοληστερόλη ορού αίματος σε μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες με προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου με διαιτητικά μέσα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκε μαργαρίνη περιέχουσα εστέρες σιτοστανόλης, μόνη της και σε συνδυασμό με στατίνες. Μία ακόμη παράμετρος που εξετάστηκε στην έρευνα αυτή ήταν πόσο επηρεάστηκε ο μεταβολισμός της χοληστερόλης από τη χρήση του συγκεκριμένου προϊόντος.

Αυτό το οποίο προέκυψε από τη μελέτη αυτή είναι ότι το 1/3 των γυναικών με στεφανιαία πάθηση μπορούν να γίνουν νορμολιπιδαιμικές με διαιτητική αντιμετώπιση, μόνο, δηλαδή προσθέτοντας στο πρόγραμμα διατροφής τους μαργαρίνη περιέχουσα εστέρες σιτοστανόλης. Η ταυτόχρονη

χρήση εστέρων σιτοστανόλης και στατίνης είναι περισσότερο αποτελεσματική συγκριτικά με τη χορήγηση στατίνης μόνο και μπορεί να οδηγήσει είτε σε μείωση είτε σε μηδενισμό της απαιτούμενης δόσης του φαρμάκου. Αναφέρεται, επίσης, ότι η σιτοστανόλη μείωσε την απορρόφηση της χοληστερόλης κατά 45% και διέγειρε τη σύνθεσή της κατά 39%.

Σημειώνεται ότι τα 2/3 των γυναικών με στεφανιαία πάθηση έφτασαν, με τη χρήση μόνο διαιτητικών μέσων, να παρουσιάζουν επίπεδα LDL χαμηλότερα από 2,6 mmol/l. Από μελέτες που έχουν δημοσιευθεί προκύπτει καθαρά ότι η αποτελεσματική μείωση της χοληστερόλης εμποδίζει την εμφάνιση υποτροπής σε ό,τι αφορά στα στεφανιαία επεισόδια. Ακολούθως, το γεγονός ότι η πλημμελής απορρόφηση της χοληστερόλης λόγω της παρουσίας εστέρων σιτοστανόλης συνδυάζεται με τη χορήγηση στατίνης, μπορεί να είναι ευεργετικό, ιδιαίτερα για τα άτομα που δεν ανταποκρίνονται επιτυχώς στην χορήγηση μαργαρίνης εστέρων σιτοστανόλης μόνο. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε συνεργιστική επίδραση των στατινών και της σιτοστανόλης στη μείωση της χοληστερόλης. Συνεπώς, μπορεί να υποθέσει κανείς ότι η συνδυασμένη χορήγηση μαργαρίνης περιέχουσας εστέρες σιτοστανόλης και σιμβαστατίνης σε ασθενείς με στεφανιαία πάθηση και αυξημένη απορρόφηση χοληστερόλης θα μπορούσε, ενδεχομένως, να οδηγήσει σε χαμηλή εμφάνιση υποτροπής στεφανιαίων επεισοδίων (Gylling H et al., 1997).

Παρατίθεται, στη συνέχεια, μελέτη από τα ευρήματα της οποίας ενισχύεται η υπόθεση που μόλις διατυπώθηκε. Στεφανιαίοι ασθενείς που παρουσίαζαν, στην έναρξη της μελέτης, χαμηλές αναλογίες χολεστανόλης και φυτικών στερολών στον ορό αίματος (ενδεικτικές της χαμηλής απορρόφησης χοληστερόλης), αλλά όχι και αυτοί που παρουσίαζαν αυτές τις αναλογίες τους αυξημένες, βιώνουν μειωμένες υποτροπές στεφανιαίων συμβάντων κατά τη διάρκεια θεραπείας με σιμβαστατίνη στη Scandinavian Simvastatin Survival Study. Έτσι, στην παρούσα μελέτη, μετρήθηκαν η χοληστερόλη ορού αίματος, οι πρόδρομες αυτής στερόλες, οι οποίες αντικατοπτρίζουν τη σύνθεσή της και η χολεστανόλη, πριν και κατά τη διάρκεια μιας θεραπείας με placebo (n=433) και σιμβαστατίνη (n=434) χρονικής διάρκειας πέντε ετών. Η θεραπεία εφαρμόστηκε σε ασθενείς μίας υποομάδας της Scandinavian Simvastatin

Survival Study, για να καθορισθεί εάν μεταβολές στη σύνθεση χοληστερόλης και τα επίπεδά της στον ορό αίματος σχετίζονταν με την απορρόφησή της.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν, για πρώτη φορά, ότι ο αρχικός μεταβολισμός της χοληστερόλης, όπως αυτός προσδιορίζεται από τις στερόλες ορού αίματος πλην της χοληστερόλης, αποτελεί σημαντικό δείκτη για την αποτελεσματικότητα της σιμβαστατίνης στη μείωση της σύνθεσης χοληστερόλης και τα επίπεδα χοληστερόλης ορού αίματος. Το φάρμακο καταστέλλει τη σύνθεση χοληστερόλης αξιοσημείωτα περισσότερο αποτελεσματικά στα υποκείμενα με υψηλή παρά χαμηλή σύνθεση, όπως αυτή προσδιορίσθηκε στην έναρξη της μελέτης, αλλά μειώνει, αντίστοιχα, τα επίπεδα χοληστερόλης ορού αίματος λιγότερο αξιοσημείωτα, συγκριτικά με την επίδρασή της στη σύνθεση. Συμπερασματικά, προκύπτει ότι οι ασθενείς με αυξημένη απορρόφηση και μειωμένη σύνθεση χοληστερόλης μπορεί να χρειάζονται ένα συνδυασμό θεραπείας, προκειμένου να μειώσουν περισσότερο αποτελεσματικά τα επίπεδα χοληστερόλης ορού αίματός τους και να εμποδίσουν την αύξηση των επιπέδων των φυτικών στερολών (Miettinen TA et al., 2000). Συμπληρωματικά στα στοιχεία αυτά, παρατίθενται και τα αποτελέσματα μελέτης που πραγματοποιήθηκε προκειμένου να προσδιορισθεί η % απορρόφηση χοληστερόλης σε 94 υγιείς εθελοντές ηλικίας 17-80 ετών, οι οποίοι κατανάλωναν δίαιτες γενικά χαμηλές σε χοληστερόλη. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι η απορρόφηση χοληστερόλης ήταν σημαντικά αυξημένη στους Αφρικανούς-Αμερικανούς, αλλά ήταν παρόμοια για τους άνδρες και τις γυναίκες. Επίσης, δεν σχετιζόταν με τις τιμές των λιποπρωτεϊνών πλάσματος, την ηλικία και τη χρόνια διαιτητική πρόσληψη ενέργειας, λίπους ή χοληστερόλης (Bosner MS et al., 1999).

Η ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία (familial hypercholesterolemia, FH) είναι μία από τις πιο κοινές κληρονομικές παθήσεις, με μέση συχνότητα εμφάνισης, παγκοσμίως, περίπου ένα σε 500 άτομα. Η FH προκαλείται από ένα ευρύ φάσμα μεταλλάξεων στο γονίδιο του υποδοχέα των LDL και, συνήθως, διαφέρει από οικογένεια σε οικογένεια. Οι ετερόζυγοι FH ασθενείς παρουσιάζουν, από τη γέννησή τους ακόμη, δύο με τρεις φορές υψηλότερα επίπεδα LDL συγκριτικά με τα αντίστοιχα του γενικού πληθυσμού και ο κίνδυνός τους για στεφανιαία πάθηση της καρδιάς είναι ιδιαίτερα αυξημένος. Επισημαίνεται, δε, ότι πρόωρη στεφανιαία πάθηση της

καρδιάς συμβαίνει σε, περίπου, 30% των ασθενών που δεν έχουν αντιμετωπισθεί. Συνεπώς, προκειμένου να επιβραδυνθεί η εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης, θα πρέπει να εφαρμόζονται προληπτικά μέτρα για τη μείωση της χοληστερόλης από την παιδική, ακόμη, ηλικία.

Σημειώνεται ότι η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια να εκτιμηθεί ένα «οικογενειακό μοντέλο θεραπείας» στην αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών. Για τη μείωση της χοληστερόλης ορού αίματος χορηγήθηκε μαργαρίνη περιέχουσα εστέρες στανολών, η οποία είναι γνωστή για την αναστολή που προκαλεί στην απορρόφησή της. Η μαργαρίνη χορηγήθηκε είτε μόνη της σε FH παιδιά και τα υγιή μέλη της οικογένειάς τους είτε σε συνδυασμό με σιμβαστατίνη σε FH ενήλικες. Στη μελέτη συμμετείχαν 19 FH οικογένειες, οι οποίες κατανάλωσαν διαιτητικούς εστέρες στανολών για χρονικό διάστημα τριών μηνών. Στο τέλος της περιόδου αυτής, βρέθηκε ότι η μαργαρίνη εστέρων στανολών μείωσε τα επίπεδα χοληστερόλης ορού αίματος, αναστέλλοντας την απορρόφηση χοληστερόλης. Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής προκύπτει ότι, όπως αναλύθηκε σε ένα γενετικά καθορισμένο πληθυσμό, η χορήγηση διαιτητικής αγωγής που περιελάμβανε μαργαρίνη εστέρων στανολών, αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματική υπολιπιδαιμική θεραπεία τόσο σε ενηλίκους όσο και σε παιδιά ηλικίας 3 έως 13 ετών. Επιπρόσθετα, στους ενηλίκους σε θεραπεία σιμβαστατίνης, τα επίπεδα LDL μπορούν να μειωθούν ακόμη περισσότερο, εάν στη δίαιτά τους συμπεριληφθεί μία μαργαρίνη εστέρων στανολών (Vuorio AF et al., 2000).

Συμπληρωματικά στα στοιχεία αυτά παρατίθεται μία ακόμα μελέτη, ο πρωταρχικός σκοπός της οποίας ήταν να καθορισθεί η αποτελεσματικότητα μιας χαμηλής σε λίπος μαργαρίνης, η οποία ήταν εμπλουτισμένη με φυτικές στερόλες, στη μείωση των συγκεντρώσεων ολικής χοληστερόλης και LDL σε εθελοντές με πρωτογενή υπερχοληστερολαιμία. Η δευτερεύουσα επιδίωξη ήταν να διερευνηθεί εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακο για μείωση των λιπιδίων τους διαφέρουν στην απόκρισή τους στις φυτικές στερόλες.

Από την παρούσα μελέτη αποδεικνύεται ότι η κατανάλωση μαργαρίνης εμπλουτισμένης με μίγμα εστέρων σιτοστερόλης, καμπεστερόλης και στιγμαστερόλης, σε χαμηλές δόσεις, ήταν αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και των LDL στο πλάσμα σε

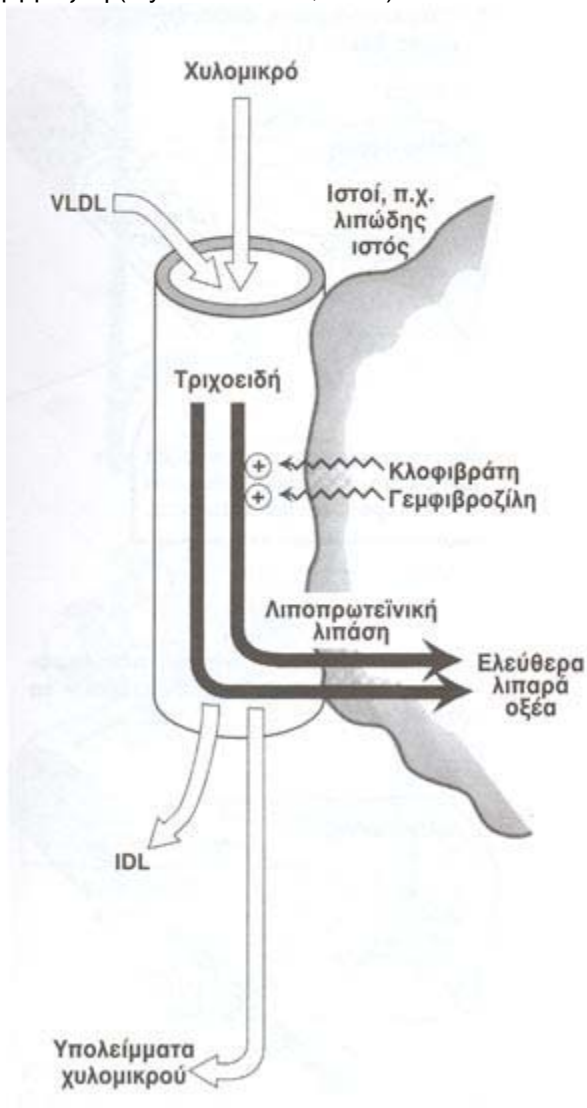
υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος που ακολουθούσαν δίαιτα χαμηλή σε χοληστερόλη.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί, στο σημείο αυτό ότι από τα ευρήματα της μελέτης υποδεικνύεται, για πρώτη φορά, ότι ο συνδυασμός θεραπείας με φιβράτες* και η κατανάλωση μαργαρίνης εμπλουτισμένης σε εστέρες φυτικών στερολών αποτελεί ένα ασφαλές και αποτελεσματικό μέτρο για τη διόρθωση των αυξημένων τιμών χοληστερόλης. Μία τέτοια συνδυασμένη θεραπεία μπορεί, ενδεχομένως, να συνεισφέρει ουσιαστικά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Επομένως, η κατανάλωση μαργαρίνης εμπλουτισμένης σε φυτοστερόλες αποτελεί χρήσιμη βοηθητική θεραπεία για τους υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς και για αυτούς που αντιμετωπίζονται με φιβράτες (Nigon F et al., 2001).

Σε ό,τι αφορά στις φιβράτες (fibrates) σημειώνεται ότι στην κατηγορία αυτή ανήκουν η κλοφιβράτη (clofibrate) και η γεμφιβροζίλη (gemfibrozil). Οι ουσίες αυτές είναι παράγωγα του φιβρικού (fibric) οξέος και έχουν και οι δύο τον ίδιο μηχανισμό δράσης. Παρόλα αυτά, η γεμφιβροζίλη έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την κλοφιβράτη στην κλινική πράξη, λόγω της υψηλότερης θνησιμότητας που συνδέεται με την τελευταία. Οι θάνατοι δεν έχουν σχέση με καρδιαγγειακά αίτια, αλλά με κακοήγη νεοπλάσματα ή με επιπλοκές οφειλόμενες σε προηγηθείσα χολοκυστεκτομή και παγκρεατίτιδα.

Σχετικά με το μηχανισμό δράσης των ουσιών αυτών αναφέρεται ότι και τα δύο φάρμακα προκαλούν ελάττωση στα επίπεδα τριγλυκεριδίων του πλάσματος, διεγείροντας τη δραστικότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, η οποία προκαλεί υδρόλυση των τριγλυκεριδίων που βρίσκονται σε χυλομικρά και/ή VLDL, και επιταχύνοντας, με τον τρόπο αυτό, την απομάκρυνση των σωματιδίων αυτών από το πλάσμα (Εικόνα 8). Αντίθετα, τα επίπεδα των HDL αυξάνονται μετρίως. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι οι φιβράτες μπορούν να προκαλέσουν μείωση της χοληστερόλης του πλάσματος, αναστέλλοντας, με άγνωστο μηχανισμό, τη σύνθεσή της στο ήπαρ και αυξάνοντας την έκκρισή της, με τη χολή, στα κόπρανα.

*Φιβράτες: ομάδα αντιυπερλιπιδαιμικών φαρμάκων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η κλοφιβράτη και η γεμφιβροζίλη (Mycek MJ et al., 1997).



Εικόνα 8

Ενεργοποίηση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης από την κλοφιβράτη και τη γεμφιβροζίλη (Mycek MJ et al., 1997).

Σε ό,τι αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες των φιβρατών, σημειώνεται ότι οι πιο συχνές από αυτές είναι ήπιες γαστρεντερικές διαταραχές, οι οποίες ελαττώνονται με την πρόοδο της θεραπείας. Επίσης, επειδή τα φάρμακα αυτά αυξάνουν την απέκκριση της χοληστερόλης στη χολή, δημιουργούν μία προδιάθεση για το σχηματισμό χολολίθων, ενώ η θεραπεία με κλοφιβράτη έχει οδηγήσει σε σημαντικό αριθμό θανάτων, οι οποίοι συνδέονται με κακοήγη

νεοπλάσματα. Τέλος, και με τα δύο φάρμακα, μπορεί να συμβεί φλεγμονή κάποιου γραμμωτού μυός (μυοσίτις) (Mycek MJ et al., 1997).

Σύγκριση της υποχοληστερολαιμικής δράσης των φυτικών στερολών και στανολών

Μία άποψη που έχει διατυπωθεί και έχει αποτελέσει αντικείμενο αντιπαράθεσης μεταξύ των ερευνητών είναι ότι, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει μετατοπιστεί από τις στερόλες στις στανόλες, οι οποίες εντοπίζονται σε πολύ μικρότερες ποσότητες στα φυτικά τρόφιμα, μια και αυτές προτάθηκαν να είναι περισσότερο αποτελεσματικές στη μείωση της χοληστερόλης (Jenkins DJA και Kendall CWC, 1999).

Έχει προταθεί ότι οι εστέρες φυτοστερολών και φυτοστανολών κατέχουν παραπλήσιες ιδιότητες στη μείωση της χοληστερόλης, ωστόσο, δεν έχει διευκρινισθεί εάν οι υπεύθυνοι μηχανισμοί είναι οι ίδιοι. Προκειμένου να απαντηθεί αυτό το ερώτημα, εξετάστηκαν τα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα, η απορρόφηση, η βιοσύνθεση και η ανακύκλωση των αποθεμάτων της σε 15 υπερχοληστερολαιμικούς εθελοντές, οι οποίοι κατανάλωσαν έτοιμες δίαιτες, την καθεμία για 21 ημέρες.

Από την παρούσα μελέτη υποδεικνύεται, για πρώτη φορά, ότι κάτω από ελεγχόμενες διαιτητικές συνθήκες, οι φυτικές στερόλες παρουσιάζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση της ολικής χοληστερόλης και των LDL πλάσματος συγκρινόμενες με τις στανόλες, όταν και οι δύο χορηγούνται στα συνήθη επίπεδα πρόσληψής τους. Η μείωση αυτή προέκυψε ως αποτέλεσμα της ικανότητας των στερολών και των στανολών να καταστέλουν την απορρόφηση χοληστερόλης και ταυτόχρονα να διεγείρουν, σε κάποιο βαθμό, την απορρόφησή της. Το γεγονός ότι τα τελικά επίπεδα κυκλοφορούσης χοληστερόλης σχετίζονταν θετικά με την απορρόφησή της, ιδιαίτερα στην ομάδα που παρουσίασε τη μεγαλύτερη μείωση στη χοληστερόλη, υποδεικνύει ότι η αναστολή της απορρόφησης είναι ο κυρίως υπεύθυνος μηχανισμός στην επίδραση αυτών των διαιτητικών μέσων στην απορρόφηση της χοληστερόλης.

Συμπερασματικά, αυτό το οποίο προκύπτει από την παρούσα μελέτη είναι ότι όταν οι φυτοστερόλες βρίσκονται στην εστεροποιημένη τους μορφή, η ικανότητά τους στη μείωση της ολικής χοληστερόλης και των LDL μπορεί να επηρεάζεται από την κατάσταση κορεσμού των επιμέρους φυτικών στερολών.

Επιπλέον, ένας μηχανισμός ο οποίος συνεισφέρει στη σχετική με τη μείωση των συγκεντρώσεων της ολικής χοληστερόλης και των LDL δράση των φυτικών στερολών είναι η μείωση στην απορρόφηση της διαιτητικής χοληστερόλης. Ταυτόχρονα, δε, διεγείρεται και η βιοσύνθεση χοληστερόλης. Στο σημείο αυτό αναφέρεται, περιληπτικά, ότι τόσο η εστεροποιημένη β-σιτοστερόλη όσο και η εστεροποιημένη σιτοστανόλη είναι αποτελεσματικές στην επιθυμητή μείωση των συγκεντρώσεων της κυκλοφορούσης χοληστερόλης σε υπερλιπιδαιμικούς άνδρες (Jones P et al., 2000).

Στόχος της μελέτης που παρατίθεται στη συνέχεια ήταν η σύγκριση των επιδράσεων στις συγκεντρώσεις πλάσματος ολικής χοληστερόλης, LDL και HDL μαργαρινών εμπλουτισμένων με διαφορετικές στερόλες φυτικών ελαίων ή εστέρες σιτοστανόλης.

Αυτό το οποίο προέκυψε ήταν ότι η κατανάλωση μαργαρίνης εμπλουτισμένης με εστέρες στερολών, κυρίως σιτοστερόλης, καμπεστερόλης και στιγμαστερόλης, είναι αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης και των LDL στο πλάσμα υγιών ενηλίκων. Η επίδραση στη μείωση της χοληστερόλης ήταν παρόμοια με αυτή που είχε περιγραφεί για μαργαρίνη εμπλουτισμένη με εστέρες σιτοστανόλης. Η επίδραση παρουσιάστηκε εντός 2,5 εβδομάδων θεραπείας, στοιχείο το οποίο υποδεικνύει ότι δεν χρειάζονται μακροχρόνιες μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας αυτών των προϊόντων. Η επίδραση είναι, ουσιαστικά, η ίδια είτε γίνεται αναφορά σε νορμοχοληστερολαιμικούς είτε σε ήπια υπερχοληστερολαιμικούς εθελοντές. Αυτό το οποίο προκύπτει, ως συμπέρασμα, είναι ότι η ενσωμάτωση εστέρων στερολών ή εστέρων σιτοστανόλης σε προϊόντα που περιέχουν εδώδιμο λίπος μπορεί να συνεισφέρει ουσιαστικά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων του πληθυσμού (Weststrate JA και Meijer GW, 1998).

Σε ό,τι αφορά στους υποστηρικτές των φυτικών στανολών, αυτοί ισχυρίζονται ότι οι φυτικές στανόλες είναι σχεδόν μη απορροφήσιμες, στοιχείο το οποίο τις καθιστά περισσότερο ιδανικό υποχοληστερολαιμικό μέσο από τις φυτικές στερόλες. Προτείνουν, επίσης, ότι η σιτοστανόλη, η οποία είναι λιγότερο απορροφήσιμη συγκριτικά με τη σιτοστερόλη, παραμένει στον εντερικό αυλό, όπου μπορεί να επεμβαίνει διαρκώς και περισσότερο αποτελεσματικά στη μικκυλιακή διαλυτότητα της χοληστερόλης.

Επισημαίνουν, τέλος, ότι επιπρόσθετα στη μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης, οι φυτικές στανόλες αναστέλλουν την απορρόφηση άλλων φυτικών στερολών (Nguyen TT, 1999²).

Στον αντίποδα αυτών των απόψεων, διατυπώνονται οι πεποιθήσεις ερευνητών που θεωρούν ότι δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά στην υποχοληστερολαιμική δράση των φυτικών στερολών και στανολών. Αυτοί επισημαίνουν ότι κάποια διαφορά στη μείωση της απορρόφησης χοληστερόλης μεταξύ των φυτικών στερολών και στανολών δεν οδηγεί, απαραίτητα, σε παρόμοια διαφορά μεταξύ των επιπέδων των LDL στο πλάσμα. Υπενθυμίζεται ότι, με την πρόσληψη φυτικών στερολών ή στανολών, παρατηρείται αύξηση του ρυθμού σύνθεσης ενδογενούς χοληστερόλης, η οποία είναι σε θέση να αναιρέσει, σε κάποιο βαθμό, τη διαφορά στην απορρόφηση χοληστερόλης.

Παρατίθεται, τέλος, η απάντηση των ίδιων ερευνητών στην υπόθεση ότι οι φυτικές στερόλες μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας πάθησης της καρδιάς σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς. Σύμφωνα με αυτούς, η συσχέτιση μεταξύ των φυτικών στερολών ορού αίματος και του κινδύνου για στεφανιαία πάθηση της καρδιάς δεν είναι απαραίτητα αιτιολογική, ωστόσο, μπορεί να αντικατοπτρίζει μία αιτιολογική σχέση μεταξύ του βαθμού απορρόφησης χοληστερόλης και του κινδύνου για στεφανιαία πάθηση της καρδιάς.

Επιπρόσθετα, σημειώνεται ότι δεν έχουν δημοσιευθεί κλινικές δοκιμές που να υποδεικνύουν ότι οι στανόλες έχουν μεγαλύτερη επίδραση στη μείωση της χοληστερόλης από τις στερόλες. Επισημαίνεται, επίσης, ότι υπάρχει εκτενές έργο το οποίο καταδεικνύει ότι οι φυτικές στερόλες, έχουν αποτελέσει μέρος της δίαιτας του ανθρώπου για χιλιετίες, κάτι το οποίο δεν μπορεί να λεχθεί και για τις στανόλες, και έχουν αναγνωριστεί, γενικά, ως ασφαλείς. Πάντως, οι υποστηρικτές και των δύο απόψεων φαίνονται να συμφωνούν στο συμπέρασμα ότι οι φυτικές στερόλες και στανόλες είναι ένας χρήσιμος διαιτητικός βοηθός σε μία συνετή δίαιτα για τη μείωση της χοληστερόλης (Ntanios F et al., 2000).

Η κατανάλωση εστέρων φυτικών στερολών και στανολών δεν φαίνεται να έχει σημαντικές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων και των γαστρεντερικών διαταραχών. Επιπρόσθετα, μέχρι σήμερα, δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της κατανάλωσης εστέρων φυτικών στερολών και στανολών και φαρμάκων (Nguyen TT, 1999²). Έχει ήδη διατυπωθεί η άποψη ότι οι εστέρες φυτικών στερολών φαίνονται να μειώνουν τη χοληστερόλη ορού αίματος καθώς ανταγωνίζονται με αυτή σε ό,τι αφορά στη διαλυτοποίησή της στη μικκυλιακή φάση εντός του εντερικού περιβάλλοντος. Έτσι, είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι αυτή η φυσιοχημική τους ιδιότητα είναι δυνατό να μειώνει την απορρόφηση και άλλων λιπόφιλων συστατικών, όπως είναι οι λιποδιαλυτές βιταμίνες και τα καροτενοειδή (Simons LA, 2002), ((Krauss RM et al., 2001).

Οι φυτικές στερόλες έχουν, γενικά, αποδειχθεί αποτελεσματικές και δεν φαίνονται να προκαλούν σημαντική πλημμελή απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων και των λιποδιαλυτών βιταμινών (Jenkins DJA και Kendall CWC, 1999). Πιο συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι από τις μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό να εξετάσουν την επίδραση των εστέρων φυτικών στερολών και στανολών στην απορρόφηση λιπόφιλων χημικών ενώσεων, όπως το β-καροτένιο και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες, προκύπτουν τα ακόλουθα στοιχεία. Αυξάνοντας την πρόσληψη τροφίμων πλούσιων σε καροτενοειδή, όπως τα φρούτα και τα λαχανικά, σε μία χαμηλή σε λίπος δίαιτα, μπορεί να αναιρεθεί η μείωση που παρατηρείται με την κατανάλωση εστέρων φυτικών στερολών και στανολών στα επίπεδα του β-καροτενίου. Άλλωστε, σημειώνεται ότι οι ουσίες αυτές δεν φάνηκαν να επιδρούν σημαντικά στη λιποδιαλυτή βιταμίνη ρετινόλη, της οποίας πρόδρομο αποτελεί το β-καροτένιο. Επίσης, δεν προέκυψε επίδραση στα επίπεδα της 25-υδροξυ-βιταμίνης D. Η επίδραση των εστέρων φυτικών στερολών και στανολών δεν φάνηκε να ήταν σημαντική ούτε στα επίπεδα της α-τοκοφερόλης, ενώ, τέλος, καμία επίδραση των εστέρων φυτικών στερολών και στανολών δεν προέκυψε στην εξαρτώμενη από τη βιταμίνη K αιμόσταση όταν εξετάστηκαν ασθενείς που ακολουθούσαν αντιπηκτική αγωγή (Nguyen TT, 1999²).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το γεγονός ότι οι εμπλουτισμένες σε φυτικές στερόλες μαργαρίνες μειώνουν τα επίπεδα των LDL, αλλά μπορεί επίσης να μειώνουν και τα επίπεδα των καροτενοειδών στα υποκείμενα στα οποία χορηγούνται, σχεδιάστηκε μελέτη, στόχος της οποίας ήταν να εκτιμηθεί εάν η οδηγία ημερήσιας πρόσληψης συγκεκριμένων ποσοτήτων τροφίμων πλούσιων σε καροτενοειδή σε υποκείμενα που καταναλώνουν εστέρες φυτικών στερολών ή στανολών, θα μπορούσε να αποτρέψει μείωση των συγκεντρώσεων των καροτενοειδών στο πλάσμα τους. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 46 υπερχοληστερολαιμικοί εθελοντές. Κατά τη διάρκεια τριών εβδομάδων περίοδο παρέμβασης, δόθηκε στα υποκείμενα οδηγία να καταναλώνουν, σε ημερήσια βάση, πέντε ή και περισσότερες μερίδες φρούρων και λαχανικών, εκ των οποίων η μία ή και περισσότερες θα έπρεπε να είναι καρότα, γλυκοπατάτες, κολοκύθα, ντομάτες, βερίκοκα, σπανάκι ή μπρόκολο.

Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προέκυψε ότι η ενσωμάτωση χαμηλών σε λίπος μαργαρινών που περιείχαν εστέρες φυτικών στερολών ή στανολών σε μία χαμηλή σε λίπος δίαιτα οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων των LDL στο πλάσμα των εθελοντών κατά 7,3-9,4%. Η κατανάλωση μίας μερίδας φρούτων ή λαχανικών πλούσιων σε καροτενοειδή σε ημερήσια βάση, διατήρησε τις συγκεντρώσεις των καροτενοειδών στο πλάσμα στα επιθυμητά επίπεδα στους εθελοντές που κατανάλωσαν μαργαρίνη εμπλουτισμένη σε φυτικές στερόλες και στανόλες. Σημειώνεται, στο σημείο αυτό, ότι για πρώτη φορά αποδεικνύεται με την παρούσα μελέτη πως μία αύξηση στην πρόσληψη καροτενοειδών σε υποκείμενα που λαμβάνουν εστέρες φυτικών στερολών ή στανολών μπορεί να αναιρέσει ενδεχόμενη μείωση στα επίπεδα των καροτενοειδών στο πλάσμα τους (Noakes M et al., 2002).

Ιδιαίτερη ανησυχία έχει προκύψει για τη χορήγηση φυτικών στερολών και στανολών σε σιτιστερολαιμικούς ασθενείς. Η σιτιστερολαιμία είναι μία σπάνια πάθηση, η οποία σχετίζεται με την αποθήκευση λίπους και κληρονομείται με υπολειπόμενο τρόπο. Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Bhattacharyya και Connor το 1974. Στον κλινικό φαινότυπο περιλαμβάνονται ξανθώματα των τενόντων, εξελισσόμενη αρτηριοσκλήρυνση, αιμολυτικά επεισόδια, αρθρίτιδα και αρθραλγίες. Σχετίζεται, δε, με αυξημένες

συγκεντρώσεις φυτικών στερολών και στανολών στο πλάσμα και σε ιστούς. Οι ετεροζυγώτες φαίνονται κλινικά φυσιολογικοί και δεν παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις φυτικών στερολών και στανολών στο πλάσμα ή σε ιστούς (Salen G et al., 2000). Επισημαίνεται, στο σημείο αυτό, ότι ενώ η ομόζυγη κατάσταση είναι σπάνια και παρουσιάζει συγκεκριμένη κλινική εικόνα, δεν μπορεί να λεχθεί το ίδιο και για την ετερόζυγη κατάσταση, στην οποία όμως δεν μπορεί να αποκλεισθεί η υπεραπορρόφηση φυτικών στερολών και στανολών (Visser MN et al., 2000). Σε αυτά τα δεδομένα προστίθεται και το ακόλουθο. Σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό δεν είναι γνωστό ποιο ακριβώς ποσοστό ατόμων παρουσιάζει αυτή την κατάσταση, ενώ δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σχετικά με τις εμπλεκόμενες με τη σιτοστερολαιμία γενετικές μεταλλάξεις. Συνεπώς, αυτά τα στοιχεία πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν πριν γίνει οποιαδήποτε σύσταση για κατανάλωση τροφίμων περιεχόντων ποσότητες φυτικών στερολών ή στανολών.

Ανησυχία προκαλούν, επίσης, και οι ενδεχόμενες δυσμενείς επιδράσεις της μακροχρόνιας χορήγησης φυτικών στερολών και στανολών στα επίπεδα του β-καροτενίου και, ίσως, και άλλων λιποδιαλυτών βιταμινών, σε παιδιά. Τέλος, παρατηρείται απουσία δεδομένων σχετικά με τη χορήγηση των ουσιών αυτών σε εγκύους γυναίκες (Lichtenstein AH και Deckelbaum RJ, 2001).

ΣΕ ΠΟΙΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΥΣΤΗΝΕΤΑΙ Η ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ
ΠΟΣΟΤΗΤΕΣ ΦΥΤΙΚΩΝ ΣΤΕΡΟΛΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΝΟΛΩΝ

Μέχρι να πραγματοποιηθούν μακροπρόθεσμες μελέτες από τις οποίες να προκύπτει απουσία δυσμενών επιδράσεων σε όλα τα υποκείμενα που χρησιμοποιούν προϊόντα τροφίμων περιέχοντα εστέρες φυτικών στερολών ή

στανολών, αυτά θα πρέπει να προορίζονται για ενηλίκους που χρειάζονται μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης και LDL λόγω υπερχοληστερολαιμίας ή προκειμένου να καλύψουν την ανάγκη δευτερογενούς πρόληψης μετά από κάποιο αθηροσκληρυντικό περιστατικό (Lichtenstein AH και Deckelbaum RJ, 2001). Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η χορήγηση μαργαρίνης περιέχουσας εστέρες φυτικών στερολών και στανολών, η οποία προκαλεί δυσασπορρόφηση χοληστερόλης, είναι περισσότερο αποτελεσματική σε υποκείμενα τα οποία παρουσιάζουν αυξημένη απορρόφηση χοληστερόλης, ενώ η βιοσύνθεση χοληστερόλης σε αυτά είναι, αντιστοίχως, χαμηλή. Συνεπώς, ένα σημαντικό κριτήριο για τη χορήγηση προϊόντων τροφίμων που περιέχουν εστέρες φυτικών στερολών ή στανολών με σκοπό τη μείωση της χοληστερόλης θα πρέπει να είναι αυτό (Gylling H et al., 1997).

Αν και μπορεί να εξεταστεί και η χρήση τους ως διαιτητικό μέσο στη μέτρια έως σοβαρή υπερχοληστερολαιμία, όταν αυτή εμφανίζεται σε παιδιά, θα πρέπει να ελεγχθούν τα επίπεδα των λιποδιαλυτών βιταμινών στα τελευταία, και να πραγματοποιηθούν, και στην περίπτωση αυτή, μακροπρόθεσμες μελέτες σχετικά με την ασφάλειά τους. Παραμένει, επίσης, να καθορισθεί εάν οι φυτικές στερόλες και στανόλες θα πρέπει να χορηγούνται σε νορμοχοληστερολαιμικά υποκείμενα με άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία πάθηση της καρδιάς όπως, για παράδειγμα, χαμηλά επίπεδα HDL.

Προτάθηκε, από κάποιους ερευνητές, η άποψη ότι η εισαγωγή φυτικών στερολών και στανολών στην αγορά τροφίμων, με προσθήκη τους, για παράδειγμα, στις μαργαρίνες ή τα εδώδιμα έλαια, θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο για στεφανιαία πάθηση της καρδιάς σε ολόκληρο τον πληθυσμό. Σε κάθε περίπτωση, τα πρόσθετα κόστη αυτού του μέτρου θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν, καθώς επίσης, και η αποτελεσματικότητα αυτών των προϊόντων στο σύνολο του πληθυσμού, αλλά και τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλειά τους.

Συμπερασματικά, αναφέρεται ότι αν και η προσθήκη τροφίμων που περιέχουν εστέρες φυτικών στερολών και στανολών στις διατροφικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση του σχετικού με τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακού νοσήματος φαίνεται ωφέλιμη, χρειάζονται

περισσότερες πληροφορίες πριν καθιερωθεί η χρήση τους και παρουσιάζουν αυτά στο σύνολο του πληθυσμού ως μέρος της διαιτολογικής παρέμβασης στην πρόληψη της στεφανιαίας πάθησης της καρδιάς (Lichtenstein AH και Deckelbaum RJ, 2001).

Έχει ήδη αναφερθεί ότι υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες από τις οποίες έχει προκύψει σχέση μεταξύ της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και της στεφανιαίας πάθησης της καρδιάς, η οποία δεν αποδίδεται καθαρά στα κύρια μακροθρεπτικά συστατικά ή στις κύριες βιταμίνες και τα μέταλλα των τροφίμων αυτών. Αυτό προτείνει ότι άλλα συστατικά τους μπορεί να είναι σημαντικά στη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στοιχεία έχουν ήδη συγκεντρωθεί για τις φυτικές στερόλες, τις φυτικές στανόλες και τα φλαβονοειδή. Οι ουσίες αυτές οπωσδήποτε θα αποτελέσουν τμήμα της μελλοντικής έρευνας, ενώ θεωρείται βέβαιο ότι κατά τη διάρκεια της τελευταίας θα ταυτοποιηθούν και άλλα, άγνωστα ακόμη συστατικά, με παρόμοια δράση.

Προκειμένου τα στοιχεία που θα προκύψουν από τις μελέτες αυτές να είναι αξιόπιστα, θα πρέπει, κατά το σχεδιασμό τους, να ληφθούν υπ' όψιν οι ακόλουθες αρχές. Είναι απαραίτητη η περαιτέρω ανάπτυξη βάσεων δεδομένων ώστε να λαμβάνονται περισσότερο συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τα μικροθρεπτικά συστατικά των τροφίμων. Επίσης, θα πρέπει να επαναληφθούν μεγάλες, βασισμένες στον πληθυσμό μελέτες, στις οποίες να συμπεριλαμβάνονται συγκεντρωμένες διατροφικές πληροφορίες και να χρησιμοποιούνται βελτιωμένες διατροφικές βάσεις δεδομένων, ώστε να ποσοτικοποιηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η κατανάλωση μικροθρεπτικών συστατικών και να προσδιορισθούν, με ασφάλεια, οι σχέσεις των τελευταίων με την αθηροσκλήρυνση και άλλες χρόνιες παθήσεις. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να διεξαχθούν προσεκτικές μεταβολικές μελέτες, στις οποίες θα γίνεται χρήση νεότερων τεχνικών για τη μέτρηση της απορρόφησης της χοληστερόλης και τον έλεγχο του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, ώστε να προσδιορισθεί με ακρίβεια ο μηχανισμός δράσης των εξεταζομένων μικροθρεπτικών συστατικών. Τελικά, θα πρέπει να γίνει μία άμεση εκτίμηση της επίδρασης των μικροθρεπτικών συστατικών στο λιποπρωτεϊνικό προφίλ, τους αιμοστατικούς παράγοντες και τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Στο σημείο αυτό σημειώνεται ότι ένα στοιχείο το οποίο θα πρέπει οπωσδήποτε να ληφθεί υπ' όψιν είναι ότι ορισμένα μικροθρεπτικά συστατικά μπορεί να μη δρουν από μόνα τους, αλλά σε συνδυασμό με άλλα συστατικά της διατροφής. Συνεπώς, η παρατηρούμενη ωφέλεια μπορεί να προέρχεται από τη συνδυασμένη χορήγηση πολλών μικροθρεπτικών συστατικών.

Μέχρι να ολοκληρωθεί η συλλογή και η πλήρης κατανόηση των πληροφοριών που αναφέρθηκαν, η υιοθέτηση μιας ισορροπημένης διατροφής, στην οποία περιλαμβάνεται ευρεία ποικιλία φρούτων, λαχανικών και δημητριακών ολικής αλέσεως, συστήνεται ως η πιο συνετή οδός για την εξασφάλιση της βέλτιστης πρόσληψης μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών (Howard BV και Kritchevsky D, 1997), (Nicolosi RJ et al., 2001).

ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ

Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH, Μουτσόπουλος Χ (Πρόλογος-Μετάφραση-Επιμέλεια): Cecil Παθολογία. 3η έκδοση. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1996.

Arts ICW, Hollman PCH, Feskens EJM, de Mesquita HBB, Kromhout D. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74(2):227-232.

Bell JRC, Donovan JL, Wong R, Waterhouse AL, German JB, Walzem RL, Kasim-Karakas SE. (+)-Catechin in human plasma after ingestion of a single serving of reconstituted red wine. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;71(1):103-108.

Bosner MS, Lange LG, Stenson WF, Ostlund RE. Percent cholesterol absorption in normal women and men quantified with dual stable isotopic tracers and negative ion mass spectrometry. *Journal of Lipid Research*. 1999;40:302-308.

Cao G, Russell RM, Lischner N, Prior RL. Serum antioxidant capacity is increased by consumption of strawberries, spinach, red wine or vitamin C in elderly women. *Journal of Nutrition*. 1998;128(12):2383-2390.

Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70:491S-499S.

Donovan JL, Bell JR, Kasim-Karakas S, German JB, Walzem RL, Hansen RJ, Waterhouse AL. Catechin is present as metabolites in human plasma after consumption of red wine. *Journal of Nutrition*. 1999;129:1662-1668.

Duffy SJ¹, Vita JA, Holbrook M, Swerdloff PL, Keaney JF. Effect of acute and chronic tea consumption on platelet aggregation in patients with coronary

artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2001;21:1084.

Duffy SJ², Keaney JF, Holbrook M, Gokce N, Swerdloff PL, Frei B, Vita JA. Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:151.

Freedman JE, Parker C, Li L, Perlman JA, Frei B, Ivanov V, Deak LR, Iafrafi MD, Folts JD. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release. *Circulation*. 2001;103:2792.

Geleijnse JM, Launer LJ, van der Kuip DAM, Hofman A, Witteman JCM. Inverse association of tea and flavonoid intakes with incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;75(5):880-886.

Grundy S, Ahrens E, Davignon J. The interaction of cholesterol absorption and cholesterol synthesis in man. *Journal of Lipid Research*. 1969;10:304-315.

Gylling H, Puska P, Vartiainen E, Miettinen TA. Serum sterols during stanol ester feeding in a mildly hypercholesterolemic population. *Journal of Lipid Research*. 1999;40(4):593-600.

Gylling H, Radhakrishnan R, Miettinen TA. Reduction of serum cholesterol in postmenopausal women with previous myocardial infarction and cholesterol malabsorption induced by dietary sitostanol ester margarine. *Circulation*. 1997;96:4226-4231.

Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ. Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *Journal of Nutrition*. 2000;130:767-776.

Hallikainen MA, Uusitupa MJ. Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69(3):403.

Howard BV, Kritchevsky D. Phytochemicals and cardiovascular disease. *Circulation*. 1997;95:2591.

Jenkins DJA, Kendall CWC. Plant sterols, health claims and strategies to reduce cardiovascular disease risk. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999;18(6):559-562.

Jones P, Raeini-Sarjaz M, Ntanios FY, Vanstone CA, Feng JY, Parsons WE. Modulation of plasma lipid levels and cholesterol kinetics by phytosterol versus phytostanol esters. *Journal of Lipid Research*. 2000;41:697-705.

Jones PJ. Clinical nutrition: 7. Functional foods – more than just nutrition. *Canadian Medical Association*. 2002;166(12):1555.

Jones PJH, Ntanios FY, Raeini-Sarjaz M, Vanstone CA. Cholesterol-lowering efficacy of a sitostanol-containing phytosterol mixture with a prudent diet in hyperlipidemic men. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69(6):1144-1150.

Karlson P, Gerok W, Groß W, Σέκερης ΚΕ (μετάφραση-επιμέλεια): Κλινική Παθολογική Βιοχημεία. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 1993.

Knekt P, Kumpulainen J, Jarvinen R, Rissanen H, Heliovaara M, Reunanen A, Hakulinen T, Aromaa A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;76(3):560-568.

Koga T, Meydani M. Effect of plasma metabolites of (+)-catechin and quercetin on monocyte adhesion to human aortic endothelial cells. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;73(5):941-948.

Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, Jeor SS, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Scientific Statement: AHA Dietary Guidelines. *Journal of Nutrition*. 2001;131:132-146.

Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabate J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70:504S-511S.

Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ*. 1999;318:1471-1480.

Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ*. 2000;320:861-864.

Law MR, Wald JN, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308:367-372.

Lichtenstein AH, Deckelbaum RJ. Stanol/Sterol ester-containing foods and blood cholesterol levels. *Circulation*. 2001;103(8):1177.

Mahan LK, Escott-Stump S: Krause's Food, Nutrition, & Diet Therapy. 10th edition. United States of America, W.B. Saunders Company, 2000.

Maki KC, Davidson MH, Umprowicz DM, Schaefer EJ, Diclin MR, Ingram KA, Chen S, McNamara JR, Gebhart BW, Ribaya-Mercado JD, Perrone G, Robins SJ, Franke WC. Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74:33-43.

Manach C, Scalbert A, Morand C, Remese C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(5):727-747.

Mathur S, Devaraj S, Grundy SM, Jialal I. Cocoa products decrease low density lipoprotein oxidative susceptibility but do not affect biomarkers of inflammation in humans. *Journal of Nutrition*. 2002;132:3663-3667.

McPhee S, Μουτσόπουλος Χ: Παθολογική Φυσιολογία. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2000.

Middleton E, Kandaswami C, Theocharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews*. 2000;52(4):673-751.

Miettinen TA, 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*. 1995;333:1308-1312.

Miettinen TA, Strandberg TE, Gylling H. Noncholesterol sterols and cholesterol lowering by long-term simvastatin treatment in coronary patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20:1340.

Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, Παπαδόπουλος ΙΣ, Παπαδόπουλος Γ (επιμελητές ελληνικής έκδοσης): Φαρμακολογία. 2η έκδοση. Αθήνα, Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρ. Παρισιάνος», 1998.

Neil HAW, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis*. 2001;156:329-337.

Nguyen TT¹. Plant stanol esters margarine lowers cholesterol as part of a low fat, low cholesterol diet. *BMJ*. 1999;319(7203):186.

Nguyen TT². The cholesterol-lowering action of plant stanol esters. *Journal of Nutrition*. 1999;129:2109-2112.

Nicolosi RJ, Wilson TA, Lawton C, Handelsman GJ. Dietary effects on cardiovascular disease risk factors: beyond saturated fatty acids and cholesterol. *Journal of the American College of Nutrition*. 2001;20(90005):421S-427S.

Nigon F, Serfaty-Lacrosnière C, Beucier I, Chauvois D, Neveu C, Giral P, Chapman J, Bruckert E. Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in Hyperlipidemic Subjects with low cholesterol intake: effect of fibrate treatment. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(7):634-640.

Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DEC, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PAM. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74(4):418-425.

Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;75(1):79-86.

Ntanos F, Meijer G, Hepburn P. Comments on the Review by Nguyen et al. (1999). *Journal of Nutrition*. 2000;130(9):2390.

Ntanos FY, Homma Y, Ushiro S. A spread enriched with plant sterol-esters lowers blood cholesterol and lipoproteins without affecting vitamins A and E in normal and hypercholesterolemic Japanese men and women. *Journal of Nutrition*. 2002;132:3650-3655.

O' Byrne DJ, Devaraj S, Grundy SM, Jialal I. Comparison of the antioxidant effects of Concord grape juice flavonoids α -tocopherol on markers of oxidative

stress in healthy adults. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;76(6):1367-1374.

Ostlund RE, Spilburg CA, Stenson WF. Sitostanol administered in lecithin micelles potentially reduces cholesterol absorption in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70:826-831.

Pignatelli P, Pulcinelli FM, Celestini A, Lenti L, Ghiselli A, Gazzaniga PP, Violi F. The flavonoids quercetin and catechin synergistically inhibit platelet function by antagonizing the intracellular production of hydrogen peroxide. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(5):1150-1155.

Rein D¹, Paglieroni TG, Pearson DA, Wun T, Schmitz HH, Gosselin R, Keen CL. Cocoa and wine polyphenols modulate platelet activation and function. *Journal of Nutrition*. 2000;130:2120S-2162S.

Rein D², Lotito S, Holt RR, Keen CK, Schmitz HH, Fraga CG. Epicatechin in human plasma: in vivo determination and effect of chocolate consumption on plasma oxidation status. *Journal of Nutrition*. 2000;130:2109S-2114S.

Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Annals of Internal Medicine*. 1996;125(5):684-389.

Salen G, Xu G, Tint GS, Batta AK, Shefer S. Hyperabsorption and retention of campestanol in a sitosterolemic homozygote: comparison with her mother and three control subjects. *Journal of Lipid Research*. 2000;41(11):1883-1889.

Scalbert A, Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;130:2073S-2085S.

Serafini M, Maiani G, Ferro-Luzzi A. Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in humans. *Journal of Nutrition*. 1998;128(6):1003-1007.

Shanmuganayagam D, Beahm MR, Osman HE, Krueger CG, Reed JD, Folts JD. Grape seed and grape skin extracts elicit a greater antiplatelet effect when used individually in dogs and humans. *Journal of Nutrition*. 2002;132:3592-3598.

Simons LA. Additive effect of plant sterol-ester margarine and cerivastatin in lowering low-density lipoprotein cholesterol in primary hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90:737-740.

Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1999;100:1050-1055.

Steinberg D, Lewis A. Conner memorial lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*. 1997;95:1062-1071.

Theriault A, Wang Q, Van Iderstine SC, Chen B, Franke AA, Adeli K. Modulation of hepatic lipoprotein synthesis and secretion by taxifolin, a plant flavonoid. *Journal of Lipid Research*. 2000;41:1969-1979.

Thompson GR¹. Benecol is effective with low fat diet. *BMJ*. 1999;319(7203):186.

Thompson GR². Cholesterol lowering margarine is effective. *BMJ*. 1999;319:1200.

Tunstall-Pedoe H. Nuts to you (...and you, and you). *BMJ*.1998;317:1332-1333.

Uusitupa M. Efficacy of plant stanol ester margarine in subjects consuming healthy fat. *BMJ*. 1999;319(7203):186.

van Heyningen C¹. Cholesterol lowering margarine may not be useful in healthy fat modified diet. *BMJ*. 1999;319:186.

van Heyningen C². Response. *BMJ*. 1999;319(7203):186.

Vissers MN, Zock PL, Meijer GW, Katan MB. Effect of plant sterols from rice bran oil and triterpene alcohols from sheanut oil on serum lipoprotein concentrations in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(6):1510-1515.

Vuorio AF, Gylling H, Turtola H, Kontula K, Ketonen P, Miettinen TA. Stanol ester margarine alone and with simvastatin lowers serum cholesterol in families with familial hypercholesterolemia caused by the FH-North Karelia mutation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000;20:500.

Wan Y, Vinson JA, Etherton TD, Proch J, Lazarus SA, Kris-Etherton PM. Effects of cocoa powder and dark chocolate on LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;74(5):596-602.

Wang JF, Schramm DD, Holt RR, Ensunsa JL, Fraga CG, Schmitz HH, Keen CL. A dose-response effect from chocolate consumption on plasma epicatechin and oxidative damage. *Journal of Nutrition*. 2000;130:2115S-2119S.

Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1998;52:334-343.

Wollin SD, Jones PJH. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. *Journal of Nutrition*. 2001;131:1401-1404.

Wu X, Cao G, Prior RL. Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry. *Journal of Nutrition*. 2002;132:1865-1871.

Young JF, Nielsen SE, Haraldsdottir J, Daneshvar B, Lauridsen ST, Knuthsen P, Crozier A, Sandstrom B, O Dragsted L. Effect of fruit juice intake on urinary quercetin excretion and biomarkers of antioxidative status. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;69(1):87-94.