



*Διδακτορική διατριβή*

***Η επίδραση της πρόσληψης φυτικών στερολών και ελαιολάδου σε παράγοντες κινδύνου  
καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο***

---

**Θεοδώρα-Ειρήνη Σιαλβέρα**

**Μέλη επιτροπής**

**Επιβλέπων καθηγητής:** Ζαμπέλας Αντώνιος

**Μέλη:** Κωμαΐτης Μιχαήλ

Καψοκεφάλου Μαίρη

Αθήνα 2012

*Στους αγαπημένους μου γονείς μου,*

*Νίτσα και Γιώργο*

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο Αντώνη Ζαμπέλα για τη συνεργασία και την εμπιστοσύνη όλα αυτά τα χρόνια, για την υποστήριξη και τη βοήθεια και πάνω απ' όλα για το γεγονός ότι αυτός είναι ο πρώτος που μου δίδαξε πώς να λειτουργώ και να σκέφτομαι ως μέλος μιας ομάδας. Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τον θαυμασμό μου στον επιστήμονα καθηγητή μου, αλλά κυρίως στον «άνθρωπο» καθηγητή μου, για την αμέριστη ψυχική και ηθική του συμπαράσταση σε όλες τις δύσκολες στιγμές μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Υφαντή, που κατά την παραμονή μου στον Ευαγγελισμό με βοήθησε ιδιαίτερα στην παρακολούθηση των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τον κ. Ρίχτερ, για την ουσιαστική του βοήθεια στην πραγμάτωση της έρευνάς μου, με τη σημαντική του βοήθεια στην Ευρωκλινική Αθηνών, αλλά κυρίως γιατί τη ψυχική υποστήριξη ως αληθινός φίλος.

Ευχαριστώ τέλος από καρδιάς την οικογένειά μου, τη μητέρα μου και τον πατέρα μου, αλλά και τους φίλους μου που είναι πάντα δίπλα μου, με ακούν, με ανέχονται, με στηρίζουν, αισθάνονται περήφανοι για μένα και με εμπνέουν όλα αυτά τα χρόνια.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο σήμερα επηρεάζει περίπου το ¼ του πληθυσμού, ορίζεται ως ένα σύνολο από αλληλοσχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι φαίνεται να προωθούν άμεσα τόσο την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου όσο και τον αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου είναι χαμηλός σε διάφορες χώρες, στις οποίες καταναλώνονται υψηλά επίπεδα μονοακόρεστου λίπους. Από την άλλη πλευρά, η πρόσληψη φυτοστερολών από εθελοντές κάτω από μια ευρεία κλίμακα συνθηκών μελέτης, έχει συμβάλει στη μείωση των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης κατά 0,5-26% και 2-33% αντίστοιχα.

Σκοπός της πρωταρχικής πιλοτικής μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και οι φυτοστερόλες έχουν συνεργιστική δράση στα επίπεδα των λιπιδίων πλάσματος. Συμμετείχαν εθελοντικά είκοσι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, άνδρες, ηλικίας 35-65 ετών. Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε ήταν παράλληλου, μονού-τυφλού μοντέλου, που περιελάμβανε δύο 4-εβδομάδων περιόδους παρέμβασης. Κατά τη διάρκεια κάθε διαιτητικής παρέμβασης οι ασθενείς ακολουθούσαν τη συνήθη διαίτα τους. Στην ομάδα ελέγχου Α δόθηκε πακέτο 30 γρ. ελαιόλαδο κλασικό/ ημέρα και 1 γιαούρτι ελέγχου/ ημέρα. Στην ομάδα παρέμβασης Β δόθηκε ένα πακέτο 30 γρ. αγουρέλαιου/ ημέρα και 2 ροφήματα γιαουρτιού τα οποία περιείχαν 4 γρ. φυτοστερολών/ ημέρα. Το βάρος διατηρήθηκε σταθερό και στις 2 ομάδες κατά τη διάρκεια των τεσσάρων εβδομάδων. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, παρά μόνο μία τάση στην ολική χοληστερόλη, στην

LDL- και HDL-χοληστερόλη και στα τριγλυκερίδια. Η πιλοτική μελέτη έδωσε μία σημαντική πρώτη εικόνα για τη δράση των φυτοστερολών, όχι όμως και για τη συνέργειά τους με το ελαιόλαδο.

Για το λόγο αυτό ο σχεδιασμός της μελέτης μας στράφηκε προς την προσθήκη φυτοστερολών, δεδομένου, επίσης, ότι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν ταυτόχρονα και υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης. Στην κύρια μελέτη συμμετείχαν 108 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο με 2 ομάδες παρέμβασης και ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης ζητήθηκε να καταναλώνουν 2 ροφήματα γιαουρτιού την ημέρα, που τους παρείχαν 4 γρ. φυτοστερολών/ ημέρα και στην ομάδα ελέγχου δόθηκε ένα ρόφημα γιαουρτιού χωρίς φυτοστερόλες. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 2 μήνες και οι ασθενείς ακολούθησαν τη συνήθη δυτικού τύπου διαίτά τους. Στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης (15.9%), στην LDL- χοληστερόλη (20.3%) και στα επίπεδα τριγλυκεριδίων (19.1%) αν και δεν άλλαξαν τις διατροφικές τους συνήθειες. Επιπλέον, στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων και της απολιποπρωτεΐνης B (ApoB). Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην HDL-χοληστερόλη, στην apoA1, στην γλυκόζη αίματος, στην C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, στα επίπεδα ινωδογόνου και στην αρτηριακή πίεση. Βέβαια, επειδή αρκετές μελέτες έχουν παρατηρήσει μείωση των επιπέδων λιπόφιλων αντιοξειδωτικών, όπως τα καροτενοειδή και τις τοκοφερόλες, μετά από κατανάλωση τροφών που περιέχουν φυτικές στερόλες και στανόλες, ο δευτερεύων στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση των φυτοστερολών, στη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις προσλήψεις μακρο- και μικρο- θρεπτικών συστατικών

μεταξύ των 2 ομάδων και των παρεμβάσεών τους. Η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος, μετά από 2 μήνες παρέμβασης δεν άλλαξε σημαντικά μεταξύ και εντός των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου, είτε με τη χρήση μέτρησης της FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power of plasma), είτε με την ORAC(Oxygen Radical Absorbance Capacity).

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη κλινική μελέτη η οποία παρατήρησε μείωση επιπέδων των μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων μετά την προσθήκη φυτοστερολών σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Αν και δεν υπάρχουν ακόμη άμεσα διαθέσιμες αποδείξεις για την ικανότητα των φυτοστερολών να μειώνουν την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου, η καλά τεκμηριωμένη και εδραιωμένη υπολιπιδαιμική τους δράση αποτελεί τη βάση για τις συστάσεις, ώστε να τις περιλαμβάνουν στις στρατηγικές για τη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης.

## THESIS ABSTRACT

The metabolic syndrome, which currently affects about  $\frac{1}{4}$  of the population, is defined as a constellation of interrelated risk factors, which appears to directly promote the development of cardiovascular disease and increased risk for type II diabetes. Several epidemiological studies have shown that the prevalence of coronary artery disease is low in several countries that consume high levels of monounsaturated fat. On the other hand, the intake of phytosterols from human volunteers under a wide range of study conditions, has contributed to lowering total and LDL cholesterol by 0.5-26% and 2-33%, respectively.

Primary purpose of the pilot study was to investigate whether monounsaturated fatty acids and phytosterols have a synergistic effect on plasma lipid levels. Twenty patients with metabolic syndrome, male sex, age 35-65 years, volunteered. The study was conducted in a parallel, single-blind model that included two 4-week intervention periods. During each dietary intervention, patients followed their usual diet. In the control group A was given a 30 g package olive oil/day and a control yogurt 1/day. In the intervention group B was given a packet of 30 grams green olive oil/day and 2 yogurt drinks which contained 4 grams phytosterols/day. The weight remained stable in the 2 groups during the four weeks. No statistically significant differences in clinical characteristics of participants, were observed, only a trend in total cholesterol, LDL- and HDL-cholesterol and triglycerides. The pilot study gave an important first impression of the action of phytosterols, but not their synergy with olive oil.

For this reason the design of our study turned to the addition of phytosterols, only, as also the patients with metabolic syndrome exhibit simultaneously high LDL-cholesterol levels. The main study involved 108 patients with metabolic syndrome, with 2 intervention and control groups. In the intervention group were asked to consume 2 yogurt mini drinks/day, that gave them 4 grams phytosterols/day and in the control group were given a yogurt drink without phytosterols. The duration of the intervention was 2 months and the patients followed the usual Westernized diet. In the intervention group we observed significantly decreased total cholesterol (-15.9%), LDL-cholesterol (-20.3%) and triglycerides (-19.1%), although they haven't changed their eating habits. Furthermore, in the intervention group there was a reduction in levels of small and dense LDL particles and in the apolipoprotein B (ApoB) levels. There were no changes in HDL-cholesterol, apoA1, blood glucose, C-reactive protein, fibrinogen levels and in blood pressure. Of course, because several studies have observed reduced levels of lipophilic antioxidants such as carotenoids and tocopherols, after eating foods containing plant sterols and stanols, the secondary objective of this study was to examine the effect of plant sterols in the total antioxidant plasma capacity. According to the results, there were no differences in the intakes of macro-and micro-nutrients between the 2 groups and their activities. The total antioxidant capacity of plasma after 2 months of intervention did not change significantly between and within intervention and control groups, or by using measurement of FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power of plasma), or the ORAC assay (Oxygen Radical Absorbance Capacity).

To our knowledge, this is the first clinical study that observed reduced levels of small dense LDL particles, after the supplementation with phytosterols in patients with



metabolic syndrome in free living conditions. Although there is still no readily available evidence of the ability of phytosterols to reduce the incidence of cardiovascular disease, well documented and established hypolipidemic action, is the basis for recommendations to include in their strategies for lowering LDL-cholesterol.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:**

Μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακά νοσήματα, φυτοστερόλες, ασφάλεια, μικρά πυκνά LDL σωματίδια, ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος

**KEY WORDS:**

Metabolic syndrome, cardiovascular disease, phytosterols, safety, small and dense LDL particles, total antioxidant capacity

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

<b>ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b> .....	10
<b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</b> .....	13
<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b> .....	16

### **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ</b> .....	18
<b>1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ</b> .....	19
<b>1.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ</b> .....	21
<b>1.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ</b> .....	27
<b>1.4 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ</b> .....	34
<b>1.5 ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ</b> .....	38
<b>1.5.1 ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ</b> .....	39
<b>1.5.2 HDL-ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ</b> .....	40
<b>1.5.3 ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ</b> .....	40
<b>1.5.4 ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ</b> .....	43
<b>1.5.5 ΓΛΥΚΟΖΗ</b> .....	45
<b>1.5.6 LDL-ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ</b> .....	47

## **2. ΦΥΤΟΣΤΕΡΟΛΕΣ**

<b>2.1</b>	<b>ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ</b>	<b>51</b>
<b>2.2</b>	<b>ΠΗΓΕΣ</b>	<b>53</b>
<b>2.3</b>	<b>ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ</b>	<b>54</b>
<b>2.4</b>	<b>ΥΠΟΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ</b>	<b>55</b>
<b>2.5</b>	<b>ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ</b>	<b>71</b>
<b>2.6</b>	<b>ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ</b>	<b>74</b>
<b>2.7</b>	<b>ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΟΛΙΚΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ</b>	<b>76</b>

## **Β΄ ΜΕΡΟΣ ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>3.</b>	<b>ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ – ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ</b>	<b>80</b>
<b>4.</b>	<b>ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ - ΠΙΛΟΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ</b>	<b>84</b>
<b>4.1</b>	<b>ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ</b>	<b>84</b>
<b>4.2</b>	<b>ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ</b>	<b>85</b>
<b>4.3</b>	<b>ΕΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΤΗΣΕΙΣ</b>	<b>87</b>
<b>4.4</b>	<b>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b>	<b>88</b>
<b>4.5</b>	<b>ΑΠΟΤΕΛΣΜΑΤΑ</b>	<b>88</b>
<b>4.6</b>	<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	<b>90</b>
<b>5.</b>	<b>ΚΥΡΙΑ ΜΕΛΕΤΗ</b>	<b>95</b>

<b>5.1 ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ-ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>101</b>
<b>5.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>103</b>
<b>5.3 ΕΘΕΛΟΝΤΕΣ.....</b>	<b>103</b>
<b>5.4 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....</b>	<b>104</b>
<b>5.5 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ.....</b>	<b>105</b>
<b>5.6 ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ.....</b>	<b>106</b>
<b>5.7 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΟΛΙΚΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ.....</b>	<b>109</b>
<b>5.8 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....</b>	<b>113</b>
<b>5.9 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>114</b>
<b>6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>129</b>
<b>7. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>138</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>141</b>

## **ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ**

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

AAPH: 2,2'-azobis-2-methyl-propanimidamide, dihydrochloride

ABCG5/ABCG8: Adenosine triphosphate binding cassette

ADA: American Diabetes Association

AHA: American Heart Association

ALA: α-Linolenic Acid

Apo A-I: Apolipoprotein A-I

Apo B: Apolipoprotein B

AUC: Area under curve

BMI: Body mass index

CETP: Cholesteryl ester transfer protein

CRP: C - Reactive Protein

CV: Cardiovascular

DHA: DocosaHexaenoicAcid

DROP: Dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and high blood pressure

DPPH: 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl

EDTA: Ethylene-diamineteraacetic acid

EFSA: European food safety authority

EGIR: European Group for Study of Insulin Resistance

EPA: EicosaPentaenoicAcid

ET: Electron transfer

FH: Familial hypercholesterolaemia

FCH: Familial combined hypercholesterolaemia

FMD: Flow-mediated dilatation

FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power

GpX: Glutathione peroxidase

HAT: Hydrogen atom transfer

HCl: Hydrochloric acid

HDL: High density lipoprotein

IDL: Intermediate-density lipoprotein

IDF: International Diabetes Federation

IGT: Impaired glucose tolerance

IFG: Impaired fasting glucose

IL-6: Interleukin-6

LDL: Low density lipoprotein

MUFA: MonoUnsaturated Fatty Acids

NCEP: National Cholesterol Education Program

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NHLBI: National Heart Lung Blood Institution

NMR: Nuclear magnetic resonance

NPC1L1: Neimann Pick C1 Like 1

ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity

PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1

POD: Peroxidase

PUFAs: PolyUnsaturated Fatty Acids

RBC: Red blood catalase

Sd-LDL: Small dense-Low density lipoprotein

SOD: Superoxide dismutase

SREBPs: Sterol Response Element – Binding Proteins

TEAC: Trolox-equivalent antioxidant capacity

TG: Triglycerides

TLC: Therapeutic Lifestyle Change Diet

TNF-a: Tumor Necrosis Factor-a

TPTZ: Tripyridyl triazine

UH: Undefined hypercholesterolaemia

VLDL: Very low density lipoprotein

WHO: World Health Organization

W/H : waist to hip ratio





## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας και χαρακτηρίζονται ως σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), περίπου 16,7 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από καρδιαγγειακά νοσήματα [1]. Συγκεκριμένα, περίπου 17,5 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από καρδιαγγειακά νοσήματα κατά το έτος 2005. Αυτό συνιστά το 30% της συνολικής θνησιμότητας παγκοσμίως [2]. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για περισσότερους από 4,3 εκατομμύρια θανάτους ετησίως στην Ευρώπη και για περισσότερους από 2 εκατομμύρια θανάτους στην ΕΕ. Επίσης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για το 48% της συνολικής θνησιμότητας στην Ευρώπη και για το 42% στην ΕΕ. Παραδείγματα καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών της καρδιάς, των αγγείων του εγκεφάλου και των αρτηριών της περιφέρειας. Η στεφανιαία αρτηριακή νόσος αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία θανάτου στην Ευρώπη (1,92 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως) και την ΕΕ (741.000 θάνατοι ετησίως) [3]. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του ΠΟΥ, 15 εκατομμύρια άνθρωποι, ετησίως, προσβάλλονται από εγκεφαλικό επεισόδιο, εκ των οποίων 5 εκατομμύρια καθίστανται ανάπηροι [4]. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με εκτιμήσεις του ΠΟΥ, το 2005 σημειώθηκαν 5,7 εκατομμύρια θάνατοι, παγκοσμίως, από εγκεφαλικό επεισόδιο [5]. Τα εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν τη δεύτερη συνηθέστερη αιτία θανάτου στην Ευρώπη (1,24 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως) και στην ΕΕ (508.000 θάνατοι ετησίως) [3]. Επιπλέον, περίπου 27 εκατομμύρια άνθρωποι σε Ευρώπη και Βόρεια Αμερική πάσχουν από περιφερειακή αρτηριακή νόσο, εκ των οποίων τα 10,5 εκατομμύρια εκτιμάται ότι

παρουσιάζουν συμπτώματα, ενώ τα 16,5 εκατομμύρια είναι ασυμπτωματικοί. Τέλος, παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως το κάπνισμα, η υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης αίματος, τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, το υπερβάλλον σωματικό βάρος, ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, καθώς και η αυξημένη πρόσληψη λίπους, ιδιαίτερα κορεσμένου, παράλληλα με τη χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, εμφανίζονται σε υψηλά ποσοστά παγκοσμίως και παρουσιάζουν ανοδική τάση [6].

## **1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Η σχέση μεταξύ κεντρικής παχυσαρκίας, ινσουλινοαντοχής, υπερινσουλιναϊμίας, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης, διαβήτη και αθηροσκλήρωσης έχει μελετηθεί εκτενώς τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες. Ωστόσο, το σύμπλεγμα των μεταβολικών ανωμαλιών και διαταραχών στη φυσιολογία παρατηρήθηκε, πολύ νωρίς, το 1923 από τον Kylin, ο οποίος περιέγραψε ένα σύνδρομο με συνυπάρχουσα υπέρταση, υπεργλυκαιμία και υπερουριχαιμία [7]. Το 1947 ο Vague έστρεψε το ερευνητικό του ενδιαφέρον στην επίδραση της κατανομής του σωματικού λίπους στις μεταβολικές ανωμαλίες, αλλά το σύμπλεγμα των παραγόντων κινδύνου αθηροσκλήρωσης που προσδιορίζουν το μεταβολικό σύνδρομο αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1983 [8,9]. Το 1988, ο Reaven εισήγαγε τον όρο *σύνδρομο X*, με την ινσουλινοαντίσταση ως έναν κοινό παρανομαστή του συνδρόμου [10]. Μετέπειτα, η ινσουλινοαντίσταση, είχε παρουσιαστεί ως η βασική και θεμελιώδης διαταραχή του συνδρόμου και γι' αυτό πολλοί ερευνητές το είχαν κατονομάσει ως σύνδρομο «ινσουλινοαντίστασης» [11]. Έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα

συνώνυμα, εκτός του συνδρόμου X για τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου όλων μαζί, όπως πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο, σύνδρομο DROP (dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and high blood pressure), «θανατηφόρο κουαρτέτο» από τους Kaplan *et al* και «υπερτριγλυκεριδαιμική μέση» και Lemieux *et al* [12,13].

Η υψηλή συσχέτιση του διαβήτη τύπου 2 με την καρδιαγγειακή νόσο οδήγησε στη υπόθεση ότι οι παραπάνω ασθένειες έχουν κοινή αιτιογένεια. Ο Οργανισμός Παγκόσμιας Υγείας καθώς και άλλοι οργανισμοί κωδικοποίησαν αυτή την υπόθεση ως το «μεταβολικό σύνδρομο». Μετέπειτα το National Cholesterol Educational Program's Adult Treatment Panel III report (NCEP ATP III) αναγνώρισε τη σημασία του συνδρόμου στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, (Executive Summary of the third report of NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001), και αποδέχεται αυτό το σύμπλεγμα των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου ως «μεταβολικό σύνδρομο». Με αυτή την ονομασία αποφεύγεται η σύγχυση, πως η ινσουλινοαντίσταση είναι η πρωταρχική ή/ και η μοναδική αιτία που σχετίζεται με τους παράγοντες κινδύνου [14]. Από τότε που έγινε η περιγραφή του συνδρόμου από τον Reaven [10], πολλές άλλες διαταραχές έχουν συσχετισθεί με αυτό, όπως η κεντρικού τύπου (κοιλιακή) παχυσαρκία, τα υψηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης B, τα μικρά πυκνά σωματίδια της LDL- χοληστερόλης, καθώς και διαταραχές στην πήξη [15,16]. Άλλα χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν προφλεγμονώδεις καταστάσεις (υψηλά επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, C-RP), υπερουριχαιμία, μικρολευκωματουρία και θρομβώσεις [17,18]. Επομένως, ο αθηρογόνος φαινότυπος περιλαμβάνει αυξημένα επίπεδα πλάσματος των τριγλυκεριδίων (TG), της

απολιποπρωτεΐνης Β, του αριθμού των μικρών και πυκνών σωματιδίων χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), και ταυτόχρονα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (ιδιαίτερα της HDL<sub>2</sub> χοληστερόλης) και απολιποπρωτεΐνης Α-I [19].

Σήμερα, το μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται σύμφωνα με το AHA/ NHLBI, ως ένα σύνολο από αλληλοσχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι έχουν μεταβολική προέλευση – μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου – και οι οποίοι φαίνεται ότι προωθούν άμεσα την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [20]. Ο ίδιος οργανισμός αναγνωρίζει έναν ακόμη συνδυασμό καταστάσεων, τους θεμελιώδεις παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι θεωρούνται οι κινητήριες δυνάμεις που προκαλούν τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, οι θεμελιώδεις παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η κεντρική παχυσαρκία [13,21,22], η ινσουλινοαντίσταση [10,23] και άμεσα συσχετιζόμενες καταστάσεις μπορεί να αποτελούν, η καθιστική ζωή ή μειωμένη φυσική δραστηριότητα [21,24], το γήρας [25] και ορμονικές διαταραχές [26]. Ενώ, αντίστοιχα με τον όρο μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου ονομάζονται αυτοί που άμεσα επηρεάζουν την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

## **1.2. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Εξαιτίας του τεκμηριωμένου πλέον υψηλού σχετικού κινδύνου για συμβάματα αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου και διαβήτη τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο αναμφίβολα επιφέρει δια βίου έναν σχετικά υψηλό κίνδυνο για αυτές τις

διαταραχές, ακόμη και όταν ο βραχυπρόθεσμος (10-ετίας) κίνδυνος βρίσκεται στο εύρος του χαμηλού προς μέτριου.

Στην προσπάθεια, λοιπόν, να αντιμετωπισθεί το μεταβολικό σύνδρομο στην κλινική πρακτική, διάφοροι οργανισμοί έχουν προσπαθήσει να διατυπώσουν απλά κριτήρια για τη διάγνωσή του. Η πρώτη προσπάθεια ορισμού των διαγνωστικών κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου έγινε από συμβουλευτική επιτροπή ειδικών, στα πλαίσια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO), κατά την πιο πρόσφατη ταξινόμηση του συνδρόμου το 1998. Η επιτροπή υπογράμμισε την υψηλή συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου, τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου που συνεπάγεται και τον λανθάνων, κύριο ρόλο της αντίστασης στην ινσουλίνη στην ανάπτυξη των υπόλοιπων διαταραχών. Τα κριτήρια για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου κατά WHO περιλαμβάνουν την παρουσία τουλάχιστον ενός από τα παρακάτω στοιχεία: διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT), διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG), σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ή μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (οριζόμενη ως πρόσληψη γλυκόζης, κατά τη διάρκεια υπερινσουλιναιμικών ευγλυκαιμικών συνθηκών, κάτω από το κατώτερο τριτατημόριο του υπό έρευνα γενικού πληθυσμού) και ταυτόχρονη παρουσία δύο ή περισσότερων από τα εξής στοιχεία: αυξημένη αρτηριακή πίεση ( $\geq 140/90$  mmHg), αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $\geq 150$  mg/dl ή  $\geq 1,7$  mmol/l) ή και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης (άντρες  $< 35$  mg/dl ή  $0,9$  mmol/l, γυναίκες  $< 39$  mg/dl ή  $< 1,0$  mmol/l), κεντρική παχυσαρκία (W/H, waist to hip ratio, άντρες  $> 0,90$ , γυναίκες  $> 0,85$  ή/και BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, μικρολευκωματινουρία (ρυθμός απέκκρισης λευκωματίνης  $> 0,20$  μg/min ή λόγος λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων  $> 30$  mg/g, ενώ

διάφορες άλλες διαταραχές μπορεί να είναι η υπερουριχαιμία, διαταραχές στην πήξη, αυξημένος PAI-1, οι οποίες ωστόσο δεν είναι απαραίτητες για την αναγνώρισή του [27].

Ένα χρόνο αργότερα, το 1999, ειδικοί της Ευρωπαϊκής Ομάδας για τη μελέτη της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (European Group for Study of Insulin Resistance, EGIR) πρότειναν τροποποίηση του ορισμού του WHO. Η ομάδα προτίμησε και χρησιμοποίησε τον όρο «σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης» από το μεταβολικό σύνδρομο. Σύμφωνα με τα κριτήρια της συγκεκριμένης ομάδας, όταν τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα είναι  $>75^{\circ}$  τεταρτημόριο των επιπέδων του πληθυσμού, οι ασθενείς παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αυξημένη, λοιπόν ινσουλίνη πλάσματος ταυτόχρονα με την παρουσία 2 ακόμη παραγόντων, στοιχειοθετούσαν τη διάγνωση του συνδρόμου ινσουλινοαντίστασης. Οι επιπλέον παράγοντες που διατυπώθηκαν ήταν: η κεντρική παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης  $\geq 94$  cm για άντρες και  $\geq 80$  cm για γυναίκες), αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $\geq 150$  mg/ dl) ή και χαμηλά επίπεδα HDL- χοληστερόλης ( $< 39$  mg/ dl για άντρες ή γυναίκες), αρτηριακή πίεση ( $\geq 140/90$  mmHg ή και λήψη αντιυπερτασικής αγωγής) και διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT) ή γλυκόζης νηστείας. Η διαφορά αυτών των κριτηρίων με των αντίστοιχων του WHO, ήταν ότι αποκλείστηκαν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, καθώς η ινσουλινοαντίσταση αντιμετωπίστηκε κυρίως ως παράγοντας κινδύνου εμφάνισης διαβήτη [28].

Η τρίτη σημαντική προσπάθεια να οριστεί το μεταβολικό σύνδρομο πραγματοποιήθηκε το 2001 από μία επιτροπή που εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας (National Cholesterol Educational Program/ dult Treatment Panel III report - NCEP ATP III) στα πλαίσια αρμόδιων φορέων των Η.Π.Α. Ο σκοπός του ATP

III ήταν να αναγνωριστούν οι άνθρωποι με υψηλότερο μακροπρόθεσμο κίνδυνο για αθηρωσκληρωτική νόσο, ώστε να αντιμετωπισθεί και να μειωθεί με κλινική παρέμβαση τρόπου ζωής. Στον ορισμό της NCEP ATP III απουσιάζει η αξιολόγηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, όχι γιατί δεν θεωρείται σημαντική, αλλά γιατί η αντικειμενική και ακριβή της μέτρηση είναι δύσκολη στην καθημερινή κλινική πρακτική όπως και αυτή των τεστ ανοχής γλυκόζης. Τα κριτήρια, επομένως, του ATP III περιλάμβαναν την παρουσία 3 εκ των 5 παραγόντων για να εδραιωθεί η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου: κεντρική παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης  $\geq 102$  cm για άντρες και  $\geq 88$  cm για γυναίκες), αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $\geq 150$  mg/dl), χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης (άντρες  $< 40$  mg/dl, γυναίκες  $< 50$  mg/dl), αυξημένη αρτηριακή πίεση ( $\geq 130/85$  mmHg), αυξημένη γλυκόζη νηστείας ( $> 110$  mg/dl) ή/και παρουσία διαβήτη τύπου 2, όπως στα κριτήρια του WHO, εξαιτίας του υψηλού κινδύνου εμφάνισης αθηρωσκλήρωσης σε ασθενείς με διαβήτη. Βέβαια, το 2004 το διαγνωστικό κριτήριο της γλυκόζης νηστείας, τροποποιήθηκε σε 100 mg/dl, σε συμφωνία με την Αμερικανική Ένωση Διαβήτη (American Diabetes Association, ADA), η οποία παρέθεσε νέο ενημερωμένο ορισμό τη διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG) [14].

Το 2003, η Αμερικανική Ένωση Κλινικών Ενδοκρινολόγων (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) τροποποίησε τα κριτήρια του ATP III, για να επικεντρώσει και πάλι το ενδιαφέρον στην ινσουλινοαντίσταση, ως την πρωταρχική αιτία των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου. Όπως η EGIR, έτσι και η AACE χρησιμοποίησε το όνομα «σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης» με βασικά κριτήρια την διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT), τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, μειωμένα επίπεδα HDL-

χοληστερόλης, αυξημένη αρτηριακή πίεση και παχυσαρκία. Δεν απαιτούνταν συγκεκριμένος αριθμός παραγόντων για τη διάγνωση, αλλά αφηνόταν στην κλινική κρίση του εκάστοτε ιατρού. Άλλοι παράγοντες που έπαιζαν ρόλο στο σχηματισμό της κλινικής κρίσης, ήταν το οικογενειακό ιστορικό για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο ή διαβήτη τύπου 2, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και παρουσία υπερουριχαιμίας [29].

Με τη σειρά της, ο 2005, η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF) δημοσίευσε νέα κριτήρια που τροποποιούσαν ξανά τον ορισμό του ATP III. Υποστήριξαν ότι η κεντρική παχυσαρκία έχει τόσο υψηλή συσχέτιση με την ινσουλινοαντίσταση, που άλλες περισσότερες εργαστηριακές και επίπονες μετρήσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι άσκοπες. Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με την IDF καθιστά απαραίτητη την παρουσία της κεντρικής παχυσαρκίας, με επιπρόσθετους 2 οποιουσδήποτε παράγοντες, που είχαν αρχικά διατυπωθεί στο ATP III. Η IDF έδωσε έμφαση και αναγνώρισε την διαφορετικότητα των λαών, στο συσχετισμό της κεντρικής παχυσαρκίας και άλλων παραγόντων κινδύνου του μεταβολικού συνδρόμου. Για τον λόγο αυτό τα κριτήρια της κεντρικής παχυσαρκίας ορίστηκαν σχετικά με την εθνικότητα ή εθνότητα βάσει των καλύτερα διαθέσιμων πληθυσμιακών μετρήσεων. Για τον πληθυσμό Ευρωπαϊκής καταγωγής (Ευρωποειδής) είτε κατοικούν στην Αμερική είτε στην Ευρώπη, η IDF διατύπωσε όρια κεντρικής παχυσαρκίας, ως την περιφέρεια μέσης  $\geq 94$  cm για άντρες και  $\geq 80$  cm για γυναίκες. Για τους Ασιατικούς πληθυσμούς, εξαιρουμένου του Ιαπωνικού, τα όρια ήταν  $\geq 90$  cm για άντρες και  $\geq 80$  cm



για γυναίκες. Αντίστοιχα, για τον Ιαπωνικό πληθυσμό, τα όρια ήταν  $\geq 85$  cm για άντρες και  $\geq 90$  cm για γυναίκες [30].

Εξαιρετικά πρόσφατα, τέλος, πραγματοποιήθηκε αναθεώρηση των κριτηρίων του ATP III από την AHA/ NHLBI (American Heart Association/ National Heart, Lung, Blood Institute), η οποία σε αντίθεση με την IDF, διατήρησε τα κριτήρια του ATP III με μικρές μόνο τροποποιήσεις. Το κατώφλι για τη διαταραχή γλυκόζης νηστείας καθορίστηκε στα 100 mg/dl αντί τα 110 mg/dl και η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου προϋποθέτει την παρουσία οποιωνδήποτε τριών εκ των πέντε παραγόντων: κεντρική παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης  $\geq 102$  cm για άντρες και  $\geq 88$  cm για γυναίκες), αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $\geq 150$  mg/ dl) ή φαρμακευτική αγωγή για υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλά επίπεδα HDL- χοληστερόλης (άντρες  $< 40$  mg/dl, γυναίκες  $< 50$  mg/ dl) ή φαρμακευτική αγωγή για μειωμένα επίπεδα HDL-C, αυξημένη αρτηριακή πίεση ( $\geq 130/85$  mmHg) ή αντιυπερτασική αγωγή σε ασθενή με ιστορικό υπέρτασης, αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ( $\geq 100$  mg/dl) ή φαρμακευτική αγωγή για την μείωσή τους. Τα κριτήρια του ATP III για το μεταβολικό σύνδρομο έχουν αξιολογηθεί από πλήθος ερευνητικών μελετών, έχουν υιοθετηθεί ευρέως στις Ηνωμένες Πολιτείες και αλλού, και θεωρούνται κατάλληλα εφόσον δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για το αντίθετο. Σύμφωνα, επίσης με τον αναθεωρημένο ορισμό, μεταξύ των χαρακτηριστικών που πιθανότατα προδιαθέτουν για ινσουλινοαντίσταση και μεταβολικό σύνδρομο σε αυτούς τους ανθρώπους είναι τα εξής: (1) σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σε συγγενείς πρώτου βαθμού πριν την ηλικία των 60 ετών, (2) νόσος πολυκυστικών ωοθηκών, (3) λιπώδης ήπαρ, (4) C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)  $> 3$  mg/L (εφόσον μετρηθεί), (5)

μικροαλβουμινουρία (εάν διαπιστωθεί), (6) διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη (εάν μετρηθεί) (7) αυξημένα επίπεδα συνολικών ApoB (εάν μετρηθεί) [20].

## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1.4.1.** Συγκεντρωτικά τα διαγνωστικά κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο (WHO, EGIR, ATP III, AACE, IFD)

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	<b>WHO (1998)</b>	<b>EGIR(1999)</b>	<b>ATPIII (2001)</b>	<b>AACE (2003)</b>	<b>IFD (2005)</b>
<b>Αντίσταση στην ινσουλίνη</b>	IGT, IFG, T2DM, ή μειωμένη ινσουλινο-ευαισθησία <b>ΚΑΙ 2 από τους παρακάτω παράγοντες</b>	Ινσουλίνη πλάσματος > 75 <b>ΚΑΙ 2 από τους παρακάτω παράγοντες</b>	Καμία, <b>αλλά 3 από τους παρακάτω παράγοντες</b>	IGT ή IFG Και κάποιον από τους ακόλουθους παράγοντες	Καμία
<b>Σωματικό Βάρος</b>	Άνδρες: περιφέρεια μέσης /ισχίο>0,90 Γυναίκες: περιφέρεια μέσης /ισχίο>0,85 Και /ή ΔΜΣ >30kg/m <sup>2</sup>	Περιφέρεια Μόσης : Άνδρες: >=94 cm Γυναίκες: >=80cm	Περιφέρεια Μόσης : Άνδρες: >=102cm Γυναίκες: >=88cm	ΔΜΣ >=25kg/m <sup>2</sup>	Αυξημένη μέτρηση Περιφέρεια Μόσης <b>ΚΑΙ 2 από τους παρακάτω παράγοντες</b>
<b>Λιπίδια</b>	TG >150mg/dl Και / ή HDL- C για άνδρες<35mg/dl, γυναίκες <39mg/dl,	TG >150mg/dl Και / ή HDL- C <39mg/dl, για Άνδρες και γυναίκες	TG >150mg/dl  HDL- C για άνδρες<40mg/dl, γυναίκες <50mg/dl,	TG >150mg/dl και HDL- C για άνδρες<40mg/dl , γυναίκες <50mg/dl,	TG >150mg/dl  HDL- C για άνδρες<40mg/dl, γυναίκες <50mg/dl
<b>Αρτηριακή πίεση</b>	>=140/90mm Hg	>=140/90mm Hg	>=130/85mm Hg	>=130/85mmHg	>=130/85mm Hg
<b>Γλυκόζη αίματος</b>	IGT, IFG ήT2DM	IGT ή IFG (όχι διαγνωσμένο διαβήτη)]	>110mg/dl (περιλαμβάνει και διαβήτη)]	IGT ή IFG (όχι διαγνωσμένο διαβήτη)] Άλλα	>100mg/dl (περιλαμβάνει και διαβήτη)]
<b>Άλλα</b>	Μικροαλβουμινουρία	Καμία	Καμία	χαρακτηριστικά ή αντίσταση στην ινσουλίνη	Καμία

IGT: Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης  
IFG: Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας  
T2DM: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2  
ΔΜΣ: Δείκτης μάζα σώματος

### 1.3. ΕΠΠΟΛΑΣΜΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η παχυσαρκία έχει λάβει επιδημικές διαστάσεις παγκοσμίως, ενώ ακόμη και στις αναπτυσσόμενες χώρες αποτελεί ένα επιπλέον πρόβλημα που συνυπάρχει με τον υποσιτισμό. Σήμερα εκτιμάται πως 1.1 δισεκατομμύρια άνθρωποι είναι υπέρβαροι, από

τους οποίους 312 εκατομμύρια είναι παχύσαρκοι. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει διπλασιαστεί ή ακόμη και τριπλασιαστεί τα τελευταία 20 χρόνια. Ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος βρίσκεται ανάμεσα στους πέντε πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για νόσο τόσο στις αναπτυγμένες όσο και τις αναπτυσσόμενες χώρες. Όταν προστεθεί ή υψηλή χοληστερόλη και η αρτηριακή υπέρταση, αυτά τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στην Ευρώπη. Στην Αμερική έχει υπολογιστεί ότι 1 στους 2,8 θανάτους οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο, ενώ η στεφανιαία νόσος προκάλεσε 1 στους 5 θανάτους το 2004. Κάθε χρόνο 780.000 άνθρωποι υφίστανται την εμπειρία νέου ή επανεμφανιζόμενου εμφράγματος, ενώ το 2005 κατεγράφησαν 1,5 εκατομμύρια νέα περιστατικά διαβήτη σε ανθρώπου άνω των 20 ετών [31].

Τα επιδημιολογικά στοιχεία που συνηγορούν στη συνύπαρξη των διαταραχών του μεταβολικού συνδρόμου είναι άφθονα. Ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του '80 εμφανίστηκαν στοιχεία από κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες υπέρ της σύνδεσης της υπεργλυκαιμίας, των διαταραχών των λιποπρωτεϊνών, της παχυσαρκίας και της αρτηριακής υπέρτασης, τόσο με την υπερινσουλιναμία [32-35] όσο και με την αντίσταση στην ινσουλίνη [36-39]. Στη συνέχεια προέκυψαν στοιχεία από μονοχρονικές (cross-sectional), αλλά και από προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες υπέρ της σύνδεσης των παραπάνω διαταραχών. Στην cross-sectional ανάλυση της San Antonio Heart Study, όπου εξετάστηκαν περίπου 3000 άτομα 25-64 ετών, η συχνότητα εμφάνισης ατόμων με ένα μόνο στοιχείο του μεταβολικού συνδρόμου ήταν ιδιαίτερα χαμηλή και υπήρχε σημαντική τάση συνύπαρξης των διαταραχών [23]. Σε προοπτική ανάλυση της ίδιας

μελέτης διαπιστώθηκε ότι η υπερινσουλιναμία νηστείας, στην έναρξη της έρευνας, ήταν προγνωστικός παράγοντας της ανάπτυξης και των υπολοίπων βασικών διαταραχών του συνδρόμου κατά τη διάρκεια των 8 ετών της παρακολούθησης [40]. Σε άλλες μελέτες παρουσιάστηκαν στοιχεία υπέρ της σύνδεσης βασικών στοιχείων του συνδρόμου και αρκετών από τις δευτερεύουσες διαταραχές, όπως η υπερουριχαιμία [41], η μικρολευκωματινουρία [42], ο αυξημένος PAI-1 [41], τα μικρά-πυκνά σωματίδια της LDL [43] και η αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) [41].

Πληθώρα μελετών έχει διερευνήσει τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου στις διάφορες χώρες. Στις Η.Π.Α., ο επιπολασμός του συνδρόμου ανέρχεται στο 22%, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της μελέτης NHANES III (3rd National Health and Nutrition Examination Survey) (1988-1994) σε δείγμα 8814 Αμερικανών ανδρών και γυναικών [25].

Παράλληλα, έχει μελετηθεί στον αμερικάνικο πληθυσμό ο βαθμός στον οποίο το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με δημογραφικούς παράγοντες καθώς και με τον τρόπο ζωής. Από έρευνα σε 3305 έγχρωμους, 3477 μεξικανικής καταγωγής και 5581 λευκούς άνδρες και γυναίκες (όχι σε περίοδο εγκυμοσύνης ή θηλασμού) ηλικίας άνω των 20 ετών σύμφωνα με τα κριτήρια της ATP III, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 22,8% και 22,6% στους αμερικάνους άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα. Ο επιπολασμός ανά ηλικία ήταν υψηλότερος για τους μεξικανικής καταγωγής αμερικάνους και χαμηλότερος στους έγχρωμους και των δύο φύλων. Οι φυλετικές διαφορές παρέμειναν και μετά από στάθμιση για την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και το κοινωνικο-

οικονομικό επίπεδο. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 4,6%, 22,4% και 59,6% σε κανονικούς, υπέρβαρους και παχύσαρκους άνδρες, αντίστοιχα, και παρόμοια είναι η κατάσταση και στις γυναίκες. Η μεγαλύτερη ηλικία, η εμμηνόπαυση, η μεξικάνικη προέλευση, ο μεγαλύτερος δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, το χαμηλότερο κοινωνικό επίπεδο, η υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων, η μη κατανάλωση αλκοόλ και η απουσία σωματικής δραστηριότητας σχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα μεταβολικού συνδρόμου [44].

Στοιχεία μεγάλων επιδημιολογικών ερευνών που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία χρόνια είναι ενδεικτικά, τόσο της υψηλής συχνότητας του συνδρόμου, όσο και της μικρής πρακτικής σημασίας των διαφορών των ορισμών της WHO και της NCEP/ATP III. Στον πληθυσμό της επιδημιολογικής έρευνας Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), που διεξήχθη μεταξύ 1988 και 1994 στις Η.Π.Α., η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου σε άτομα ηλικίας άνω των 20 ετών ήταν 25% με χρήση του ορισμού της WHO και 24% με χρήση του ορισμού της NCEP/ATP III [45]. Παράλληλα, με τα κριτήρια της NCEP/ATP III η συχνότητα του συνδρόμου αυξάνεται από 6,7% στους συμμετέχοντες στην μελέτη ηλικίας 20-29 ετών σε 43,5% σε αυτούς ηλικίας 60-69 ετών [25], ενώ συνολικά 44% των ατόμων πάνω από 50 έτη πληρούν τα κριτήρια του συνδρόμου [46]. Μεταξύ των ασθενών με ΣΔ, η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου φτάνει το 86% [46]. Στην Ευρώπη, η συχνότητα του συνδρόμου βάσει των κριτηρίων της WHO, υπολογίστηκε ότι ανέρχεται σε περίπου 15% του γενικού πληθυσμού σε Καυκάσιους [47], ενώ σε άλλη μελέτη σε διάφορους ευρωπαϊκούς

πληθυσμούς η συχνότητα κυμάνθηκε από 7- 36% σε άνδρες μεταξύ 40 και 55 ετών και από 5-22% σε γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας [48].

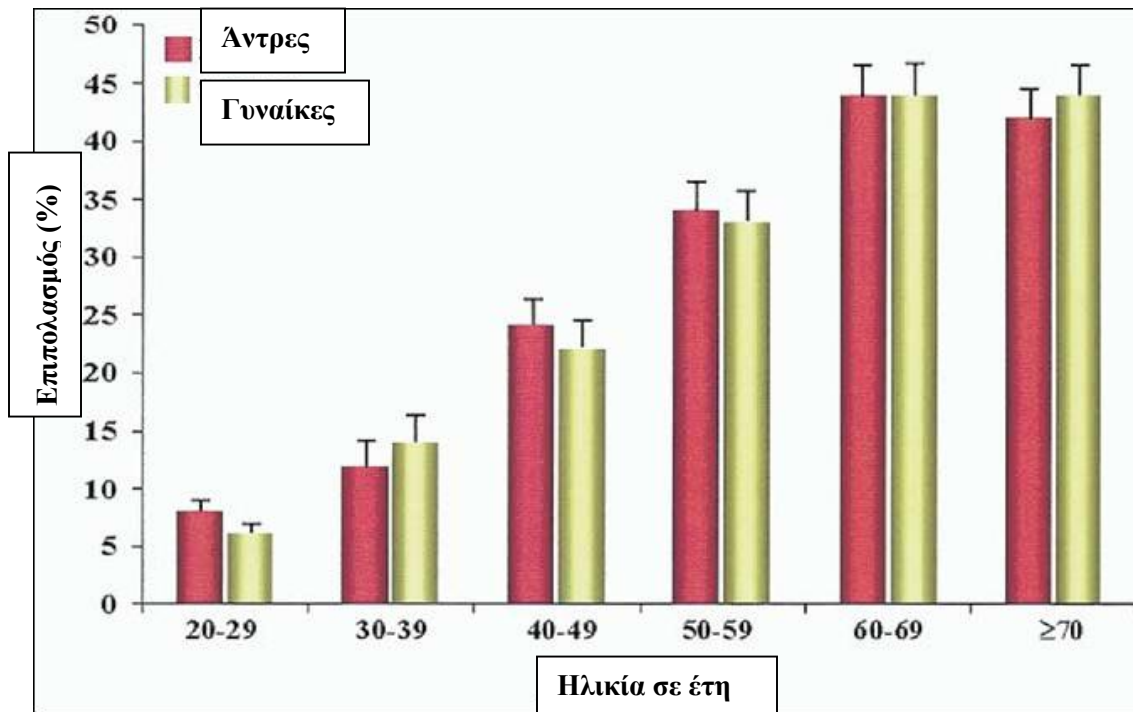
Υπάρχουν διάφορα δεδομένα επίσης, για τον επιπολασμό του ΜΣ στις Χώρες της Βόρειας και Κεντρικής Ευρώπης. Για παράδειγμα στην Γαλλία ο επιπολασμός εκτιμήθηκε 23% στους άντρες και 16,9% στις γυναίκες [49], στη Γερμανία 23,5% στους άντρες και 17,6% στις γυναίκες [50], στην Ολλανδία 19% στους άντρες και 32% στις γυναίκες [51], στο Ηνωμένο Βασίλειο 29,8% στον γυναικείο πληθυσμό [52] και στην Φιλανδία 47% στους άντρες και 25% στις γυναίκες [53]. Από μελέτες που έχουν γίνει σε Μεσογειακές χώρες όπως Ιταλία, Πορτογαλία και Ισπανία φαίνεται ότι ο επιπολασμός του ΜΣ στον πληθυσμό είναι 22,2%, 23,9% και 17% αντίστοιχα [54-56].

Ο επιπολασμός του ΜΣ παρατηρείται ιδιαίτερα αυξημένος στις Βαλκανικές χώρες [57]. Πιο συγκεκριμένα σε πιλοτική μελέτη σε πληθυσμό της Ρουμανίας (1326 ασθενείς), προέκυψε ότι ο επιπολασμός του ΜΣ είναι 42,8% και φαίνεται ότι οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο επιπολασμό συγκριτικά με τους άντρες [58]. Αντίστοιχα αυξημένος παρατηρείται ο επιπολασμός στην Κροατία (34%) σύμφωνα την μελέτη του Kolcic και συνεργατών [59] το 2006 αλλά και στην Τουρκία όπου φτάνει το 38% στο σύνολο του πληθυσμού [60]. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε όλες τις παραπάνω μελέτες χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του NCEP για τη διάγνωση του ΜΣ. Στους περισσότερους πληθυσμούς τα κριτήρια του NCEP οδηγούν σε χαμηλότερο επιπολασμό του ΜΣ συγκριτικά με τα κριτήρια του IDF που συνήθως δίνουν μεγαλύτερα ποσοστά [61].

Ανάλογες μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου είναι υψηλός και στην Ελλάδα. Μια μελέτη σε συνολικά 4753 άτομα πραγματοποιήθηκε από αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού πληθυσμού (4153 άνω των 18 ετών), καθώς και μια ομάδα από στρατιωτικό προσωπικό (300 άτομα) και μια άλλη ομάδα 300 ατόμων από την ελληνική μουσουλμανική-πομακική μειονότητα που χρησιμοποιήθηκαν για σύγκριση. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 23,6% και ήταν παρόμοιος στους άνδρες (24,2%) και γυναίκες (22,8%). Ο επιπολασμός αυξανόταν με την ηλικία και στα δύο φύλα, το 4,8% των συμμετεχόντων ήταν ηλικίας 19-29 ετών και το 43% ήταν πάνω από 70 ετών. Παρατηρήθηκε μια αύξηση κατά 14 φορές της πιθανότητας μεταβολικού συνδρόμου για την ηλικιακή ομάδα άνω των 70 ετών σε σχέση με εκείνη 19-29 ετών. Οι περισσότεροι ασθενείς (61%) είχαν τρία από τα συστατικά του συνδρόμου, το 29% είχε τέσσερα συστατικά ενώ το 10% είχε και τα πέντε. Η κοιλιακή παχυσαρκία (82%) και η αρτηριακή υπέρταση (68%) ήταν οι πιο συχνές παθήσεις και στα δύο φύλα. Η ελληνική μουσουλμανική κοινότητα, που ακολουθεί μια δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά, είχε το μεγαλύτερο επιπολασμό μεταβολικού συνδρόμου (35,2%), ενώ αντίθετα η ομάδα των στρατιωτικών, που χαρακτηρίζεται από περισσότερη σωματική δραστηριότητα και ακολουθεί μια δίαιτα που μοιάζει με την μεσογειακή δίαιτα είχε τον μικρότερο (9,4%). Το 2001 υπολογίζεται πως 2,3 εκατομμύρια Έλληνες παρουσιάζουν μεταβολικό σύνδρομο [62].

Όσο αφορά τον Ελληνικό πληθυσμό, δύο είναι οι βασικές μελέτες που δίνουν στοιχεία για τον επιπολασμό του ΜΣ στον πληθυσμό και μάλιστα χρησιμοποιούν τα κριτήρια του

NCEP ATP III. Στην πρώτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από την μελέτη ATTICA [63]. Το δείγμα αποτελούνταν από 2282 άτομα (άντρες και γυναίκες) που διαμένουν στην περιοχή της Αττικής και δεν νοσούν από Καρδιαγγειακά ή Σακχαρώδη Διαβήτη. Ο επιπολασμός εκτιμήθηκε 19,2% στον πληθυσμό και συγκεκριμένα 25,2% στους άντρες και 14,6% στις γυναίκες. Οι άνθρωποι που είχαν μεταβολικό σύνδρομο, σύμφωνα με τα κριτήρια της IDF, ήταν νεότεροι, είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος και υψηλότερη CRP, ινωδογόνο, επίπεδα TNF-α. Στη δεύτερη μελέτη από τους Athyros *et al* φαίνεται το ποσοστό του επιπολασμού να είναι πιο κοντά με αυτά των υπόλοιπων Μεσογειακών χωρών ενώ μπορεί να γίνει η παρατήρηση ότι ο αυξημένος επιπολασμός οφείλεται κυρίως από την αύξηση της συχνότητας στον γυναικείο πληθυσμό [62].





Εικόνα 1. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ανά ηλικιακή ομάδα μεταξύ των 8814 ενηλίκων των Ηνωμένων Πολιτειών ηλικίας τουλάχιστον 20 ετών, και ανά φύλο, National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. (Ford et al.)

#### **1.4. ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Η παθογένεση του μεταβολικού συνδρόμου είναι πολύπλοκη και προκύπτει σαν αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην αλληλεξάρτηση πολλών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Για να γίνει κατανοητή η πολυπλοκότητα αυτή, αρκεί μόνον να λεχθεί ότι κάθε χαρακτηριστικό συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου υπόκειται στη δική του ρύθμιση, η οποία βεβαίως επηρεάζεται τόσο από τα γονίδια όσο και από το περιβάλλον. Αλλαγές που παρατηρούνται στον τρόπο ζωής τις τελευταίες δεκαετίες είναι υπεύθυνες για την αύξηση στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου. Στην πραγματικότητα, η μείωση της φυσικής δραστηριότητας σε συνδυασμό με μια αθηρογενή δίαιτα (πλούσια σε κορεσμένο λίπος, trans λιπαρά οξέα και επεξεργασμένα σάκχαρα) συνιστούν τον κατάλληλο συνδυασμό για την αύξηση του μεταβολικού συνδρόμου. Τέτοιες αλλαγές στον τρόπο ζωής και ειδικότερα η μειωμένη φυσική δραστηριότητα, η παχυσαρκία ή η ινσουλινο-αντίσταση, διαταράσσουν την μεταβολική ομοιόσταση οδηγώντας σε πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.

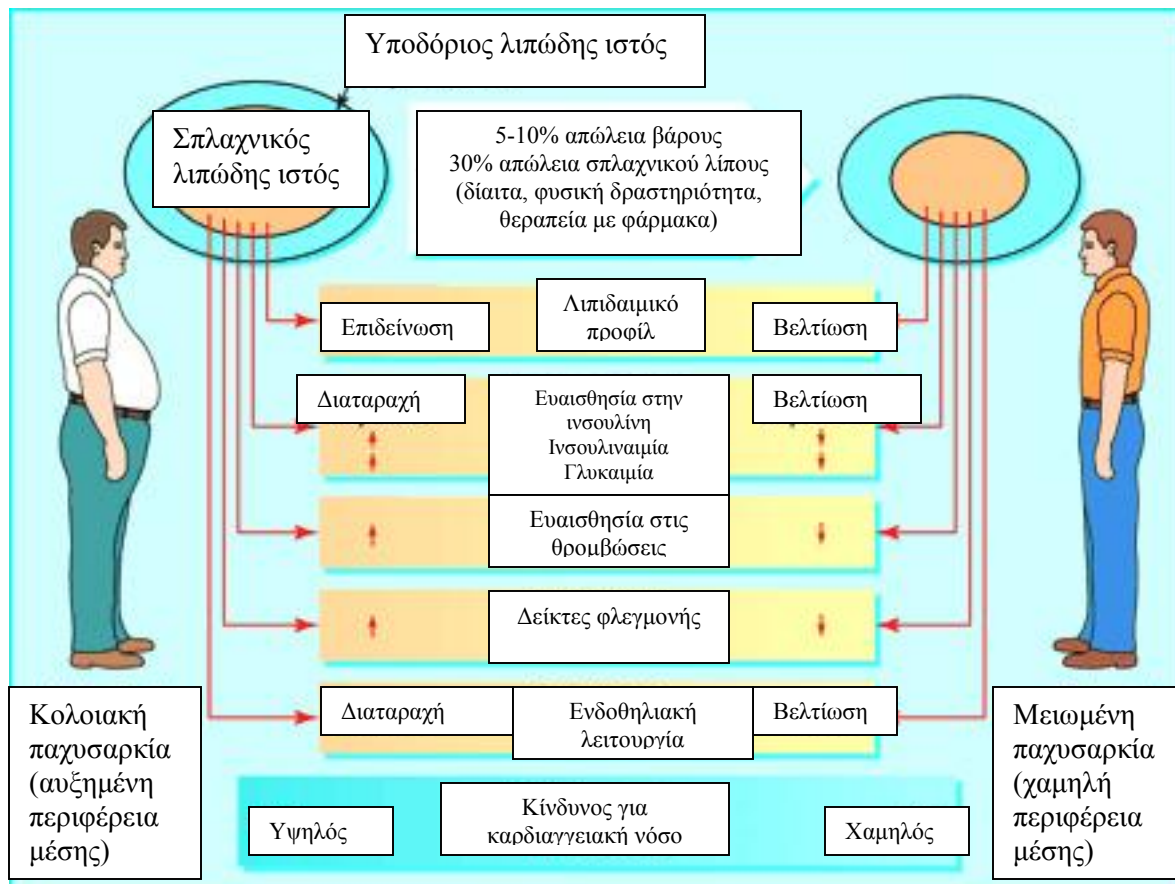
Το National Heart, Lung, και το Blood Institute (NHLBI), σε συνεργασία με το American Heart Association (AHA), αναγνωρίζουν τρεις ενδεχόμενες αιτιολογικές κατηγορίες του μεταβολικού συνδρόμου: 1) παχυσαρκία και δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού 2)

ινσουλινο-αντίσταση 3) συνδυασμό ανεξάρτητων παραγόντων (αγγειακής και ανοσολογικής προέλευσης), που μεσολαβούν σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του [20].

Κάποιοι ερευνητές αποδίδουν μεγαλύτερη σημασία στην παχυσαρκία, και πιο συγκεκριμένα στην κεντρική παχυσαρκία για να εξηγήσουν αυτό το σύμπλεγμα των παραγόντων κινδύνου. Αυτή η άποψη στηρίζεται στο γεγονός ότι η παχυσαρκία, σχετίζεται ισχυρά με όλους τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου [15,64]. Και όντως, με την τόσο ισχυρή σύνδεση ανάμεσα στην κεντρική παχυσαρκία και τους παράγοντες κινδύνου, είναι πολύ πιθανόν να ερμηνεύσουμε το μεταβολικό σύνδρομο σαν ένα σύμπλεγμα από μεταβολικές διαταραχές που συνδέονται με την παχυσαρκία. Ο λιπώδης ιστός, αναγνωρίζεται πλέον σαν ένα ενδοκρινές όργανο που απελευθερώνει πληθώρα πρωτεϊνών με πολλές επιδράσεις [65]. Στην πραγματικότητα η υπερτροφία και υπερπλασία των λιποκυττάρων που συμβαίνει στην παχυσαρκία, οδηγεί σε μια αυξημένη παραγωγή λεπτίνης, παράγοντα νέκρωσης- $\alpha$ , της ιντερλευκίνης-6, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και πολλές άλλες πρωτεΐνες, αλλά και σε μειωμένη παραγωγή αντιπονεκτίνης. Το σπλαχνικό λίπος είναι ίσως ενεργό στην παραγωγή πολλών τέτοιων ουσιών. Μέσα από αυτούς τους μηχανισμούς φαίνεται ξεκάθαρα πως η παχυσαρκία παίζει έναν σημαντικότερο ρόλο στην παθογένεση του μεταβολικού συνδρόμου, που αναδεικνύεται ακόμη περισσότερο από την θετική επίδραση, που έχει έστω και η μικρή απώλεια βάρους, σε όλα τα χαρακτηριστικά του (εικόνα 2) [15]. Πράγματι, υπάρχουν ισχυρά στοιχεία ότι η απώλεια βάρους, και ειδικότερα η κινητοποίηση του λιπώδους ιστού, οδηγεί σε ταυτόχρονη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ. Έτσι σύμφωνα με τα

παραπάνω, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η κεντρικού τύπου παχυσαρκία είναι η «καρδιά» του μεταβολικού συνδρόμου.

Παρόλα αυτά υπάρχει ακόμη μια διαφωνία για το αν η ινσουλινο-αντίσταση ή η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, είναι ο πρωταρχικός συντελεστής του μεταβολικού συνδρόμου. Είναι αλήθεια ότι υπάρχει μεγάλο εύρος στη διακύμανση της ινσουλινο-ευαισθησίας σε κάποια επίπεδα σωματικού λίπους και ένα μεγάλο φάσμα παχυσαρκίας σε κάποιο επίπεδο ινσουλινο-ευαισθησίας [66,67]. Με άλλα λόγια, δεν είναι όλα τα άτομα με ινσουλινο-αντίσταση υπέρβαροι και όλοι οι υπέρβαροι δεν έχουν ινσουλινο-αντίσταση.



Εικόνα 2. Ενδεχόμενα οφέλη από μια μέτρια (5-10%)απώλεια βάρους σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με αθηρογένεση, προ-φλεγμονώδης μεταβολικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με υπερτριγλυκεριδαιμική μέση. [15]

Κάποιοι ερευνητές δίνουν προτεραιότητα στην ινσουλινο-αντίσταση, στηριζόμενοι στο γεγονός ότι η ινσουλινο-αντίσταση ή/ και άτομα με υπερινσουλιναίμια, με ή χωρίς παχυσαρκία είναι πιο πιθανόν να εμφανίσουν συχνότερα τις διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου [68]. Πιστεύουν ότι η ινσουλινο-αντίσταση ή υπερινσουλιναίμια προκαλεί άμεσα τους υπόλοιπους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Το σημείο συμφωνίας είναι ότι η ινσουλινο-αντίσταση γενικά αυξάνεται με το ποσοστό του σωματικού λίπους [67]. Από αυτήν την οπτική γωνία, προτάθηκε ότι η παχυσαρκία θα πρέπει να εκτιμηθεί σαν μια μεταβλητή τρόπου ζωής, η οποία έχει δυσμενής επίπτωση στην εναπόθεση γλυκόζης μεσολαβούμενη από την ινσουλίνη, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα να αναπτυχθούν διαταραχές σχετικές με το μεταβολικό σύνδρομο [68]. Ωστόσο, σε αντίθεση με την απώλεια βάρους υπάρχουν λίγα στοιχεία που να υποστηρίζουν πως η μείωση της ινσουλινο-αντίστασης θα βελτιώσει τις άλλες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, εκτός από τη δυσανοχή της γλυκόζης.

Αυτό που είναι ξεκάθαρο, είναι ότι διαχωρισμός μεταξύ της παχυσαρκίας και της ινσουλινο-αντίστασης είναι δύσκολο να γίνει, μιας και οι δύο καταστάσεις σχετίζονται με μεταβολικές διαταραχές. Και είναι επίσης φανερό, πως και οι δυο παράγοντες πιθανώς να παίζουν έναν ανεξάρτητο ρόλο στο σύνδρομο, προκαλώντας ανεξάρτητα αποτελέσματα στους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά [69] και στεφανιαία νόσο

[66]. Ένα γεγονός είναι μόνο σίγουρο: ότι ο αυξημένος επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου προωθείται με βεβαιότητα από την επιδημία της παχυσαρκίας, για την οποία ευθύνονται τροποποιήσιμοι παράγοντες, όπως είναι οι υψηλές θερμιδικές δίαιτες και ο καθιστικός τρόπος ζωής.

## **1.5. ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΘΡΕΠΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

*Στόχοι θεραπευτικής παρέμβασης [20],*

Οι στόχοι της κλινικής διαχείρισης στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είναι:

- 1) Η μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης
- 2) Η πρόληψη της εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη
- 3) Σε άτομα με διαβήτη, η μείωση του υψηλού κινδύνου για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο

Ο AHA/NHLBI το 2005 προτείνει ότι, αφού γίνει η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, η διαχείριση της κατάστασης να είναι επιθετική και να προωθεί την προσπάθεια μείωσης του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και σακχαρώδη διαβήτη[20].

Ο πίνακας 2 συγκεντρώνει τις σύγχρονες συστάσεις και στόχους για την διαχείριση καθενός από τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου, οι οποίες προέρχονται σ' ένα μεγάλο μέρος από τις ήδη υπάρχουσες οδηγίες του AHA/NHLBI και ADA. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία το 2007 επίσης, εξέδωσε συστάσεις για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου στην κλινική πρακτική, περιλαμβάνοντας οδηγίες για τη

διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου και το 2012 για την αντιμετώπιση των δυλιπιδαιμιών [70,71].

### **Πρωταρχική παρέμβαση**

Παρόλο που ίσως υπάρχει γενετική προδιάθεση στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου, σπάνια υπάρχει κλινική εκδήλωση του συνδρόμου απουσία κάποιου βαθμού παχυσαρκίας και μειωμένης φυσικής δραστηριότητας. Η πρωταρχική παρέμβαση στο μεταβολικό σύνδρομο είναι να μετριάσει, μέσα από την προώθηση του υγιεινού τρόπου ζωής, τους ευμετάβλητους θεμελιώδους παράγοντες κινδύνου του συνδρόμου που είναι:

#### **1.5.1. Κεντρική παχυσαρκία – Σωματικό Βάρος**

Η μείωση του σωματικού βάρους αποτελεί πρώτη προτεραιότητα στα άτομα με κεντρική παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο [72, 27]. Τόσο η μείωση του βάρους όσο και η διατήρηση ενός χαμηλού σωματικού βάρους μπορούν να επιτευχθούν ευκολότερα με τον συνδυασμό χαμηλής θερμιδικής πρόσληψης, αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και με τη χρήση αρχών τροποποίησης συμπεριφοράς. Η αρχική προσπάθεια για μείωση του βάρους στοχεύει σε απώλεια της τάξης του 7 –10% του συνολικού βάρους σε διάστημα 6 –12 μηνών (με περιορισμό των θερμίδων κατά 500 –1000kcal/μέρα). Με την επιτυχία της απώλειας του συνιστώμενου ποσού βάρους θα μειωθεί η πλειονότητα ή όλοι οι μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου.

### 1.5.2. HDL- χοληστερόλη

Αν και δεν έχουν καθοριστεί συγκεκριμένοι θεραπευτικοί στόχοι για την HDL-χοληστερόλη, οι συγκεντρώσεις <40 mg/ dl στους άντρες και <45 mg/dl στις γυναίκες χρησιμεύουν ως δείκτες αυξημένου καρδιαγγειακού ρίσκου. Η HDL-χοληστερόλη αποτελεί λιποπρωτεϊνικό μόριο που δεν προκαλεί αθηροσκλήρωση, αλλά αντίθετα έχει αντιαθηρογόνες ιδιότητες. Η αύξηση των επιπέδων πλάσματος της HDL-χοληστερόλης επιτυγχάνεται [70]:

- Αυξάνοντας τη φυσική δραστηριότητα στα άτομα με καθιστική ζωή, μειώνοντας το σωματικό βάρος σε παχύσαρκους ανθρώπους και ρυθμίζοντας τα επίπεδα γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς.
- Η κατανάλωση επεξεργασμένων σακχάρων σχετίζεται με μείωση των συγκεντρώσεων της HDL-χοληστερόλης μεταξύ ευπαθών ατόμων. Τα σάκχαρα αυτά θα έπρεπε να αντικατασταθούν με σύνθετους υδατάνθρακες.
- Το ελαιόλαδο μπορεί να βοηθά στην αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης. Μία αύξηση στην κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων πιθανόν να συστήνεται σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.
- Μία μέτρια χρήση αλκοόλ μπορεί να αυξάνει την HDL-χοληστερόλη. Αν και δεν αποτελεί θετική σύσταση, δεν αντενδείκνυται σε άτομα με χαμηλή συγκέντρωση HDL-χοληστερόλης.

### 1.5.3. Τριγλυκερίδια

Η υπερτριγλυκεριδαιμία, που θεωρείται ένας από τους ανεξάρτητους κλινικούς δείκτες του μεταβολικού συνδρόμου, αποτελεί μια διαταραχή πολύ συχνή και κοινή τόσο στη Μεσόγειο, την Ευρώπη και τις Αραβικές περιοχές. Επιδημιολογικές και κλινικές δοκιμές απέδειξαν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης των καρδιαγγειακών παθήσεων. Ένας από τους μηχανισμούς με τον οποίο επιτυγχάνεται το αποτέλεσμα αυτό είναι μέσω της μείωσης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων του πλάσματος. Υπάρχουν ισχυρές επιστημονικές αποδείξεις, από μελέτες που έχουν γίνει σε ανθρώπους, ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα είτε από ψάρια ή από συμπληρώματα μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο αίμα και η δράση αυτή φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη. Η ιδανική ποσότητα των ω-3 λιπαρών οξέων που θα πρέπει να ενσωματωθεί στη διατροφή χωρίς να προκαλέσει αρνητικές επιπτώσεις σε άλλα λιπιδαιμικά μόρια, όπως η μείωση της HDL-C και / ή αύξηση της LDL-C δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Επί του παρόντος, έχει εγκριθεί η χορήγηση, κατόπιν ιατρικής συνταγής, των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (USFDA), ως συμπλήρωμα της δίαιτας για την αντιμετώπιση των πολύ υψηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων ( $>$  ή  $=$  500 mg / dl) σε ενήλικες (2009) [73].

Το α-λινολενικό οξύ (alpha-Linolenic acid, ALA) είναι ο πρόδρομος της ομάδας ω-3 λιπαρών οξέων και αποτελεί απαραίτητο λιπαρό οξύ. Οι κύριες πηγές τροφίμων είναι συγκεκριμένα φυτικά έλαια: σόγια, ηλιέλαιο και λινέλαια. Σε προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, η υψηλή πρόσληψη του ALA σχετίζεται με τη μείωση των θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Το δοκοσαεξαενοϊκό (docosahexaenoic acid, DHA) και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid, EPA) είναι δύο σημαντικοί



εκπρόσωποι των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία προέρχονται κυρίως από ιχθυέλαια. Υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση του EPA και του DHA είναι επωφελής για τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, την αρτηριακή πίεση, την αιμοστατική ισορροπία και τον καρδιακό ρυθμό.

Προοπτικές επιδημιολογικές πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν χαμηλότερα ποσοστά θανατηφόρων στεφανιαίων συμβαμάτων και αιφνίδιου θάνατου σε ανθρώπους που καταναλώνουν τακτικά ψάρια απ' ότι μεταξύ αυτών που δεν καταναλώνουν. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε 11% μείωση θνησιμότητας της στεφανιαίας νόσου σε άτομα που καταναλώνουν ψάρια από μία έως τρεις φορές τον μήνα, 15% μείωση σε όσους καταναλώνουν ψάρι μία φορά την εβδομάδα, 23% μείωση για πρόσληψη ψαριών από δύο έως τέσσερις φορές την εβδομάδα και 38% για πέντε ή περισσότερες ανά εβδομάδα. Ομοίως, μια μετα-ανάλυση υποδεικνύει ότι η πρόσληψη ψαριών είναι αντιστρόφως ανάλογη προς τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδιαίτερα του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε γενικές γραμμές, τα στοιχεία για τα οφέλη από τα ιχθυέλαια είναι ισχυρότερα για τη δευτερογενή από ότι την πρωτογενή πρόληψη [70].

Η μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων επιτυγχάνεται, επίσης, αυξάνοντας τη φυσική δραστηριότητα στα άτομα με καθιστική ζωή, μειώνοντας το σωματικό βάρος σε παχύσαρκους ανθρώπους και ρυθμίζοντας τα επίπεδα γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς. Η κατανάλωση επεξεργασμένων σακχάρων και αλκοόλ θα πρέπει να είναι ελεγχόμενη,

καθώς σχετίζεται με αύξηση των τριγλυκεριδίων πλάσματος, μεταξύ συγκεκριμένων ευάλωτων ασθενών[70].

#### 1.5.4. Αρτηριακή πίεση

Για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης συστήνονται κατάλληλες παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, που περιλαμβάνουν: τη διακοπή καπνίσματος, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, αυξημένη φυσική δραστηριότητα, περιορισμός νατρίου και συμβουλευτική στον έλεγχο βάρους και στον υγιεινή διατροφή [74].

Οι επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η διαιτητική πρόσληψη αλατιού συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης αλλά και στον επιπολασμό της υπέρτασης [75,76]. Οι ευεργετικές δράσεις της μειωμένης πρόσληψης νατρίου είναι πιο ισχυρές στη ανθράπους της μαύρης φυλής, σε μεσήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς και σε άτομα με υπέρταση, διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο. Ο στόχος για την ιδανική ημερήσια πρόσληψη σε χλωριούχο νάτριο είναι στα 3.8 γρ., αν και αναγνωρίζεται ότι ο στόχος των <5 γρ. μπορεί να είναι πιο ρεαλιστικός και επιτεύξιμος.

Επίσης οι υπέρβαροι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται για απώλεια βάρους. Η υποστήριξη και συμβουλευτική από εκπαιδευμένους διαιτολόγους μπορεί να είναι επωφελής. Η υγιεινή διατροφή θα πρέπει να προωθείται εξαιτίας των ευεργετικών της δράσεων στη μείωση της αρτηριακής πίεσης [77]: συστήνεται αυξημένη πρόσληψη

φρούτων και λαχανικών (4–5 μερίδες/ ημέρα, ή 300 γρ./ ημέρα) και μία μείωση στην πρόσληψη κορεσμένου και ολικού λίπους.

Το κάπνισμα αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [78] και η διακοπή του μπορεί να είναι το πιο αποτελεσματικό μέτρο τροποποίησης συμπεριφοράς για την πρόληψη ενός μεγάλου αριθμού καρδιαγγειακών νόσων, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών επεισοδίων και του εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) [79, 80, 78].

Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ, των επιπέδων αρτηριακής πίεσης και του επιπολασμού της υπέρτασης είναι γραμμική [81], και υψηλή κατανάλωση σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου [82].

Η έλλειψη φυσικής κατάστασης σχετίζεται ισχυρά με καρδιαγγειακή (CV) θνητότητα, ανεξάρτητα της αρτηριακής πίεσης και άλλων παραγόντων κινδύνου. Ακόμη και μέτρια επίπεδα άσκησης μπορεί να μειώσουν την αρτηριακή πίεση [83], το σωματικό βάρος, λίπος, την περίμετρο μέσης, να αυξήσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και επίπεδα της HDL-χοληστερόλης. Στους ασθενείς με καθιστική ζωή συνιστάται να ξεκινήσουν 30-45 λεπτά μέτριας έντασης, κατά κύριο λόγο αντοχής, καθημερινή δραστηριότητα (π.χ. περπάτημα, τρέξιμο, κολύμπι) [84,85]. Ωστόσο, σε ασθενείς στους οποίους η υπέρταση δεν ελέγχεται καλά, οι Κατευθυντήριες γραμμές προειδοποιούν ότι η υπερβολική σωματική άσκηση και η μέγιστη δοκιμασία κόπωσης θα πρέπει να αποθαρρύνονται ή να

αναβληθούν μέχρις ότου η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή έχει συσταθεί και η αρτηριακή πίεση έχει μειωθεί [86].

### 1.5.5. Γλυκόζη

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία οι ημερήσιες συστάσεις μακροθρεπτικών (υδατάνθρακες, λίπος, πρωτεΐνη) και μικροθρεπτικών (βιταμίνες, μέταλλα, ιχνοστοιχεία) συστατικών [87] είναι οι ακόλουθες:

- **Υδατάνθρακες** :*Σύσταση: 50 – 55% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης*

Μια ισορροπημένη διατροφή περιλαμβάνει υδατάνθρακες από φρούτα, λαχανικά, τρόφιμα ολικής άλεσης, όσπρια, ημίπαχο γάλα και γιαούρτι. Δίαιτες χαμηλότερης περιεκτικότητας από 130 γραμμάρια / ημέρα σε υδατάνθρακες θα πρέπει να αποφεύγονται [87]. Οι υδατάνθρακες είναι το κύριο μακροθρεπτικό συστατικό που αυξάνει τις μεταγευματικές συγκεντρώσεις γλυκόζης. Επομένως, δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες μπορεί να φαίνονται μια λογική προσέγγιση για μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Ωστόσο, τα τρόφιμα που περιέχουν υδατάνθρακες είναι σημαντικές πηγές ενέργειας, διαιτητικών ινών, βιταμινών και ιχνοστοιχείων, και επομένως, αυτά τα τρόφιμα είναι σημαντικά συστατικά της δίαιτας για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.

- **Φυτικές Ίνες** :*Σύσταση: 14 γραμμάρια / 1000 θερμίδες ενεργειακής πρόσληψη*

Συστήνεται κατανάλωση ποικιλίας τροφίμων που περιέχουν διαιτητικές ίνες, όπως όσπρια, δημητριακά ολικής άλεσης ( $\geq 5$  γραμμαρίων διαιτητικών ινών / μερίδα), φρούτα, και λαχανικά, τα οποία είναι επίσης πλούσια σε βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και άλλες

αντιοξειδωτικές ουσίες. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει μειωμένο κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 με αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών και δημητριακών ολικής αλέσεως [88]. Τα τρόφιμα ολικής αλέσεως και οι διαιτητικές ίνες έχουν συσχετιστεί με αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος [89].

- **Λίπος :** *Σύσταση: Ολικό λίπος 25 – 35% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης*

Έχει προταθεί ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης διαιτητικού λίπους και του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Αποτελέσματα από μια επιδημιολογική μελέτη ανέφεραν ότι η πρόσληψη ολικού, κορεσμένου, και μονοακόρεστου λίπους 20 χρόνια πριν τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ήταν υψηλότερη σε άνδρες με νεοδιαγνωσμένο διαβήτη, συγκριτικά με άνδρες με φυσιολογική ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη [90]. Το λίπος της τροφής δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης [91], αλλά η πρόσληψη κορεσμένου λίπους προκαλεί υπερινσουλιναίμια [87].

- **Πρωτεΐνη :** *Σύσταση: 15 – 20% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης*

Για άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις ότι θα πρέπει να μειωθεί η συνήθης πρόσληψη διαιτητικής πρωτεΐνης (15 – 20% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης) [92].

- **Νάτριο:** Σύσταση: < 6 γραμμάρια/ ημέρα [87].

- **Οινόπνευμα:**

Εάν οι ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη επιλέξουν να καταναλώσουν οινόπνευματώδη ποτά, η ημερήσια πρόσληψη θα πρέπει να περιοριστεί σε μέτρια ποσότητα (ένα ποτό την

ημέρα ή λιγότερο για τις γυναίκες και δύο ποτά την ημέρα ή λιγότερο για τους άντρες)[87].

### 1.5.6. LDL-χοληστερόλη

Σύμφωνα με το NCEP ATP III, το 2001, πρώτο μέλημα στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας στο ΜΣ, αποτελεί η LDL-χοληστερόλη, παρόλο που δεν συμπεριλαμβάνεται στα 5 κριτήρια της διάγνωσης του συνδρόμου. Ο αριθμός των παραγόντων κινδύνου που συγκεντρώνει ένας ασθενής με ΜΣ είναι αυτός που καθορίζει και την τιμή στόχο για την LDL-χοληστερόλη. Η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών, η μείωση του βάρους και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας κατέχουν πρωτεύον ρόλο σε όλες τις περιπτώσεις δυσλιπιδαιμίας. Σε όποιες περιπτώσεις οι αλλαγές στον τρόπο ζωής δεν αρκούν για την επίτευξη των στόχων στις τιμές των λιπιδίων, χορηγείται φαρμακευτική αγωγή. Η δίαιτα που συστήνεται για την μείωση της χοληστερόλης είναι η TLC (Therapeutic Lifestyle Changes- Θεραπευτικές αλλαγές στον τρόπο ζωής), της οποίας οι αναλογίες μακροθρεπτικών συστατικών βρίσκονται στον πίνακα 2 [14].

**Πίνακας 2 : Διατροφικές συστάσεις για την αντιμετώπιση του ΜΣ σύμφωνα με το NCEP (TLC diet)**

Θρεπτικό Συστατικό	Συνιστώμενη Πρόσληψη στο σύνολο των προσλαμβανόμενων θερμίδων
Κορεσμένα Λιπίδια	<7%

Μονοακόρεστα Λιπίδια	Μέχρι 20%
Πολυακόρεστα Λιπίδια	Μέχρι 10%
Λιπίδια	25-35%
Υδατάνθρακες	50-60% (κυρίως σύνθετοι υδατάνθρακες)
Πρωτεΐνες	Περίπου 15%
Αδιάλυτες και διαλυτές φυτικές ίνες	20-30g/ ημέρα
Χοληστερόλη	<200mg/ ημέρα
Συνολική Ενέργεια	Ενεργειακή πρόσληψη για την επίτευξη του επιθυμητού βάρους ή για την συντήρησή του.
Ενεργειακή Δαπάνη λόγω Άσκησης	Περίπου 200 θερμίδες/ ημέρα
Επιλογές για επιπλέον μείωση της LDL-χοληστερόλης	Φυτικές στερόλες/ στανόλες μέχρι 2 γρ./ ημέρα

Σύμφωνα επίσης με τις πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές το 2007 για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων στην κλινική πρακτική, αν και δυσλιπιδαιμία των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και / ή χαμηλή HDL χοληστερόλη, η διαχείριση των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζεται, ταυτόχρονα με το στόχο για τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Όσον αφορά την διαιτητική αγωγή, εκτός από εξατομικευμένες διαιτητικές συστάσεις, προτάθηκε σαφώς, ότι οι φυτοστερόλες μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των επιπέδων πλάσματος της LDL-χοληστερόλης (Πίνακας 3) [70].

Γίνεται, βέβαια, ιδιαίτερη μνεία στα τρανς λιπαρά οξέα, τα οποία στη φυσική τους μορφή βρίσκονται κυρίως στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Η περιεκτικότητα των γαλακτοκομικών και του βόειου λίπους σε τρανς λιπαρά οξέα κυμαίνεται από 3–6% (% του συνολικού προσλαμβανόμενου λίπους). Η περιεκτικότητα των αρτοποιημάτων (παξιμάδια, κράκερς, μπισκότα και άλλα) σε τρανς λιπαρά οξέα, όπως επίσης ορισμένων δημητριακών πρωινού με προστιθέμενα λιπαρά, τηγανιτές πατάτες, σούπες σε μορφή σκόνης και ορισμένα γλυκά, προϊόντα σνακ και σκληρές μαργαρίνες, μπορεί να ποικίλει σημαντικά (από 1% έως 30%). Οι μαλακές μαργαρίνες περιέχουν μόνο ίχνη τρανς λιπαρών οξέων. Οι καταναλωτές ενθαρρύνονται να ελέγχουν τις ετικέτες διαθρεπτικής επισήμανσης των τροφίμων για το περιεχόμενό τους σε κορεσμένα και τρανς λιπαρά οξέα [70]. Ωστόσο, η κυριότερη πηγή τρανς λιπαρών στη διαίτα των ανθρώπων, είναι τα τρόφιμα των οποίων τα λίπη έχουν υποστεί μερική υδρογόνωση.

Ο θεραπευτικός στόχος για τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κυμαίνεται < 3 mmol/l (~115 mg/dl) σε όσους βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, ώστε να τον διατηρήσουν σε μακροχρόνια βάση, και για όσους βρίσκονται σε πιο αυξημένο κίνδυνο, ώστε να τον μειώσουν. Έχει υποδειχτεί ότι μία μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 1 mmol/L (-40 mg/dL) συνοδεύεται από μία μείωση για συμβάματα καρδιαγγειακής νόσου κατά 20% σύμφωνα με το Framingham σκορ [18].

### Πίνακας 3

<p><b>Οδηγίες για τη μείωση της LDL – χοληστερόλης πλάσματος σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία, 2007.</b></p>
---



Μείωση πρόσληψης κορεσμένου λίπους και τρανς λιπαρών οξέων. Αντικατάσταση με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φυτικής προέλευσης
Πηγές κορεσμένου λίπους στη διατροφή
Κρέας, γαλακτοκομικά προϊόντα, κρεατόπιτες, λουκάνικα, τυρί, βούτυρο, λαρδί, είδη ζαχαροπλαστικής, μπισκότα, κρέμες, έλαιο καρύδας, φοινικέλαιο και σε άλλες πολλές επεξεργασμένες τροφές
Έλεγχος ετικετών τροφίμων (διαθρεπτικής επισήμανσης) για κορεσμένα (SFA) και τρανς λιπαρά οξέα
Διαλυτές φυτικές ίνες και φυτοστερόλες

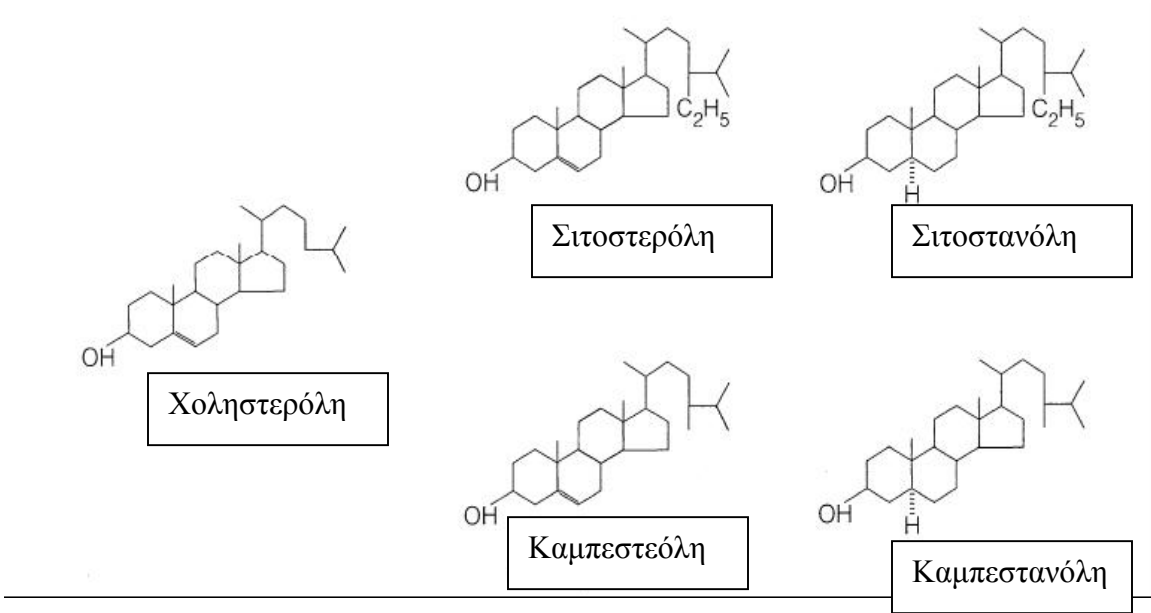
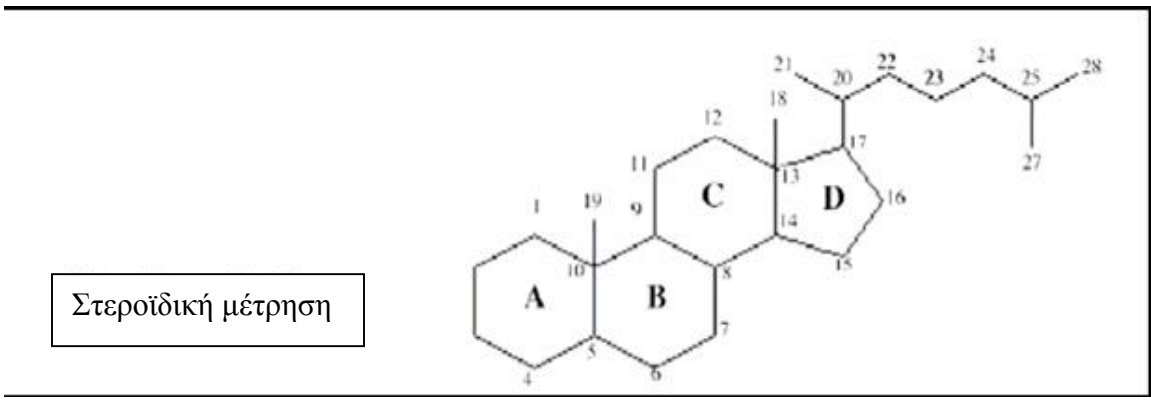
European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007, Vol 14 Suppl 2[70]

Σύμφωνα, επίσης, με τις αναθεωρημένες Ευρωπαϊκές οδηγίες του 2012 για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων στην κλινική πρακτική, τα λειτουργικά τρόφιμα που περιέχουν φυτοστερόλες (φυτικές στερόλες και στανόλες) είναι αποτελεσματικά στη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης κατά μέσο όρο 10%, όταν καταναλώνονται σε ποσότητες των 2 γραμμαρίων/ημέρα. Η αποτελεσματικότητα στη μείωση της ολικής χοληστερόλης πλάσματος είναι πρόσθετη σε εκείνη που προκύπτει με μια διατροφή χαμηλή σε λιπαρά ή στη χρήση των στατινών. Ωστόσο δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ακόμη με τελικά κλινικά σημεία [71].

## 2. ΦΥΤΙΚΕΣ ΣΤΕΡΟΛΕΣ

### 2.1. Χημική δομή

Οι φυτοστερόλες εντοπίζονται στις μεμβράνες των φυτικών κυττάρων. Έχουν ταυτοποιηθεί περισσότερες από 40 φυτικές στερόλες, αλλά εκείνες που απαντούν σε αφθονία και είναι αποτελεσματικότερες στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης είναι η β-σιτοστερόλη, η καμπεστερόλη και η στιγμαστερόλη. Οι χημικές δομές των φυτοστερολών είναι παρόμοιες με αυτή της χοληστερόλης [93]. Η κύρια διαφορά μεταξύ της χοληστερόλης και των φυτοστερολών είναι η παρουσία μιας επιπλέον ομάδας μεθυλίου ή αιθυλίου ή ενός διπλού δεσμού στην πλευρική αλυσίδα [94]. Συγκεκριμένα, οι κύριες στερόλες των φυτών χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενός ή δύο ατόμων άνθρακα στην πλευρική αλυσίδα, συνδεδεμένων στον C-24. Η καμπεστερόλη και η σιτοστερόλη φέρουν ομάδα μεθυλίου ή αιθυλίου, αντίστοιχα, συνδεδεμένη στον C-24. Η στιγμαστερόλη είναι περισσότερο ακόρεστη στην πλευρική αλυσίδα. Οι στανόλες είναι κορεσμένα μόρια που προέρχονται από την υδρογόνωση των στερολών και απαντούν σε μικρότερο βαθμό στη φύση [93]. Παραδείγματα φυτοστανολών αποτελούν η σιτοστανόλη, που προκύπτει από τη σιτοστερόλη και τη στιγμαστερόλη και η καμπεστανόλη, που προκύπτει από την καμπεστερόλη. Οι στανόλες δε φέρουν το Δ5 διπλό δεσμό στο δακτύλιο B. (σχήμα 2.1)



Σχήμα 2.1. Χημικές δομές χοληστερόλης, σιτοστερόλης, καμπεστερόλης, σιτοστανόλης και καμπεστανόλης.

## 2.2 ΠΗΓΕΣ ΦΥΤΙΚΩΝ ΣΤΕΡΟΛΩΝ

Η μόνη πηγή φυτοστερολών για τον άνθρωπο είναι μέσω της διατροφής [95]. Οι φυτοστερόλες εντοπίζονται σε όλα τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης. Στα τρόφιμα, οι στερόλες βρίσκονται κατά κύριο λόγο σε ελεύθερη μορφή ή συνδεδεμένες με λιπαρά οξέα (εστεροποιημένες φυτοστερόλες) ή με υδατάνθρακες (γλυκοζίτες φυτοστερολών). Τα τρόφιμα με τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε φυτοστερόλες είναι τα φυτικά έλαια. Το ψωμί επειδή αποτελεί βασικό τρόφιμο της διατροφής, είναι μια σημαντική πηγή φυτοστερολών. Η περιεκτικότητα των λαχανικών σε φυτοστερόλες παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση. Για παράδειγμα, το μπρόκολο είναι καλή πηγή φυτοστερολών, ενώ τα μπιζέλια περιέχουν σημαντικά χαμηλότερη ποσότητα. Η μαργαρίνη, τα φρούτα και οι ξηροί καρποί είναι σχετικά καλές πηγές φυτοστερολών. Η περιεκτικότητα των τροφίμων σε φυτοστερόλες φαίνεται ότι δεν επηρεάζεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας τους, όπως κατά τη μαγειρική τους. Αντίθετα, μειώνεται κατά 10 με 70% με τη βιομηχανική επεξεργασία [96].

Η διαιτητική πρόσληψη της χοληστερόλης στις Δυτικές χώρες είναι κατά μέσο όρο 400 mg/ημέρα, ενώ η διαιτητική πρόσληψη φυτικών στερολών κυμαίνεται από 150 με 350 mg/ημέρα ή υψηλότερα στην περίπτωση των χορτοφάγων. Η διαιτητική πρόσληψη φυτικών στανολών είναι συνήθως περίπου 50 mg/ημέρα [97]. Είναι προφανές ότι για την κατανάλωση 2 γραμμαρίων φυτικών στερολών, η ποσότητα ορισμένων τροφίμων που πρέπει να καταναλωθεί είναι μεγάλη (μπρόκολο 4,8 κιλά, καρύδια 1,5 κιλό, σπόροι σησαμιού 500 γραμμάρια, ψωμί ολικής αλέσεως 100 φέτες κλπ). Για αυτόν τον λόγο, η

ενσωμάτωσή τους σε λιπαρές ύλες, ιδιαίτερος στις μαργαρίνες, επιτρέπει την υψηλότερη κατανάλωσή τους [98]. Η διαδικασία εστεροποίησης των φυτικών στερολών και στανολών με ακόρεστα λιπαρά οξέα καθιστά αυτά τα συστατικά περισσότερο λιποδιαλυτά και έχει καταστήσει δυνατή την ενσωμάτωσή τους σε διάφορα τρόφιμα και ποτά, τα οποία είναι είτε πλήρη ή χαμηλά σε λιπαρά είτε ακόμη και άπαχα [93,99].

### **2.3 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΜΟΝΟΠΑΤΙΑ**

Η εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης είναι συνήθως περίπου 50%, αλλά πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν μεγάλες ατομικές διακυμάνσεις, με αποτέλεσμα η απορρόφηση της χοληστερόλης να κυμαίνεται από 30 με 80% [98,100]. Αντίθετα, οι φυτοστερόλες απορροφώνται ελάχιστα από το έντερο (0.4–3.5%), με την απορρόφηση των φυτοστανολών να είναι ακόμη μικρότερη (0.02–0.3%) [101].

Αποτέλεσμα του χαμηλού ποσοστού απορρόφησης των φυτικών στερολών και στανολών είναι η χαμηλή συγκέντρωση αυτών στο πλάσμα υγιών ατόμων, η οποία είναι μικρότερη από το 0,5% της συγκέντρωσης της χοληστερόλης πλάσματος. Αυτή η διαφορά αντανακλά τόσο το γεγονός ότι οι φυτοστερόλες απορροφώνται σε σημαντικά χαμηλότερο βαθμό από το έντερο σε σύγκριση με τη χοληστερόλη όσο και το γεγονός ότι μεγάλο μέρος της χοληστερόλης του πλάσματος προέρχεται από την ενδογενή σύνθεση, κυρίως στο ήπαρ [97]. Ωστόσο, το ποσοστό απορρόφησης των φυτοστερολών αυξάνει σε ασθενείς με σιτοστερολαιμία, μια σπάνια γενετική νόσο. Οι φυτοστερόλες που έχουν απορροφηθεί, κυκλοφορούν με τα σωματίδια των λιποπρωτεϊνών ως

εστεροποιημένες ή μη μορφές. Οι φυτοστερόλες που δεν έχουν απορροφηθεί μπορεί να υποστούν μετατροπή από τα βακτήρια της εντερικής μικροχλωρίδας προς παραγωγή μεταβολιτών, όπως η κοπροστανόλη και η κοπροστανόνη. Οι φυτοστερόλες μπορεί να συσσωρευτούν στο ήπαρ, τα επινεφρίδια, τις ωοθήκες και τους όρχεις των ζώων. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι οι φυτοστερόλες μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση στεροειδών ορμονών [95].

## 2.4 ΥΠΟΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Η θεραπευτική χρήση των φυτικών στερολών και στανολών για τη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης έτυχε ιδιαίτερης προσοχής το έτος 2001, όταν στο πλαίσιο του προγράμματος NCEP έγινε σύσταση για την ημερήσια κατανάλωση 2 γραμ. φυτικών στερολών και στανολών παράλληλα με την εφαρμογή της δίαιτας TLC με στόχο τη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης [94]. Η αυξημένη χοληστερόλη είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Η δράση των φυτικών στερολών και στανολών στη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης είναι γνωστή από τη δεκαετία του 1950 [93]. Έχει βρεθεί ότι οι φυτικές στερόλες και στανόλες δρουν αποτελεσματικά τόσο σε ενήλικες με ήπια υπερχοληστερολαιμία όσο και σε παιδιά με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία [95].

Αναφορικά με την αποτελεσματική δοσολογία φυτικών στερολών και στανολών, υπάρχουν 2 δημοσιευμένες μελέτες που έχουν εξετάσει τις επιδράσεις από την πρόσληψη <1 γραμ./ ημέρα εστέρων στανόλης και καμία από αυτές δεν έδειξε σημαντική μείωση

των επιπέδων της LDL χοληστερόλης σε σύγκριση με το εικονικό προϊόν. Σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης παρατηρήθηκε με δόσεις > 1,6 γραμ./ημέρα συγκριτικά με το εικονικό προϊόν. Ωστόσο, η μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης με δόσεις των 2,3 και 3,2 γραμ./ημέρα δε διέφερε σημαντικά από τη μείωση που παρατηρήθηκε με τη δόση των 1,6 γραμ./ημέρα. Οι Wester και συνεργάτες έδειξαν μια απότομη απόκριση με δόσεις που κυμαίνονται από 0,8 με 1,6 γραμ./ημέρα, η οποία, όμως, σταθεροποιείτο στο ύψος της δόσης των 2,2 γραμ./ημέρα. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν την πρόταση ότι η βέλτιστη μείωση της LDL επιτυγχάνεται με πρόσληψη περίπου 2 γραμ./ημέρα και δε δικαιολογείται η χορήγηση δόσεων είτε <1 γραμ. είτε >3 γραμ./ημέρα [97]. Η μείωση της χοληστερόλης του πλάσματος είναι δοσοεξαρτώμενη για πρόσληψη φυτοστερολών από 1,5 έως 3 γραμμάρια και κυμαίνεται από 7 με 10% για την ολική χοληστερόλη και 8 με 15% για την LDL χοληστερόλη. Βραχυπρόθεσμα, η μείωση της LDL χοληστερόλης είναι συγκρίσιμη μεταξύ των φυτοστερολών και των φυτοστανολών. Τα εμπλουτισμένα με φυτικές στερόλες ή στανόλες τρόφιμα συνιστώνται σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία, καθώς και σε εκείνους που ακολουθούν θεραπεία με στατίνες με σκοπό την αύξηση της αποτελεσματικότητας για τη μείωση της LDL χοληστερόλης [98].

Οι περισσότερες μελέτες έχουν ερευνήσει την αποτελεσματικότητα των εστεροποιημένων φυτικών στερολών που περιέχονται σε μαργαρίνες. Άλλες μελέτες έχουν ερευνήσει την επίδραση διαφορετικών τροφίμων – φορέων, όπως το γάλα, το γιαούρτι, το ψωμί και τα δημητριακά. Οι Clifton και συνεργάτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η ολική και η LDL χοληστερόλη του ορού μειώνονται σημαντικά όταν

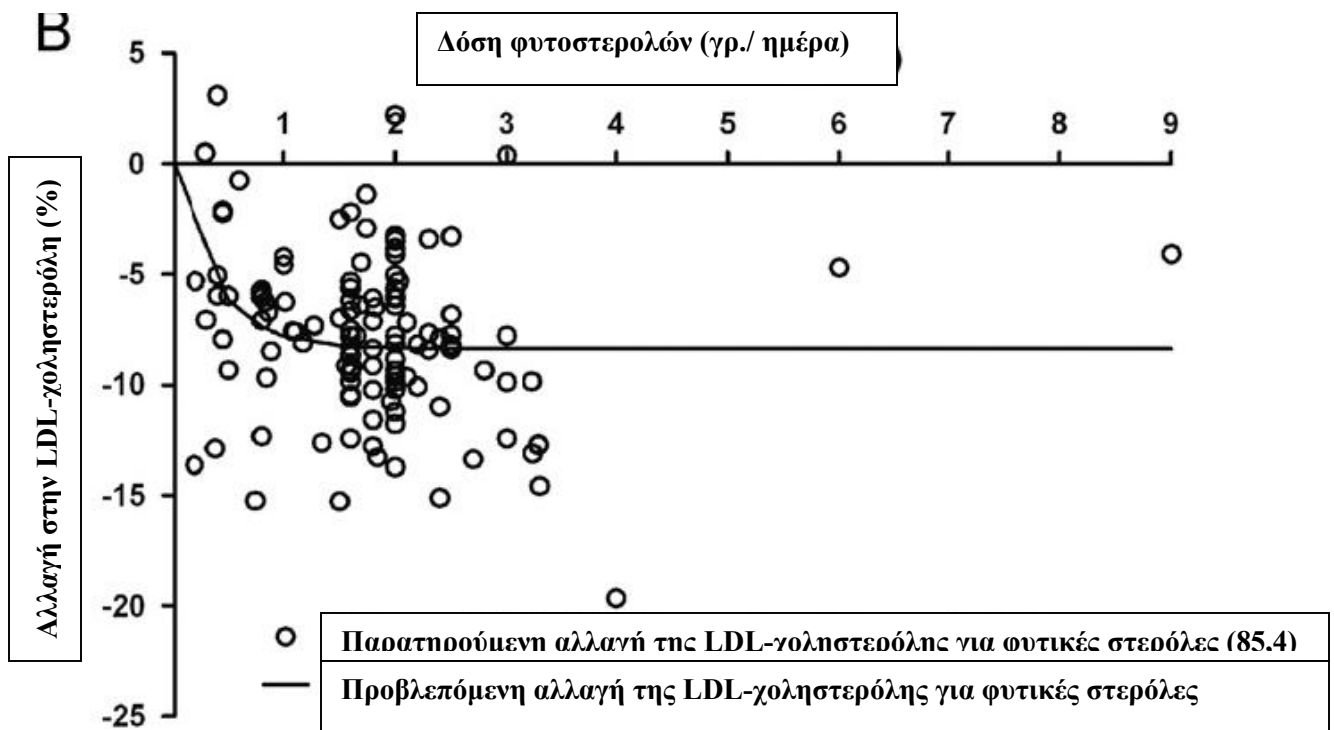
οι φυτοστερόλες έχουν προστεθεί στο γάλα (8,7% και 15,9%) και το γιαούρτι (5,6% και 8,6%), αλλά σε σημαντικά μικρότερο βαθμό όταν έχουν προστεθεί στο ψωμί (6,5%) και τα δημητριακά (5,4%) [102]. Οι φυτικές στερόλες και στανόλες προστίθενται, πλέον, και σε τρόφιμα εκτός των προϊόντων επάλειψης, συμπεριλαμβανομένων του χαμηλού σε λιπαρά γάλακτος, των αρτοσκευασμάτων, του χυμού πορτοκαλιού, των δημητριακών, των άπαχων και χαμηλών σε λιπαρά ροφημάτων και ορισμένων προϊόντων σοκολάτας. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι τα επίπεδα της LDL μειώθηκαν κατά 0,33 mmol/L, 0,32 mmol/L, 0,34 mmol/L και 0,20 mmol/L με την κατανάλωση προϊόντων επάλειψης, μαγιονέζας, γαλακτοκομικών προϊόντων και άλλων, αντίστοιχα, συγκριτικά με τον έλεγχο. Φαίνεται ότι η φύση του τροφίμου όπου προστίθενται οι φυτοστερόλες μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητά τους στη μείωση της χοληστερόλης [103]. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα ευρήματα από μελέτη των Mensink και συνεργατών έχουν δείξει ότι η περιεκτικότητα σε ολικό λίπος του τροφίμου που επιλέγεται για να εμπλουτιστεί με φυτικές στερόλες και στανόλες δεν επηρεάζει την επίδραση αυτών των συστατικών στη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης [97]. Τέλος, θα πρέπει να παρατηρήσουμε ότι οι φυτικές στερόλες μπορούν να επιφέρουν μια επιπρόσθετη και σημαντική μείωση στη συγκέντρωση της χοληστερόλης του ορού, στην περίπτωση που ήδη εφαρμόζεται διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος [103].

Πολύ πρόσφατα πραγματοποιήθηκε μια μετα-ανάλυση, από τους Demonty *et al*, τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών σε ενήλικες με σκοπό να καθιερωθεί μια συνεχής σχέση δόσης-απόκρισης, η οποία θα επιτρέπει την πρόβλεψη της ικανότητας μείωσης των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης από διάφορες δόσεις φυτοστερολών.



Συμπεριλήφθησαν 84 μελέτες στις οποίες περιλαμβάνονταν και 141 βραχίονες μελετών. Η μέση μείωση της LDL-χοληστερόλης ήταν 0.34 mmol/L (95% CI: 20.36, 20.31) ή 8.8% (95% CI: 29.4, 28.3) για μια μέση ημερήσια δόση των 2,15 γρ. φυτοστερολών. Αν και χρησιμοποιήθηκαν διάφορες υποκείμενες δίαιτες στις μελέτες που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μετα-ανάλυση, όπως, η συνήθης διαίτα, επίσης η διαίτα χαμηλών λιπαρών, χαμηλής διαιτητικής χοληστερολης, τόσο σε ελεύθερες συνθήκες ζωής όσο και σε περισσότερο ελεγχόμενες συνθήκες, δεν εξερευνήθηκαν οι πιθανές επιπτώσεις της υποκείμενης διαίτας στην ικανότητα μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης από τις φυτοστερόλες [104]. Αποτελέσματα από μία πρόσφατη μελέτη δείχνουν ότι η περιεκτικότητα της υποκείμενης διαίτας σε διαιτητική χοληστερόλη μπορεί να μην έχει καμία σημαντική επίδραση στην αποτελεσματικότητα φυτικών στερολών [105].

Σύμφωνα με την παραπάνω μετα-ανάλυση, η εθνότητα των συμμετεχόντων στις μελέτες είναι ένας άλλος παράγοντας που θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των φυτοστερολών πέρα από τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης. Για το λόγο αυτό απαιτούνται επιπλέον έρευνες, σε συνδυασμό με την επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών. Η παρούσα μετα-ανάλυση δεν έδειξε, επίσης, σημαντικές διαφορές όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα των διαφόρων τύπων τροφίμων, που παρέχουν τις δόσεις φυτοστερολών στη συνιστώμενη πρόσληψη. Πάντως, σε υψηλές δόσεις φυτοστερολών, φάνηκε ότι οι στερεοί τύποι τροφίμων μπορεί να έχουν μια πιο έντονη επίδραση στη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης από ότι η υγρή μορφή τροφίμων [104].



**Σχήμα 2.4.1.:** Σχέση Δόσης-Απόκρισης για την σχετική επίδραση μείωσης των επιπέδων της LDL- χοληστερόλης από τις φυτικές στερόλες. [104]

Μία ακόμη πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση αξιολόγησε τις σχέσεις δόσης-απόκρισης ξεχωριστά αυτή τη φορά για τις φυτικές στανόλες και στερόλες και τη μείωση της LDL-χοληστερόλης. Συμπεριλήφθηκαν 113 δημοσιεύσεις και 1 αδημοσίευτη αναφορά μελέτης (που αντιπροσωπεύουν 182 στρώματα). Οι μέγιστες μειώσεις της LDL-χοληστερόλης που παρατηρήθηκαν με τις φυτικές στανόλες (16,4%) και με τους εστέρες φυτικών στανολών (17,1%) ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τις μέγιστες μειώσεις της LDL-χοληστερόλης από πρόσληψη φυτικών στερολών (8,3%) και εστέρων φυτικών στερολών (8,4%) [106]. Ωστόσο, άλλη μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση, που συμπεριελάβε κλινικές μελέτες με υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, 531 άτομα στο σύνολο, δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ φυτικών στερολών

και στανολών στην ικανότητά τους να αλλάζουν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων [107].

Επίσης, σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή στατίνης ελέγχθηκε η επίδραση της προσθήκης φυτικών στερολών ή στανολών σε μία μετα-ανάλυση. Οκτώ μελέτες με 306 ασθενείς, τυχαιοποιημένων κλινικών μελέτων πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν, ότι η χρήση των φυτικών στερολών / στανολών σε συνδυασμό με θεραπεία στατίνης μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη (-14,01 mg/dL [95% CI, -18,66 έως -9,37],  $p < 0,0001$ ) και της LDL χοληστερόλης (-13,26 mg/dL [95% CI, -17,34 έως -9,18],  $p < 0,0001$ ), αλλά δεν επηρέασε τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων [108].

Σε μία πολύ πρόσφατη κλινική μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της μακροχρόνιας κατανάλωσης φυτικών στερολών και στανολών στα αγγεία του αμφιβληστροειδή, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία στατίνης. Παρακολοθηθήθηκαν τρεις τυχαιοποιημένες ομάδες στην έναρξη της μελέτης και μετά από 85 εβδομάδες. Η ομάδα 1 ( $n=11$ ) κατανάλωνε μαργαρίνη εμπλουτισμένη με φυτικές στερόλες (2,5 γρ./ ημέρα), η δεύτερη ομάδα ( $n=8$ ) μαργαρίνη εμπλουτισμένη με φυτικές στανόλες (2,5 γρ./ ημέρα) και η ομάδα ελέγχου ( $n=11$ ) μη εμπλουτισμένη μαργαρίνη (2,5 γρ./ ημέρα). Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της LDL-χοληστερόλης μειώθηκαν σημαντικά και στην ομάδα των φυτικών στερολών ( $-0.33 \pm 0.33 \text{ mmol/L}$ ,  $p=0.016$ ) και στην ομάδα των φυτικών στανολών (-

0.38±0.34mmol/L, p=0.018) σε σύγκριση με την αύξηση των επιπέδων στην ομάδα ελέγχου (0.29±0.34mmol/L) [109].

#### **2.4.1. Οικογενή υπερχοληστερολαιμία**

Επίσης, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία που δείχνουν ότι η προσθήκη φυτικών στερολών μειώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης. Συγκεκριμένα, σε μία μετα-ανάλυση συμπεριλήφθησαν 4 κλινικές μελέτες που ο πρωταρχικός σκοπός τους ήταν ο έλεγχος της επίδρασης των φυτοστερολών/ στανολών στα επίπεδα λιπιδίων σε ετερόζυγους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Οι συμμετέχοντες ήταν ηλικίας από 2 έως 69 ετών και η διάρκεια των μελετών κυμαίνονταν από τέσσερις εβδομάδες έως τρεις μήνες. Δόθηκαν μαργαρίνες εμπλουτισμένες με φυτοστερόλες/ στανόλες (~2.3 γρ./ημέρα), οι οποίες μείωσαν σημαντικά την ολική χοληστερόλη κατά 7-11% και την LDL-χοληστερόλη κατά 10-15% [110]. Το εύρος γενικά της μείωσης των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης κυμαίνεται έως το 14% στους ετερόζυγους και λιγότερο στους ομόζυγους ασθενείς, γύρω στο 9%. Η εμπλουτισμένη μαργαρίνη με φυτικές στερόλες αύξησε τις συγκεντρώσεις ορού φυτοστερολών. Συγκεκριμένα, η καμπεστερόλη αυξήθηκε από 5 σε 9 mg/dL, στο ομοζυγωτικό μέλος της οικογένειας [111].

Ενώ τα μέχρι πρόσφατα διαθέσιμα στοιχεία γενικά έχουν επιβεβαιώσει την υπολιπιδαιμική αποτελεσματικότητα των φυτοστερολών στους ενήλικες, υπάρχει μια σχετική έλλειψη δεδομένων σε παιδιά και η βιβλιογραφία περιορίζεται σχεδόν

αποκλειστικά σε άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH). Ο σκοπός μίας πολύ πρόσφατης μελέτης, που δημοσιεύτηκε το 2011, ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα, η ανοχή και η ασφάλεια των συμπληρωμάτων με φυτικές στεροόλες σε παιδιά με διαφορετικούς τύπους πρωτογενούς υπερλιπιδαιμίας. Η επίδραση κατανάλωσης φυτικών στερολών στα λιπίδια του πλάσματος εκτιμήθηκε σε 32 παιδιά με ετερόζυγη FH, σε 13 παιδιά με οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία (FCH) και σε 13 παιδιά με ακαθόριστη υπερχοληστερολαιμία (UH), σε μια παρέμβαση 12-εβδομάδων με γιαούρτι εμπλουτισμένο σε φυτικές στεροόλες. Οι μετρήσεις που έγιναν συμπεριλάμβαναν τα λιπίδια πλάσματος, απολιποπρωτεΐνες, δείκτες σύνθεσης της χοληστερόλης (λαθοστερόλη) και απορρόφησης (καμπεστερόλη και σιτοστερόλη). Η ανεκτικότητα και η συμμόρφωση στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα ήταν πολύ υψηλές. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην LDL-χοληστερόλη και στις τρεις ομάδες (10,7, 14,2 και 16,0% στην FH, FCH και στην UH, αντίστοιχα). Οι συγκεντρώσεις της λαθοστερόλης παρέμειναν αμετάβλητες, αντικατοπτρίζοντας την έλλειψη αυξημένης σύνθεσης της χοληστερόλης. Από τους δύο δείκτες απορρόφησης της χοληστερόλης, μόνο η σιτοστερόλη έδειξε μια πολύ μικρή αλλά σημαντική αύξηση στο πλάσμα. Σύμφωνα με τους ερευνητές η καθημερινή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων με φυτικές στεροόλες αλλάζει ευνοϊκά το λιπιδαιμικό προφίλ μειώνοντας την LDL-χοληστερόλη [112].

Άλλη μία χαρακτηριστική μελέτη του Amundsen *et al*, προσπάθησε να διερευνήσει τη συμμόρφωση και τις αλλαγές στα λιπίδια και στις φυτικές στεροόλες πλάσματος, στις λιποδιαλυτές βιταμίνες και στα καροτένια σε παιδιά και γονείς με οικογενή

υπερχοληστερολαιμία, μετά από κατανάλωση μαργαρίνης εμπλουτισμένη με εστεροποιημένες φυτοστερόλες. Συνολικά συμμετείχαν 37 παιδιά (7-13 ετών) και 20 γονείς (32-51 ετών) που είχαν διαγνωσθεί με «σαφή» ή «πιθανή» ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH) και παρακολουθήθηκαν για 26 εβδομάδες. Οι 19 από τους 20 γονείς, αλλά όχι τα παιδιά, χρησιμοποιούσαν στατίνες. Στους συμμετέχοντες είχε γίνει η σύσταση να καταναλώνουν 20 γρ. / ημέρα μαργαρίνης εμπλουτισμένης με εστέρες φυτοστερολών, ως μέρος της υπολιπιδαιμικής διαίτας τους. Η μέση πρόσληψη των εστέρων φυτοστερολών ήταν 13,7 και 16,5 γρ. / ημέρα στα παιδιά και τους γονείς, αντίστοιχα, που αντιστοιχούσε σε 1,2 και 1,5 γρ. φυτικών στερολών. Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης πλάσματος μειώθηκαν κατά 9,1% στα παιδιά ( $P < 0,001$ ) και στους γονείς ( $P = 0,002$ ). Οι αντίστοιχες μειώσεις στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης ήταν 11,4% ( $P < 0,001$ ) και 11,0% ( $P = 0,012$ ). Η άλφα- και βήτα-καροτίνη, προσαρμοσμένες στα λιπίδια, μειώθηκαν κατά 17,4% ( $P = 0,008$ ) και 10,9% ( $P = 0,018$ ), αντίστοιχα, στην ομάδα των παιδιών στο τέλος της ελεγχόμενης περιόδου με φυτοστερόλες, αλλά αυξήθηκαν και πάλι κατά τη διάρκεια της επαναπαρακολούθησης. Στα γονείς, οι συγκεντρώσεις της άλφα- και βήτα-καροτίνης ορού, παρέμειναν αμετάβλητες, ενώ τα επίπεδα της λουτεΐνης και λυκοπενίου ορού μειώθηκαν κατά 7,3% ( $P = 0,037$ ) και 14,6% ( $P = 0,044$ ), αντίστοιχα. Στην παρούσα μελέτη, σύμφωνα με τους ερευνητές, αποδείχθηκε η διατήρηση της αποτελεσματικότητας στη μείωση της χοληστερόλης μετά από κατανάλωση φυτοστερολών καθώς και η μακρόχρονη συμμόρφωση των ασθενών σε αντίστοιχα προγράμματα [113].

Οι φυτικές στερόλες μπορούν να μειώσουν με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τις συγκεντρώσεις ορού της χοληστερόλης, αναστέλλοντας την απορρόφησή της. Ως εκ τούτου, στην παρακάτω μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση των φυτικών στερολών στη χοληστερόλη και στην αγγειακή λειτουργία σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH). Συμπεριλήφθησαν 41 παιδιά (5-12 ετών) με FH σε μια διπλή-τυφλή διασταυρούμενη κλινική δοκιμή, στην οποία δόθηκαν 15 γρ. μαργαρίνης που περιείχαν 2,3 γρ. φυτικών στερολών (κυρίως σιτοστερόλη και καμπεστερόλη) και μία μαργαρίνη ελέγχου, για χρονικό διάστημα 4-εβδομάδων, μετά από 6 εβδομάδες περίοδο κάθαρσης. Τα επίπεδα των λιπιδίων και η λειτουργία του ενδοθηλίου εκτιμήθηκαν μετά και από τις δύο 4-εβδομάδων περιόδους παρέμβασης. Η λειτουργία του ενδοθηλίου εκτιμήθηκε με FMD χρησιμοποιώντας την βραχιόνια αρτηρία. Τα δεδομένα συγκρίθηκαν με εκείνα από 20 υγιείς μάρτυρες. Η πρόσληψη των φυτικών στερολών 2,3 γρ. ημερησίως, οδήγησε σε μειωμένη ολική χοληστερόλη (κατά 11%) και σε μειωμένη LDL-χοληστερόλη (κατά 14%) σε σύγκριση με τη μαργαρίνη ελέγχου στα παιδιά με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Ωστόσο, η μείωση της LDL-χοληστερόλης στα παιδιά με FH δεν βελτιώσαν την FMD (μαργαρίνη ελέγχου: 7,2% + / - 3,4% έναντι φυτοστερολών: 7,7% + / - 4,1%). Εν κατακλείδι, η παρούσα μελέτη, όπως και η περισσότερες προηγούμενες, έδειξαν σαφή μείωση της LDL-χοληστερόλης με την προσθήκη φυτικών στερολών, σε άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, χωρίς όμως να βελτιώνεται η λειτουργία του ενδοθηλίου σε παιδιά FH, μετά από βραχυπρόθεσμη πρόσληψή τους [114].

#### **2.4.2. Διαβήτης**

Αντίστοιχες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μία πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε πέντε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με σκοπό να διερευνήσει την επίδραση των φυτικών στερολών / στανολών στα λιπίδια του πλάσματος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Κατά την μετα-ανάλυση, οι φυτικές στερόλες / στανόλες μείωσαν σημαντικά την ολική και την LDL χοληστερόλη, με μια τάση βελτίωσης της HDL-χοληστερόλης. Δεν παρατηρήθηκε ευεργετική επίδραση στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων [115].

Άλλη μία κλινική μελέτη διερεύνησε την αποτελεσματικότητα των φυτικών στερολών στη μείωση πλάσματος της LDL-χοληστερόλης και της μηHDL-χοληστερόλης σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και σε μη διαβητικά άτομα. Πρόκειται για μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη και ελεγχόμενη με εικονικό σκεύασμα, μελέτη. Συμμετείχαν 14 μη-διαβητικοί και 14 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, στους οποίους δόθηκαν φυτικές στερόλες (1,8 γρ./ ημέρα) και για εικονικό σκεύασμα δόθηκε άμυλο καλαμποκιού. Η μελέτη διήρκησε 21 ημέρες με περίοδο «καθαρισμού» 28 ημερών. Η κατανάλωση φυτικών στερολών μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης από την έναρξη της μελέτης και στους μη-διαβητικούς και στους διαβητικούς ασθενείς κατά 15,1% και 26,8% αντίστοιχα [116].

Σε μία ακόμη μελέτη με ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, διερευνήθηκε η επίδραση των μαργαρινών εμπλουτισμένων με φυτικές στερόλες στα λιπίδια ορού, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τη γλυκόζη πλάσματος, κάτω από ελεύθερες



συνθήκες διαβίωσης. Στην τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή, διάρκειας 12 εβδομάδων, συμμετείχαν 85 διαβητικοί ασθενείς τύπου 2 με επίπεδα χοληστερόλης LDL >/ = 3,60 mmol/l, οι οποίοι δεν λάμβαναν υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή. Οι συμμετέχοντες κατανάλωναν 2 x 10 γρ. μαργαρίνης, με ή χωρίς 8% εστέρων φυτοστερολών καθημερινά. Δείγματα αίματος νηστείας αναλύθηκαν στις 0, 4, 8 και 12 εβδομάδες. Μετά από 4 εβδομάδες, τα επίπεδα της ολικής και της LDL-χοληστερόλης μειώθηκαν σημαντικά στην ομάδα φυτοστερολών κατά 5,2% και 6,8%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές (p <0,05). Μετά την 8<sup>η</sup> και τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα, οι μειώσεις αυτές έγιναν μικρότερες και δεν ήταν πλέον σημαντικές σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές ή μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου. Ωστόσο μια ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων έδειξε μια σημαντική διαφορά και για τις δύο μεταβλητές μεταξύ των δύο ομάδων (κάθε p <0,05). Η HDL-χοληστερόλη ήταν σημαντικά αυξημένη στην ομάδα προσθήκης των φυτοστερολών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου μετά την 8<sup>η</sup> και τη 12<sup>η</sup> εβδομάδα, αλλά δεν υπήρξε συνολική διαφορά στην ανάλυση των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων μεταξύ των δύο ομάδων. Στην ομάδα προσθήκης των φυτοστερολών, υπήρξε μια μικρή μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης Hb(A1c) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η οποία ήταν σημαντική μόνο μετά τις τέσσερις εβδομάδες. Αυτή η κλινική μελέτη έδειξε ότι μία εμπλουτισμένη μαργαρίνη με φυτοστερόλες είναι αποτελεσματική στη μείωση της ολικής και της LDL-χοληστερόλης σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, αλλά ταυτόχρονα κατέδειξε τη δυσχερή συντήρησή τους υπό συνθήκες ελεύθερης συνθήκες διαβίωσης με την πάροδο του χρόνου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι αν και αυτή η επίδραση ήταν

μικρή, θα μπορούσε να συμβάλει στη μείωση κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου στο διαβήτη τύπου 2 [117].

### **2.4.3. Μεταβολικό σύνδρομο**

Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν σε γυναίκες, στις οποίες μια δίαιτα Μεσογειακού τύπου με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη βελτίωσε τις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ η προσθήκη τροφών πλούσιων σε φυτοχημικά ενίσχυσε τα οφέλη στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Ο σκοπός αυτής της μελέτης, λοιπόν, ήταν να αξιολογήσει τον αντίκτυπο μιας μεσογειακού τύπου διατροφής με χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο (βραχίονας ομάδας ελέγχου,  $n = 44$ ) ή της ίδιας διαίτας με την προσθήκη ενός «ιατρικού τροφίμου» που περιείχε φυτοστερόλες (4 γρ. / ημέρα), πρωτεΐνη σόγιας, καθώς και εκχυλίσματα από λυκίσκο και ακακία (βραχίονας παρέμβασης,  $n = 45$ ) σε μεταβλητές καρδιομεταβολικού κινδύνου σε γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο. Σε αυτή την 12-εβδομάδων διάρκεια, με δύο βραχίονες τυχαιοποιημένη μελέτη, πραγματοποιήθηκαν αιμοληψίες μετά από νηστεία κατά την έναρξη, την 8<sup>η</sup> εβδομάδα και τη 12<sup>η</sup>, για τη μέτρηση των λιπιδίων του πλάσματος, απολιποπρωτεϊνών και της ομοκυστεΐνης. Επίσης συλλέχθηκαν ημερολόγια καταγραφής τροφίμων και αναλύθηκαν. Όσον αφορά τις μεταβλητές του μεταβολικού συνδρόμου, υπήρξαν μειώσεις στην περιφέρεια μέσης, τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος σε όλους τους συμμετέχοντες ( $P < 0.001$  για όλους), ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων. Τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης πλάσματος, της μη-HDL- χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης (apo) B, και της apo B /

Απο Α1 μειώθηκαν με την πάροδο του χρόνου, αλλά σε μεγαλύτερο βαθμό στην ομάδα παρέμβασης ( $P < 0.05$  για όλους), υποδεικνύοντας ότι η εισαγωγή του «ιατρικού τροφίμου» είχε μεγαλύτερη επίδραση στην τροποποίηση του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών. Επιπλέον, η πρόσληψη του «ιατρικού τροφίμου» συσχετίστηκε με μειωμένη ομοκυστεϊνης πλάσματος ( $P < .01$ ) σε σύγκριση με τον βραχίονα της ομάδας ελέγχου [118].

Σε μία ακόμη μελέτη διευρευνήθηκαν οι επιδράσεις της κατανάλωσης μαργαρίνης και βουτύρου στο λιπιδαιμικό προφίλ, στους δείκτες φλεγμονής και στη μεταφορά των λιπιδίων από τα σωματίδια της HDL σε άτομα με ελεύθερη διαβίωση που έχουν διαγνωσθεί με μεταβολικό σύνδρομο. Ήταν μια τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή μελέτη, όπου 53 άτομα με μεταβολικό σύνδρομο (62% γυναίκες, μέσης ηλικίας 54 ετών) έλαβαν ισοθερμιδικές μερίδες βουτύρου, μαργαρίνη χωρίς trans-λιπαρά ή μαργαρίνη με φυτικές στερόλες (2,4 γρ. / ημέρα), σε προσθήκη της συνήθους διαίτας τους για 5 εβδομάδες. Παρατηρήθηκε μείωση 11,4% των επίπεδων της LDL χοληστερόλης στην ομάδα που λάμβανε τη μαργαρίνη με τις φυτικές στερόλες. Επίσης, η κατανάλωση των φυτικών στερολών και η μαργαρίνη χωρίς τρανς λιπαρά οξέα εντός των συνιστώμενων ποσοτήτων, παρότι μείωσε τις συγκεντρώσεις της Apo-B και την ικανότητα της HDL να δέχεται λιπίδια, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις των μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων [119].

Η δράση των φυτικών στερολών, ενώ έχει μελετηθεί εκτενώς στη μείωση της ολικής και LDL-χοληστερόλης σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς, στο μεταβολικό σύνδρομο

είναι ακόμη προς διερεύνηση. Σε μια τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη των 2 x 4 εβδομάδων θεραπευτικής περιόδου με από στόματος λήψη φυτικών στερολών (2 γρ. / ημέρα) ή εικονικού φαρμάκου, και δύο εβδομάδων κάθαρση με εικονικό φάρμακο μεταξύ των θεραπευτικών περιόδων, διευρενήθηκε η επίδραση των διαιτητικών φυτικών στερολών στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών σε εννέα άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο. Η κινητική των λιποπρωτεϊνών εκτιμήθηκε με τη χρήση της [Δ3]-λευκίνης, της αέριας χρωματογραφίας-φασματομετρία μάζας και του διαμερισματικού μοντέλου. Στους άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο, οι φυτικές στερόλες δεν είχαν σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις πλάσματος της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL-χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης (απο) B, της αποA-I ή της αποA-II. Δεν υπήρξαν επίσης σημαντικές αλλαγές στους κλασματικούς καταβολικούς ρυθμούς της VLDL-, -IDL, LDL-αποB ή αποA-I και στους ρυθμούς παραγωγής μεταξύ των θεραπευτικών φάσεων. Σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, η καμπεστερόλη πλάσματος, ένας δείκτης απορρόφησης της χοληστερόλης ήταν σημαντικά αυξημένη (2,53 + / - 0,35 έναντι 4,64 + / - 0,59 μg/ml,  $p < 0.05$ ), αλλά δεν υπήρξε αλλαγή στη λαθοστερόλη πλάσματος, δείκτης της ενδογενούς σύνθεσης της χοληστερόλης. Εν κατακλείδι, στη συγκεκριμένη μελέτη, η προσθήκη φυτικών στερολών δεν επηρέασε αισθητά το μεταβολισμό λιπιδίων ή των λιποπρωτεϊνών σε άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο. Για το λόγο αυτό οι ερευνητές συνέστησαν την πραγματοποίηση μελλοντικών μελετών με μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος, και διαστρωμάτωση σε χαμηλές και υψηλές απορροφήσεις χοληστερόλης [120].

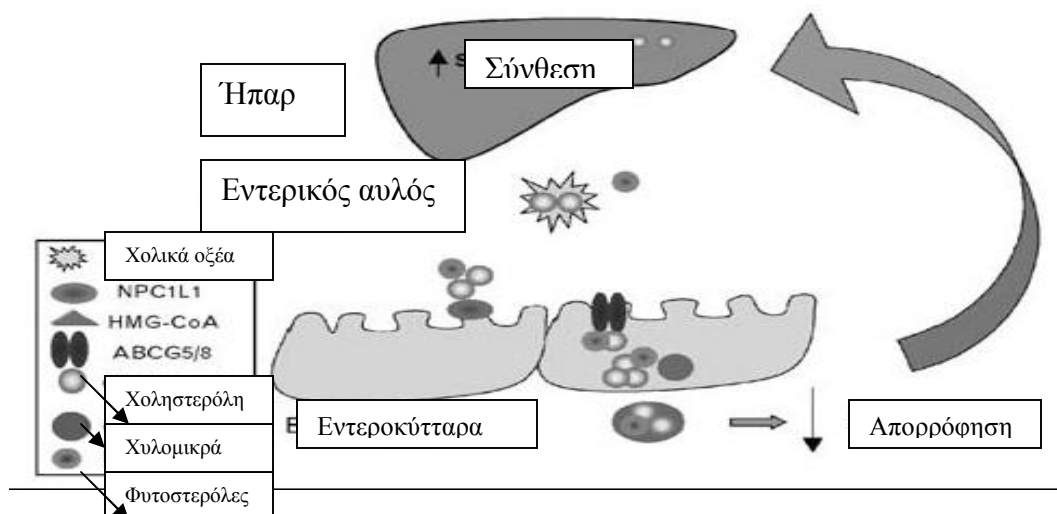
Αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν σε μία ακόμη πολύ πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, στους οποίους δόθηκε γάλα χαμηλών λιπαρών εμπλουτισμένο με φυτοστερόλες, με σκοπό να εκτιμηθεί η δράση τους σε παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Συμμετείχαν 24 μέτρια υπερχολησταιρολεμικοί ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο σε μια τυχαιοποιημένη παράλληλη κλινική δοκιμή, η οποία αποτελούνταν από δύο 3-μηνών φάσεις παρέμβασης. Μετά από μία τρίμηνη περίοδο υγιεινής διατροφής, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες παρέμβασης: ομάδα δίαιτας (n = 10) και ομάδα δίαιτας + φυτικές στερόλες (n = 14) (2 γρ. / ημέρα). Μια ομάδα ελέγχου 24 ατόμων με μέτρια υπερχοληστερολαιμία χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (με αντιστοιχία στην ηλικία και τον ΔΜΣ) ακολούθησε την ίδια διαδικασία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των ερευνητών, ούτε η διαιτητική παρέμβαση ούτε ο εμπλουτισμός της δίαιτας με φυτοστερόλες βελτίωσε το λιποπρωτεϊνικό προφίλ των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου, χωρίς τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, η υγιεινή διατροφή μαζί με τις φυτικές στερόλες μείωσαν αποτελεσματικά την ολική χοληστερόλη (6,9%), την LDL-χοληστερόλη (10,5%), τη μη HDL-χοληστερόλη (10,3%), την apo B-100 (6,2%) και τον λόγο Apo B-100/ApoA-I (11,6%). Επίσης, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη διάμετρο της LDL, στην ομοκυστεΐνη ή στην CRP σε οποιαδήποτε από τις ομάδες μετά την κατανάλωση των φυτικών στερολών. Ο εμπλουτισμός δε με φυτικές στερόλες προκάλεσε σημαντική αύξηση των επιπέδων φυτοστερολών στο πλάσμα, αλλά μόνο στους μέτρια υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς χωρίς το μεταβολικό σύνδρομο. Η μειωμένη δράση των φυτοστερολών στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο αποδόθηκε στην πιθανή μειωμένη εντερική απορρόφηση της χοληστερόλης [121].

## 2.5 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης που έχουν προταθεί για την εξήγηση της μείωσης της χοληστερόλης από τις φυτικές στερόλες είναι η μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης, η αύξηση της απέκκρισης της χοληστερόλης και η αύξηση της απέκκρισης των χολικών οξέων. Οι φυτικές στερόλες θεωρείται ότι έχουν μεγαλύτερη συγγένεια για τα μικύλλια του εντέρου συγκριτικά με τη χοληστερόλη, με αποτέλεσμα την εκτόπιση της τελευταίας από τα σωματίδια και τη μείωση του ποσοστού απορρόφησής της [94]. Η μείωση της εντερικής απορρόφησης της χοληστερόλης που προκαλείται από την κατανάλωση φυτικών στερολών, έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη παρουσία της χοληστερόλης στα χυλομικρά της κυκλοφορίας. Ο οργανισμός για να αποκαταστήσει την ομοιόσταση της χοληστερόλης ενεργοποιεί διάφορους αντισταθμιστικούς μηχανισμούς. Για παράδειγμα, τα κύτταρα μπορεί να αυξήσουν την ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης ή τη μεσολαβούμενη από υποδοχείς πρόσληψη των λιποπρωτεϊνών της κυκλοφορίας, όπως των IDLs και των LDLs. Τα σωματίδια LDL της κυκλοφορίας προσλαμβάνονται από ειδικό υποδοχέα, ο οποίος ρυθμίζεται μεταγραφικά από τις χαμηλές συγκεντρώσεις ελεύθερων κυτταρικών στερολών, εκκινώντας την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών SREBPs [121]. Επομένως, παρά την αντισταθμιστική αύξηση της ενδογενούς σύνθεσης χοληστερόλης, η συγκέντρωση της χοληστερόλης στον ορό μειώνεται.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσης των φυτικών στερολών και στανολών υποδηλώνει ότι θα πρέπει να καταναλώνονται σε κάθε γεύμα που περιέχει χοληστερόλη με σκοπό την επίτευξη μέγιστης αποτελεσματικότητας. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση 2,5 γραμ. εστέρων φυτικών στερολών και στανολών μόνο στη διάρκεια του μεσημεριανού φαγητού είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της LDL χοληστερόλης σε επίπεδα παρόμοια με εκείνα μετά από την κατανάλωση της ίδιας ποσότητας εστέρων φυτικών στανολών μοιρασμένης σε 3 γεύματα. Βάσει αυτού του αποτελέσματος, δεν είναι απαραίτητη η κατανάλωση φυτικών στερολών και στανολών σε κάθε γεύμα ή ταυτόχρονα με την πρόσληψη χοληστερόλης. Το γεγονός ότι οι φυτικές στερόλες και στανόλες μειώνουν τις συγκεντρώσεις της LDL χοληστερόλης στον ορό αποτελεσματικά, όταν καταναλώνονται μια φορά την ημέρα, δείχνει ότι η μειωμένη ενσωμάτωση της χοληστερόλης στα μικύλλια δεν είναι ο μοναδικός μηχανισμός δράσης τους [121].

Πολλές μελέτες παρέχουν σημαντικές ενδείξεις για διάφορους μηχανισμούς δράσης των φυτοστερολών και φυτοστανολών στη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του πλάσματος [100]. Οι φυτοστερόλες μπορούν να ρυθμίσουν τη δράση σημαντικών μεταφορέων που εμπλέκονται στην απορρόφηση της χοληστερόλης (σχήμα 2.2) [103].



Σχήμα 2.2. Οι φυτοστερόλες μειώνουν την απορρόφηση της χοληστερόλης, εκτοπίζοντας την από μικύλλια ή μειώνοντας την πρόσληψή της από τα εντεροκύτταρα μέσω του μεταφορέα NPC1L1 (Neimann Pick C1 Like 1). Επίσης, οι φυτοστερόλες αυξάνουν την απέκκριση της χοληστερόλης μέσω του εντερικού αυλού, με τη βοήθεια των μεταφορέων ABCG5 και ABCG8 (adenosine triphosphate binding cassette). Επιπρόσθετα, οι φυτοστερόλες εμποδίζουν την εστεροποίηση της ελεύθερης χοληστερόλης και την ενσωμάτωσή τους στα χυλομικρά. Συνέπεια της μειωμένης απορρόφησης χοληστερόλης είναι η αύξηση του ρυθμού σύνθεσής της στο ήπαρ, αλλά το καθαρό αποτέλεσμα είναι η μείωση των επιπέδων LDL-χοληστερόλης [103].



## 2.6 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Δεν έχει σημειωθεί καμία ανεπιθύμητη επίδραση με την κατανάλωση μέχρι 9 γραμ./ημέρα φυτοστερολών για διάστημα 8 εβδομάδων ή μικρότερων δόσεων που λαμβάνονται για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Επειδή οι φυτικές στερόλες και στανόλες παρεμβαίνουν στην απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών και των καροτενοειδών, σε μερικές μελέτες έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της α-τοκοφερόλης, του α-καροτενίου και του β-καροτενίου μειώθηκαν μετά από την κατανάλωση φυτικών στερολών. Ωστόσο, μετά από διόρθωση για τη μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης καθώς και των επιμέρους λιποπρωτεϊνών χοληστερόλης, οι συγκεντρώσεις αυτών των βιταμινών δεν παρουσίαζαν μεταβολή. Άλλες μελέτες έδειξαν χαμηλότερα επίπεδα trans-β-καροτενίου μετά από διόρθωση για τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης, χαμηλότερα επίπεδα α-καροτενίου μετά από διόρθωση για τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και χαμηλότερα επίπεδα β-καροτενίου στο πλάσμα μετά από διόρθωση για τα λιπίδια του πλάσματος [122]. Σε αρκετές μελέτες έχει βρεθεί ότι οι φυτικές στερόλες και στανόλες σχετίστηκαν με μείωση των επιπέδων των καροτενοειδών στο πλάσμα, αλλά όχι των επιπέδων της ρετινόλης του πλάσματος. Αυτό το εύρημα δεν προκαλεί έκπληξη δεδομένου ότι τα καροτενοειδή μεταφέρονται με τις λιποπρωτεΐνες, ενώ η ρετινόλη όχι [121]. Γενικά, φαίνεται ότι η συγκέντρωση των λιποδιαλυτών καροτενοειδών, όπως του α-καροτενίου, του β-καροτενίου και του λυκοπενίου, στον ορό μειώνεται σε ένα βαθμό λόγω της υψηλής πρόσληψης φυτικών στερολών και στανολών. Ωστόσο, οι λιποδιαλυτές βιταμίνες, Α, D και Ε δεν επηρεάζονται με τον ίδιο τρόπο. Η αρνητική επίδραση επί της συγκέντρωσης των καροτενοειδών θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με την αύξηση της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών [96].

Τα μειωμένα επίπεδα α-καροτενίου, β-καροτενίου, λυκοπενίου και α-τοκοφερόλης πλάσματος, μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση του πλάσματος, δεδομένου ότι οι ενδογενείς αντιοξειδωτικές βιταμίνες συμβάλλουν σημαντικά στη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος [123]. Ωστόσο, με εξαίρεση το β-καροτενίου, συχνά αυτές οι μειώσεις παραλληλίζονται με τις μειώσεις στην ολική και την LDL χοληστερόλη [124, 121]. Ως εκ τούτου, αν και η επίδραση των φυτοστερολών στα επίπεδα λιποδιαλυτών βιταμινών πλάσματος έχει μελετηθεί εκτενώς, η επίδραση στην αντιοξειδωτική κατάσταση, η οποία δίνει περισσότερες βιολογικά σχετικές πληροφορίες από ότι τα μεμονωμένα αντιοξειδωτικά, δεν έχει προς το παρόν εξερευνηθεί. Η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος αποτελεί ένα σημαντικό βιοδείκτη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, καθώς παρέχει πληροφορίες σχετικά με το οξειδωτικό στρες, το οποίο συσχετίζεται τόσο με την αθηροσκλήρωση όσο και με τον διαβήτη [125].

Ωστόσο, παρά την πιθανή θετική επίδραση στην καρδιαγγειακή κίνδυνο λόγω μείωση της χοληστερόλης, έχουν διατυπωθεί και ανησυχίες ότι οι φυτικές στερόλες μπορεί επίσης να προκαλέσουν αρνητικές καρδιαγγειακές επιπτώσεις, για δύο κυρίως λόγους. Πρώτον, τα άτομα με σιτοστερολαιμία, μία σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομική διαταραχή, στην οποία οι συγκεντρώσεις φυτοστερολών στον ορό είναι αυξημένες 50 έως 100 φορές και μπορεί να εμφανίσουν πρόωρο και σοβαρό καρδιαγγειακό νόσημα. Αυτή η ασθένεια περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Bhattacharyya και Connor το 1974 και προκαλείται από μεταλλάξεις στους εντερικούς και ηπατικούς μεταφορείς ABCG5 και ABCG8) [126]. Σε άτομα με σιτοστερολαιμία, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης μπορεί να είναι

φυσιολογικά, αλλά και μέτρια αυξημένα. Δεύτερον, ορισμένες αλλά όχι όλες οι πληθυσμιακές μελέτες έχουν αναφέρει συσχετίσεις μεταξύ των αυξημένων συγκεντρώσεων φυτικών στερολών στον ορό και της καρδιαγγειακής νόσου. Μία ομάδα ερευνητών δημοσίευσε πολύ πρόσφατα μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των επιδημιολογικών μελετών, με στόχο να διερευνηθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων ορού των φυτικών στερολών και της καρδιαγγειακής νόσου. Εστίασαν σε δύο κοινές φυτικές στερόλες, τη σιτοστερόλη και την καμπεστερόλη, που αποτελούν από κοινού πάνω από το 90% των στερολών που υπάρχουν στη διατροφή και στο πλάσμα. Αυτή η συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση βασίστηκε σε πορίσματα από 17 μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 11 182 άτομα και διενεργήθηκαν από το 1950 έως το 2010. Σύμφωνα με τους ερευνητές δεν υπάρχει κανένα αποδεικτικό στοιχείο που να καταδεικνύει συσχετισμό μεταξύ συγκεντρώσεων ορού φυτοστερολών και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [127].

## **ΒΙΟΛΕΙΚΤΕΣ ΟΛΙΚΗΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ**

Ο προσδιορισμός της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος ανθρώπων αποτελεί μία διαδεδομένη μεθοδολογία εκτίμησης της αντιοξειδωτικής κατάστασης του οργανισμού μετά την κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε αντιοξειδωτικά. Επιπλέον, η αντιοξειδωτική ικανότητα δίνει ένα στίγμα όχι μόνο για την αντιοξειδωτική κατάσταση, αλλά και για τη βιοδιαθεσιμότητα των αντιοξειδωτικών συστατικών εντός του οργανισμού [128]. Παραταύτα, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι ο προσδιορισμός της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος και των ιστών, αν και αποτελεί ένα πολύτιμο μεθοδολογικό εργαλείο, δεν μπορεί από μόνος του να υποστηρίξει επαρκώς συσχέτιση

με τη βιοδιαθεσιμότητα, τη βιοδραστικότητα και την επίδραση τροφίμων στην πρόληψη ασθενειών. Η εφαρμογή και άλλων μεθοδολογιών, η εκτίμηση των επιπέδων των επιμέρους αντιοξειδωτικών στο πλάσμα και η χρήση τουλάχιστον δύο μεθόδων μέτρησης της αντιοξειδωτικής ικανότητας θα μπορούσε να οδηγήσει σε ασφαλέστερα συμπεράσματα για την επίδραση ενός τροφίμου στην αντιοξειδωτική κατάσταση του οργανισμού [129, 130].

Η αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος δίνει μια συνολικότερη εικόνα των βιολογικών διαδικασιών αντιοξείδωσης, δεδομένου ότι είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης πληθώρας παραγόντων και συστατικών, ενώ εξαρτάται από διάφορες μεταβολικές διαδικασίες. Η συνεργιστική δράση ανάμεσα στα ενδογενή αντιοξειδωτικά (τοκοφερόλες, ασκορβικό οξύ, ουρικό οξύ κ.α.) και η εμπλοκή των αντιοξειδωτικών της διατροφής στο πολύπλοκο σύστημα αντιοξείδωσης του κυττάρου αποτελούν βασικούς παράγοντες καθορισμού της τελικής τιμής της αντιοξειδωτικής ικανότητας [128,131]. Η αντιοξειδωτική κατάσταση των ιστών καθορίζεται περισσότερο από το ενδογενές αντιοξειδωτικό ενζυμικό σύστημα, ενώ στο πλάσμα η παρουσία διατροφικών αντιοξειδωτικών έχει μεγαλύτερη επίδραση [128].

Τα τελευταία χρόνια, έχουν αναπτυχθεί διάφορες μέθοδοι εκτίμησης της αντιοξειδωτικής ικανότητας εντός του οργανισμού, οι οποίες χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες. Αυτές που βασίζονται σε αντιδράσεις μεταφοράς ενός ατόμου υδρογόνου (Hydrogen Atom Transfer, HAT) και αυτές που βασίζονται στη μεταφορά ηλεκτρονίων (Electron Transfer, ET). Οι HAT μέθοδοι στηρίζονται σε ένα σχήμα ανταγωνιστικής δράσης, κατά το οποίο τα αντιοξειδωτικά αντιδρούν με ένα υπόστρωμα παραγωγής ελευθέρων ριζών.

Βασικά παραδείγματα HAT μεθόδων είναι η ORAC και η TRAP. Οι μέθοδοι ET μετρούν την ικανότητα των αντιοξειδωτικών να ανάγουν ένα οξειδωτικό μέσο, το οποίο αλλάζει χρώμα. Ο βαθμός αλλαγής του χρώματος σχετίζεται με την περιεκτικότητα του δείγματος σε αντιοξειδωτικά. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι μέθοδοι FRAP, TEAC και DPPH. Δεδομένου του διαφορετικού μηχανισμού δράσης οι μέθοδοι των δύο αυτών κατηγοριών δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα. Κάποια αντιοξειδωτικά, λόγω της δομής τους, προσδιορίζονται καλύτερα με συγκεκριμένες μεθόδους και κάποια άλλα με διαφορετικές μεθόδους [129,130]. Για παράδειγμα, η μέθοδος FRAP έχει βρεθεί ότι εμφανίζει συμπληρωματικότητα με τη μέθοδο ORAC. Συγκριτικά δεδομένα δείχνουν ότι η FRAP είναι πιο εύκολη μέθοδος, αλλά η ORAC εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία και εξειδίκευση [129,130,132].

### **Μέθοδοι που βασίζονται στη μεταφορά ατόμων υδρογόνου (Hydrogen Atom Transfer)**

Η μέθοδος ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) είναι μια φθορισμομετρική μέθοδος που χρησιμοποιείται συχνά για τον προσδιορισμό της αντιοξειδωτικής ικανότητας στο πλάσμα και τους ιστούς. Η μέθοδος βασίζεται στην αντίδραση του αντιοξειδωτικού με μία ελεύθερη ρίζα που οξειδώνει μια φθορισμομετρική ουσία. Η προσθήκη ενός δείγματος που περιέχει αντιοξειδωτικά, όπως κάποιο τρόφιμο ή βιολογικό υγρό, οδηγεί σε αναστολή της φθοράς φθορισμού της φθορίζουσας ουσίας, η οποία υπολογίζεται με χρήση φθορισμομέτρου. Οι δείκτες φθορισμού που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η φυκοερυθρίνη και η φλουορεσκίνη, ενώ για τη δημιουργία υδροξυλικών ριζών χρησιμοποιείται η ρίζα AAPH. Η ORAC συνδυάζει το

χρόνο αναστολής και το ποσοστό αναστολής των ελεύθερων ριζών από τα αντιοξειδωτικά χρησιμοποιώντας την τεχνική μέτρησης της AUC (area under curve), δηλαδή τον υπολογισμό του εμβαδού των καμπυλών φθοράς του φθορισμού σε μια ορισμένη χρονική διάρκεια. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μονάδες ORAC ή ισοδύναμα Trolox (129,130,133).

### **Μέθοδοι που βασίζονται στη μεταφορά ηλεκτρονίων (Electron Transfer)**

Η φασματοφωτομετρική μέθοδος FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) σχεδιάστηκε το 1996 από τους Benzie & Strain με σκοπό τον προσδιορισμό της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος, ωστόσο σήμερα είναι διαδεδομένη όχι μόνο για μέτρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας σε βιολογικά υγρά *in vivo*, αλλά και για τη μέτρηση της *in vitro* σε τρόφιμα και ποτά [134]. Η μέθοδος βασίζεται στην αναγωγή του συμπλόκου TPTZ-Fe<sup>+3</sup> σε TPTZ-Fe<sup>+2</sup>. Αυτή η αναγωγή οφείλεται στη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από την αντιοξειδωτική ένωση, ενώ προσδιορίζεται μέσω μέτρησης της απορρόφησης στα 595nm. Όσο πιο μεγάλη είναι η διαφορά της απορρόφησης, τόσο πιο μεγάλη ικανότητα έχει το αντιοξειδωτικό να μετατρέπει το TPTZ-Fe<sup>+3</sup> σε TPTZ-Fe<sup>+2</sup>, συνεπώς τόσο πιο ισχυρό είναι. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε μmol Fe<sup>+2</sup>/L, ενώ η απορρόφηση μετράται σε φασματοφωτόμετρο UV-Vis. Σε πολλές περιπτώσεις, όπου αναλύεται μεγάλος αριθμός δειγμάτων πλάσματος οι απορροφήσεις μετρώνται αυτοματοποιημένα με χρήση plate reader [134,132, 129].

# **Μέρος Β' – Ειδικό μέρος**

## Προβληματισμοί – περιορισμοί και ερευνητικές ανάγκες

Ένα από τα σημαντικά άλυτα ζητήματα στο χώρο της διατροφής αφορά την ιδανική πρόσληψη διαιτητικού λίπους. Πολλοί ερευνητές μάχονται οτι το υψηλό ποσοστό πρόσληψης ενέργειας από το διαιτητικό λίπος, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διάφορων χρόνιων νόσων και προωθεί την ανάπτυξη της παχυσαρκίας. Ένας παράγοντας που συμβάλλει σημαντικά στο μεταβολικό σύνδρομο είναι η παχυσαρκία. Ωστόσο, μια σημαντική ερώτηση που προκύπτει είναι εάν η σύνθεση της δίαιτας και ιδιαίτερα η σύνθεση του διαιτητικού λίπους, επηρεάζει τους παράγοντες κινδύνου αυτού του συνδρόμου ανεξάρτητα από την παχυσαρκία [135]

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει οτι ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου είναι χαμηλός σε διάφορες χώρες, στις οποίες καταναλώνονται υψηλά επίπεδα μονοακόρεστου λίπους. Μία δίαιτα υψηλή σε μονοακόρεστα λίπη, είναι η τυπική της παραδοσιακής Μεσογειακής δίαιτας [136]. Πρόσφατη έρευνα υποδεικνύει οτι οι θετικές επιδράσεις του ελαιόλαδου στο μεταβολισμό των λιπιδίων, οφείλονται εν μέρει στα μονοακόρεστα λίπη που περιέχουν. Σε μία μελέτη, εθελοντές τέθηκαν για 36 ημέρες σε δίαιτα πλούσια σε μονοακόρεστα λίπη (MUFA) ή πολυακόρεστα λίπη (PUFA) και συγκρίθηκαν τα επίπεδα λιπιδίων στο πλάσμα τους, αφού τέθηκαν προηγουμένως σε δίαιτα υψηλή σε κορεσμένα λίπη για 17 ημέρες. Παρατηρήθηκε ότι η δίαιτα που ήταν υψηλή σε μονοακόρεστα λίπη μείωσε τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 17,9%, ενώ η δίαιτα υψηλή σε πολυακόρεστα λίπη μείωσε τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης μόνο κατά 12% [137]. Πιο πρόσφατα, μια διασταυρούμενη μελέτη 2 x 8 εβδομάδων



παρέμβασης σε εθελοντές με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αποκάλυψε ότι η δίαιτα πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μείωσε τα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος και της LDL χοληστερόλης, και επομένως βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ των εθελοντών. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης δεν διαφοροποιήθηκαν [138].

Όπως γίνεται σαφές, τα οφέλη της δίαιτας πλούσιας σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν συσχετιστεί με τη δράση τους στα λιπίδια του πλάσματος. Ωστόσο, τέτοιες δίαιτες φαίνονται ιδιαίτερα αποτελεσματικές στην προστασία των πυκνών LDL από την οξείδωση, ενώ μπορεί να έχουν θετικά οφέλη στο γλυκαιμικό έλεγχο. Επιπροσθέτως, ελεγχόμενες στην ενεργειακή πρόσληψη δίαιτες, υψηλές σε μονοακόρεστα λίπη δεν προωθούν την αύξηση του βάρους και είναι περισσότερο αποδεκτές από τις χαμηλού λίπους δίαιτες, που δίδονται σε παχύσαρκους για απώλεια βάρους [139].

Από την άλλη πλευρά, η πρόσληψη φυτοστερολών από ανθρώπους εθελοντές κάτω από μια ευρεία κλίμακα συνθηκών μελέτης, έχει συμβάλει στη μείωση των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης κατά 0.5-26% και 2-33% αντίστοιχα. Οι στερόλες των φυτών εμποδίζουν την απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο, αλλά ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι ακόμη καλά κατανοητός [140]. Ο Farquhar και οι συνεργάτες του δημοσίευσαν ότι οι διαιτητικές φυτοστερόλες μείωσαν τα επίπεδα της χοληστερόλης μέσα σε 2-3 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και διατήρησαν αυτά τα μειωμένα επίπεδα για έξι μήνες διαρκούς κατανάλωσης φυτοστερολών [141]. Ο Lees και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι τα θεραπευτικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν μετά

από 10μηνη θεραπεία, διατηρήθηκαν για τρία χρόνια συνεχούς σίτισης με φυτοστερόλες [142].

Έχουν διεξαχθεί πολλές κλινικές μελέτες μέχρι τώρα που συγκρίνουν τα αποτελέσματα των μαργαρινών εμπλουτισμένων με εστέρες φυτοστερολών με τα αποτελέσματα των μαργαρινών με ελαιόλαδο, βούτυρο και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα με ή χωρίς την προσθήκη φυτικών στερολών ή στανολών. Η πλειοψηφία των εθελοντών, που συμμετείχαν σε τέτοιες τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές διασταυρούμενες μελέτες, ήταν ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, είτε είχαν φυσιολογικά λιπίδια πλάσματος. Σε μία πρόσφατη παρόμοια μελέτη, 16 άτομα με φυσιολογικά λιπίδια κατανάλωσαν τρεις 10ήμερες πειραματικές δίαιτες που περιείχαν καλαμποκέλαιο (πλούσιο σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και φυτοστερόλες), ελαιόλαδο (πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και χαμηλό σε φυτοστερόλες) ή ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με φυτοστερόλες. Τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης πλάσματος μετά και από τις δύο θεραπείες με ελαιόλαδο και ελαιόλαδο-φυτοστερόλες ήταν πιο αυξημένα από ότι αυτών που ακολούθησαν τη θεραπεία με καλαμποκέλαιο. Η θεραπεία με ελαιόλαδο συντέλεσε σε υψηλότερες συγκεντρώσεις LDL χοληστερόλη πλάσματος και τριγλυκεριδίων σε σχέση με τη διαιτητική θεραπεία του καλαμποκέλαιου [143].

Σε μία άλλη παρόμοια μελέτη παρέμβασης, έλαιο από σπόρους ελαιοκράμβης και ηλιέλαιο είχαν πιο ευνοϊκά αποτελέσματα στα λιπίδια και τις απολιπρωτεΐνες πλάσματος, καθώς και στον αριθμό και το λιπιδαιμικό περιεχόμενο των σωματιδίων LDL από ότι το ελαιόλαδο. Μερικές από αυτές τις διαφορές μπορούν να αποδοθούν στο σκουαλένιο και τις περιέχοντες φυτοστερόλες σε αυτά τα έλαια [144]. Σε μια πρόσφατη διασταυρούμενη μελέτη μελέτη διάρκειας τριών εβδομάδων, εκτιμήθηκαν οι επιδράσεις του συνδυασμού

ελαίου μέσης αλύσου τριγλυκεριδίων, φυτοστερολών και ελαίου λιναρόσπορου, ή του ελαιολάδου στα επίπεδα των λιπιδίων πλάσματος και στο μέγεθος των σωματιδίων των LDL. Το μεγαλύτερο μέγεθος των μορίων των LDL βρέθηκε υψηλότερο σε αυτούς που καταλάωναν φυτοστερόλες από ότι σε αυτούς που καταλάωναν ελαιόλαδο, χωρίς να επιδρά η δίαιτα στην αναλογία των μεγάλων, μεσαίων και μικρών σωματιδίων [145].

Επιπλέον, μια πιλοτική μελέτη διεξήχθη για να διερευνήσει τις επιδράσεις πρόσληψης κάψουλας που περιείχε φυτικές στερόλες και στερολίνες σε συγκεκριμένους ανοσοποιητικούς παραμέτρους 9 μαραθωνοδρόμων. Οι κάψουλες μείωσαν τα επίπεδα πλάσματος ιντερλευκίνης-6 (IL-6), υποδεικνύοντας ότι αυτοί οι εθελοντές είχαν χαμηλότερη φλεγμονώδη απάντηση και ήταν λιγότερο ανοσοκατασταλμένοι [146]. Τα παραπάνω ευρήματα δικαιολογούν περαιτέρω μελέτες στη χρήση των φυτοστερολών όσον αφορά στη πρόληψη της ανοσοκαταστολής συσχετιζόμενης με υπερβολικό φυσικό στρες.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ΑΤΡIII για την θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου περιελάμβαναν αύξηση της πρόσληψης των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, ενώ επίσης υπήρξαν σαφείς αποδείξεις για την υποχοληστερολαιμική δράση των φυτοστερολών. Επομένως, ο στόχος της παρούσας πιλοτικής μελέτης ήταν να διερευνήσει εάν τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και οι φυτοστερόλες έχουν συνεργατική δράση στα επίπεδα των λιπιδίων πλάσματος στους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου στο μεταβολικό σύνδρομο.

## **4. ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ - ΠΙΛΟΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ: Επίδραση πρόσληψης φυτικών στερολών και αγουρελαίου σε παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο**

### **4.1 Εθελοντές**

Συμμετείχαν εθελοντικά είκοσι ασθενείς, άρρεν φύλου μόνο και ηλικίας 35-65 ετών, οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την παρέμβαση. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον  $\geq 3$  των 5 κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου (σύμφωνα να με τον ορισμό του NCEP). Τα κριτήρια εισαγωγής σε αυτή την πιλοτική μελέτη ήταν τα ακόλουθα: τριγλυκερίδια  $> 150$  mg/dl, HDL-C  $< 40$  mg/dl, αρτηριακή πίεση  $> 130$  και/ή  $85$  mmHg, γλυκόζη νηστείας  $> 110$  mg/dl, περιφέρεια μέσης  $> 102$  cm ή ΔΜΣ:  $27-35$  kg/m<sup>2</sup>. Επιπλέον, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης θα έπρεπε να είναι  $> 250$  mg/dl. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν: σημαντικές ιατρικές ασθένειες, όπως στεφανιαία νόσος, περιφερική αρτηριακή νόσος, καροτιδική αρτηριακή στένωση, διαβήτης τύπου 2, ψυχιατρικά νοσήματα και φαρμακευτική αγωγή για υπερλιπιδαιμίες, υπέρταση, υπεργλυκαιμία, καθώς και χρήση αντιφλεγμονώδων, συμπληρωμάτων και βιταμινών. Επιπλέον, από το πιλοτικό πρόγραμμα αποκλείονταν όσοι βρίσκονταν σε παρούσα διαιτητική αγωγή, ή είχαν εφαρμόσει στο παρελθόν υπερβολικές δίαιτες, με αποτέλεσμα να έχουν μεγάλες αυξομειώσεις βάρους. Επίσης, αποκλείονταν όσοι

παρουσιάζαν υψηλή πρόσληψη αλκοόλ >2,5 ποτήρια/ ημέρα και όσοι ασκούσαν υπερβολικά >10 ώρες/ εβδομάδα. Τέλος, κριτήριο αποκλεισμού αποτελούσε το κάπνισμα άνω των 10 τσιγάρων/ ημέρα. Η Βιοηθική Επιτροπή του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου, του Τμήματος Διαιτολογίας-Διατροφής ενέκρινε το πειραματικό πρωτόκολλο. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν αναλυτική επεξήγηση του πρωτοκόλλου και έδωσαν τη γραπτή τους συγκατάθεση. Οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν υπό ιατρική παρακολούθηση με υπεύθυνο τον κο. Δημήτρη Ρίχτερ, Διευθυντή της Β΄ Καρδιολογικής Κλινικής της Ευρωκλινικής.

#### **4.2 Πειραματικό μοντέλο**

Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε ήταν παράλληλου, μονού-τυφλού μοντέλου, που περιελάμβανε δύο 4-εβδομάδων περιόδους παρέμβασης, συμπεριλαμβανομένης και της περιόδου εισαγωγής των ασθενών. Κατά τη διάρκεια κάθε διαιτητικής παρέμβασης οι ασθενείς ακολουθούσαν τη συνήθη διαίτά τους. Στην ομάδα ελέγχου Α χορηγήθηκε πακέτο 30 γρ. (ή 2 κουταλιές της σούπας) ελαιόλαδο κλασικό (χορηγία της ΕΛΑΪΣ-Unilever Hellas A.E.)/ ημέρα και 1 γιαούρτι ελέγχου/ ημέρα. Στην ομάδα παρέμβασης Β χορηγήθηκε ένα πακέτο 30 γρ. (ή 2 κουταλιές της σούπας) αγουρέλαιου (χορηγία της ΕΛΑΪΣ-Unilever Hellas A.E.)/ ημέρα και 2 ροφήματα γιαουρτιού (χορηγία της ΕΛΑΪΣ-Unilever Hellas A.E.) τα οποία περιείχαν 4 γρ. φυτοστερολών/ ημέρα.

Στους ασθενείς δεν έγινε καμία άλλη σύσταση παρά να καταναλώνουν τα ροφήματα/ γιαούρτια και το ελαιόλαδο κατά τη διάρκεια του πρωινού, του μεσημεριανού γεύματος

και του δείπνου. Οι συμμετέχοντες εφοδιάστηκαν με επαρκή ροφήματα/ γιαούρτια και ελαιόλαδο έως την επόμενη κλινική τους επίσκεψη, ανά εβδομάδα, ενώ ταυτόχρονα έπρεπε να σημειώνουν σε κατάλογο την ημερήσια λήψη τους σε ροφήματα-γιαούρτια/ ελαιόλαδο.

Σε κάθε κύκλο δίαιτας, οι συμμετέχοντες έπρεπε να διατηρήσουν σταθερό το βάρος τους. Σε εβδομαδιαία βάση γινόταν έλεγχος βάρους κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου δίαιτας, ώστε να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση και η ορθή ενεργειακή πρόσληψη. Οι ασθενείς εκπαιδεύτηκαν στη ζύγιση και ανάκληση όλων των τροφών που είχαν καταναλωθεί σε 4 συνεχείς ημέρες περιλαμβάνοντας ένα Σάββατο ή μια Κυριακή. Πραγματοποιήθηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις στην έναρξη και το πέρας κάθε περιόδου παρέμβασης (ύψος, βάρος, περιφέρεια μέσης). Το ύψος μετρήθηκε με αναστημόμετρο με το άτομο σε όρθια θέση χωρίς υποδήματα τοίχου. Το σωματικό βάρος μετρήθηκε στο κοντινότερο 0,1 κιλά, με ελαφρύ ρουχισμό και μετά από αφαίρεση των υποδημάτων, με χρήση ζυγοσταθμισμένης ζυγαριάς (ζυγός με βάρη, Seca 709, Hamburg, Germany) στην αρχή κάθε παρέμβασης, συνολικά 2 φορές. Ο μέσος όρος 2 μετρήσεων καταγράφηκε για κάθε μεταβλητή. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε ως ο λόγος του σωματικού βάρους σε χιλιόγραμμα (κιλά) διαιρούμενο από την τιμή του τετραγώνου του ύψους σε τετραγωνικά μέτρα ( $\mu^2$ ) και εκφράστηκε σε  $\text{κιλά} / \mu^2$ . Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε με μεζούρα με τον κάθε εθελοντή να στέκεται όρθιος, τα πόδια ενωμένα, και τα χέρια να κρέμονται στα πλάγια του σώματος. Πριν τη μέτρηση, ζητήθηκε από τον εθελοντή να πάρει μια βαθιά ανάσα, και η περίμετρος της μέσης καταγράφηκε κατά την εκπνοή του. Η μέτρηση της περιμέτρου της μέσης έγινε στο σημείο που αντιστοιχεί στο μέσο της

απόστασης μεταξύ του λαγονίου οστού και της κατάληξης των θωρακικών πλευρών (National Institutes of Health, 2000).

### 4.3 Εργαστηριακές μετρήσεις

Ελήφθησαν δείγματα φλεβικού αίματος στην αρχή και στο τέλος κάθε περιόδου παρέμβασης ύστερα από 12ωρη νηστεία των συμμετεχόντων. Η συλλογή αίματος έγινε στο τμήμα ετήσιου Check up στην Ευρωκλινική Αθηνών. Μετρήθηκαν τα επίπεδα ολικής, LDL, HDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, απολιποπρωτεΐνης A-I, απολιποπρωτεΐνης B, καθώς και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης για την εκτίμηση της φλεγμονώδους απάντησης. Η συλλογή δειγμάτων αίματος έγινε από τη φλέβα της πρόσθιας αγκωνιαίας χώρας μεταξύ 8:00 – 9:30 π.μ., σε καθιστή θέση, μετά από 12 ώρες νηστείας και αποχής από αιθανόλη και φυσική δραστηριότητα. Είκοσι ml αίματος συλλέχθηκαν στην κατάσταση νηστείας. Το αίμα συγκεντρώθηκε σε γυάλινα σωληνάρια με φθοριούχο νάτριο/EDTA για προσδιορισμό γλυκόζης και σε γυάλινα σωληνάρια χωρίς μέσο συντήρησης για τον προσδιορισμό ολικής χοληστερόλης, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL), τριγλυκεριδίων, και των υπόλοιπων δεικτών. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των τριγλυκεριδίων, ολικής, LDL και HDL χοληστερόλης έγινε με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο από τον αυτοματοποιημένο αναλυτή Cobas Integra 800 (Roche, Ελβετία). Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της απολιποπρωτεΐνης AI (ApoA1) και της απολιποπρωτεΐνης B (apo B) προσδιορίστηκαν με ανοσοθολοσιμετρική από τον αναλυτή Cobas Integra 800 (Roche, Ελβετία). Ο ποσοτικός προσδιορισμός της γλυκόζης έγινε με ενζυμική μέθοδο με εξοκινάση από τον

αυτοματοποιημένο αναλυτή Cobas Integra 800 (Roche, Ελβετία). Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης διεξαγόταν σε εβδομαδιαία βάση.

#### 4.4 Στατιστική επεξεργασία

Οι συνεχείς μεταβλητές, με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπική απόκλιση. Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά σύμφωνα με τις PP και QQ επιφάνειες. Οι συγκρίσεις μεταξύ των μεταβλητών κατά την έναρξη και 1 μήνα μετά την παρέμβαση έγιναν με τη χρήση του paired t-test για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή. Οι συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου, όσον αφορά τις διάφορες βιοχημικές, κλινικές και διατροφικές μεταβλητές, έγιναν με τη χρήση του ανεξάρτητου t-test. Το επίπεδο της σημαντικότητας ορίστηκε στο  $P < 0,05$ . Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος PASW Statistics 13 (SPSS Inc, Chicago, IL).

#### 4.5 Αποτελέσματα

**Πίνακας 4 .** Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την έναρξη.

	Ομάδα ελέγχου (n=5)	Ομάδα παρέμβασης (n=7)	<i>P</i>
	Έναρξη	Έναρξη	
Ηλικία (χρόνια)	42 $\pm$ 10	46 $\pm$ 11	NS
Βάρος (κιλά)	100 $\pm$ 13	86 $\pm$ 9	0,01
Ύψος (μέτρα)	1,8 $\pm$ 0,03	1,79 $\pm$ 0,05	NS
Περιφέρεια μέσης (εκ.)	108 $\pm$ 12	100 $\pm$ 4	NS



NS = Non significant

<sup>a</sup>P-values προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ των ενάρξεων με την χρήση του paired t-test.

Έχει διεξαχθεί η πιλοτική μελέτη, την οποία ολοκλήρωσαν 12 άτομα, άρρεν φύλου, (7 παρέμβασης και 5 ελέγχου) για τέσσερις εβδομάδες. Όλοι οι συμμετέχοντες πληρούσαν τα κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο. Το βάρος διατηρήθηκε σταθερό και στις 2 ομάδες κατά τη διάρκεια των τεσσάρων εβδομάδων, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην περιφέρεια μέσης των συμμετεχόντων. Δεν παρατηρήθηκαν, επίσης, στατιστικά σημαντικές διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, παρά μόνο μία τάση στην ολική χοληστερόλη, στην LDL- και HDL-χοληστερόλη και στα τριγλυκερίδια.

**Πινάκας 5.** Κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την έναρξη και 4 εβδομάδες μετά την παρέμβαση.

	Ομάδα Ελέγχου (n= 5)			Ομάδα Παρέμβασης (n=7)			Σύγκριση μεταξύ ομάδων <sup>B</sup> P
	Έναρξη	4 εβδομάδες μετά	<sup>a</sup> P	Έναρξη	4 εβδομάδες μετά	<sup>a</sup> P	
Χοληστερόλη (mg/dl)	257 ± 44	254 ± 63	NS	228 ± 47	213 ± 43	NS	NS
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	183 ± 28	172 ± 51	NS	153 ± 37	139 ± 29	NS	NS

HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	32 ± 7	34 ± 6	NS	42 ± 4	42 ± 4	NS	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	260 ± 75	265 ± 96	NS	238 ± 88	216 ± 43	NS	NS
Apo A-1 (mg/dl)	119 ± 9	115 ± 15	NS	117 ± 6	117 ± 6	NS	NS
Apo-B (mg/dl)	129 ± 25	130 ± 32	NS	103 ± 14	104 ± 21	NS	NS
Γλυκόζη (mg/dl)	100 ± 42	111 ± 32	NS	102 ± 14	99 ± 10	NS	NS
CRP (mg/dl)	3,15 ± 1,3	3,70 ± 2,1	NS	1,53 ± 0,9	1,66 ± 1,3	NS	NS

NS = Non significant

<sup>a</sup>P-values προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ της έναρξης και των 4 εβδομάδων μετά την παρέμβαση με την χρήση του paired t-test.

<sup>b</sup>P-values προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου με την χρήση του ανεξάρτητου t-test.

#### 4.6 Συζήτηση

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη κλινική πιλοτική μελέτη η οποία παρατήρησε σημαντική τάση στη μείωση της ολικής, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων με την προσθήκη φυτοστερολών και αγουρελαίου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η κατανάλωση φυτικών στερολών και αγουρελαίου μείωσε τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης κατά 7%, της LDL-χοληστερόλης κατά 9%, των τριγλυκεριδίων κατά 9%, παρόλο που δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές οι

διαφορές. Είναι πολύ ενδιαφέρον να επισημανθεί ότι ο βαθμός της μείωσης των επιπέδων ήταν σχετικά μεγάλος και παρατηρήθηκε παρόλο που οι ασθενείς ακολούθησαν τη συνήθη, δυτικού τύπου διατροφή τους (δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σε κορεσμένα λιπαρά), ενώ και η διάρκεια της παρέμβασης, ήταν μόλις τέσσερις εβδομάδες. Η ποσότητα, βέβαια, των φυτικών στερολών που δόθηκε στην ομάδα παρέμβασης, μπορεί να έχει επηρεάσει αυτή την υπολιπιδαιμική δράση, καθώς ήταν η διπλάσια από τη συνιστώμενη. Τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης παρέμειναν αμετάβλητα, ενώ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε δείκτες φλεγμονής, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Στους ασθενείς δεν έγινε καμία άλλη σύσταση παρά να καταναλώνουν τα ροφήματα/ γιαούρτια και έλαια κατά τη διάρκεια του πρωινού, του μεσημεριανού γεύματος και του δείπνου.

Αρκετές μελέτες, σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, έχουν ήδη υποδείξει ότι η τακτική κατανάλωση τροφών που περιέχουν φυτικές στερόλες μειώνουν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Apo B [147]. Οι μετα-αναλύσεις έδειξαν μείωση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης της τάξης του 9% με πρόσληψη 2 γρ. / ημέρα φυτοστερολών, ενώ τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης παρέμειναν αμετάβλητα [104, 148,149]. Αντίστοιχα, μια μελέτη παρέμβασης σε εθελοντές με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αποκάλυψε ότι η δίαιτα πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μείωσε τα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος και της LDL χοληστερόλης, και επομένως βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ των εθελοντών. Στην ίδια μελέτη, παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης δεν διαφοροποιήθηκαν [138]. Επιπροσθέτως, ελεγχόμενες στην ενεργειακή πρόσληψη δίαιτες, υψηλές σε

μονοακόρεστα λίπη δεν προωθούν την αύξηση του βάρους και είναι περισσότερο αποδεκτές από τις χαμηλού λίπους δίαιτες, που δίδονται σε παχύσαρκους για απώλεια βάρους [139].

Η συνεργατική δράση των φυτοστερολών και του ελαιολάδου έχει εκτιμηθεί από διάφορες μελέτες στο παρελθόν. Συγκεκριμένα οι Chan *et al.* είχαν ως στόχο να καθορίσουν την επίδραση των εστεροποιημένων φυτοστερολών με ελαιόλαδο (PS-OO) στο λιπιδαιμικό προφίλ του αίματος και την υπεροξειδωση των λιπιδίων σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς. Συμμετείχαν 21 μέτρια υπέρβαρα, υπερχοληστερολαιμικά άτομα, τα οποία κατανάλωναν τρεις συνεχόμενες θεραπευτικές δίαιτες, διάρκειας 28 ημερών μετά από 4-εβδομάδων περίοδο κάθαρσης, χρησιμοποιώντας έναν τυχαιοποιημένο διασταυρούμενο σχεδιασμό. Οι θεραπευτικές δίαιτες περιείχαν ελαιόλαδο (OO), ελαιόλαδο με φυτοστερόλες (PS-OO, 1,7 γρ./ ημέρα) και ηλιέλαιο με φυτοστερόλες (SO-PS, 1,7 γρ./ ημέρα). Η κατανάλωση της δίαιτας με PS-OO και SO-PS οδήγησε σε μείωση της LDL-χοληστερόλης σε σχέση με τη δίαιτα με ελαιόλαδο μόνο. Τα αποτελέσματά αυτή της μελέτης, επίσης, έδειξαν ότι η συμπλήρωση μιας πλούσιας διατροφής σε ελαιόλαδο με φυτοστερόλες μεταβάλλει ευνοϊκά το λιπιδαιμικό προφίλ στο πλάσμα και μπορεί να μειώσει την ευαισθησία της LDL-C σε υπεροξειδωση λιπιδίων σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης έρχονται σε συμφωνία με την τάση βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο που παρατηρήσαμε στη δική μας πιλοτική μελέτη [150].

Ωστόσο, σε μία παρόμοια μελέτη, όπου 16 άτομα με φυσιολογικά λιπίδια κατανάλωσαν τρεις 10ήμερες πειραματικές δίαιτες που περιείχαν καλαμποκέλαιο (πλούσιο σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και φυτοστερόλες), ελαιόλαδο (πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και χαμηλό σε φυτοστερόλες) ή ελαιόλαδο εμπλουτισμένο με φυτοστερόλες, είχαν διαφορετικά αποτελέσματα. Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης πλάσματος μετά και από τις δύο θεραπείες με ελαιόλαδο και ελαιόλαδο-φυτοστερόλες ήταν πιο αυξημένα από ότι αυτών που ακολούθησαν τη θεραπεία με καλαμποκέλαιο. Η θεραπεία με ελαιόλαδο συντέλεσε σε υψηλότερες συγκεντρώσεις LDL χοληστερόλη πλάσματος και τριγλυκεριδίων σε σχέση με τη διαιτητική θεραπεία του καλαμποκέλαιου [143].

Όπως και σε άλλες μελέτες παρατηρήθηκαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, και από τη δική μας μελέτη, δεν μπόρεσε να διαφανεί καθαρά η συνεργιστική δράση του αγουρελαίου και των φυτοστερολών. Πρόσφατα μάλιστα, σε μία άλλη μελέτη δόθηκε Μεσογειακού τύπου διατροφή (πλούσια σε δημητριακά ολικής αλέσεως, λαχανικά, φρούτα, ξηροί καρποί, το ελαιόλαδο και κόκκινο κρασί) και η TLCd (Therapeutic Lifestyle Changes Diet) μαζί με φυτοστερόλες 2 γρ. / ημέρα, σε ομοιογενή πληθυσμό, ιδιαίτερα σταθερών ασθενών που εμφάνισαν στεφανιαίο επεισόδιο κατά τα προηγούμενα 2 χρόνια. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι επιπτώσεις της Μεσογειακής διατροφής έναντι της TLCd σε δείκτες της ενδοθηλιακής λειτουργίας, του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής και μετά από οξεία στεφανιαία σύνδρομο. Σε σύγκριση με τη Μεσογειακή διατροφή, η TLCd μείωσε τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης και της οξειδωμένης LDL στο πλάσμα [151].

Δεδομένου ότι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν ταυτόχρονα και υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης, και σύμφωνα με τις πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων στην κλινική πρακτική, η αντιμετώπιση τους θα πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα με το υπόλοιπο λιπιδαιμικό προφίλ, ο σχεδιασμός της μελέτης μας στράφηκε προς την προσθήκη φυτοστερολών. Η πιλοτική μελέτη έδωσε μία πρώτη εικόνα για τη δράση των φυτοστερολών με το αγουρέλαιο.

**5. Η συμπληρωματική πρόσληψη φυτοστερολών μειώνει τα επίπεδα των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που ακολουθούν μια δυτικού τύπου διαίτα.**

Η παρούσα μελέτη δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases υπό τον τίτλο:

**T. E. Sialvera, G. D. Pounis, A. E. Koutelidakis, D. J. Richter, G. Yfanti, M. Kapsokefalou, G. Goumas, N. Chiotinis, E. Diamantopoulos, A. Zampelas.**  
Phytosterol supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2011) xx, 1-6.

**(Παράρτημα Α' / [152])**

## Περίληψη (Α')

**Σκοπός της μελέτης:** Αρκετές μελέτες έχουν παρατηρήσει την υποχοληστερολαιμική δράση των φυτικών στερολών σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς που βρίσκονται σε ισορροπημένη διατροφή. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση πρόσληψης φυτοστερολών σε παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που ακολουθούν δυτικού τύπου δίαιτα.

**Μέθοδος:** Ελάχιστες είναι οι έρευνες οι οποίες ασχολούνται με τη δράση των φυτοστερολών σε παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου, όπως στα λιπίδια αίματος, φλεγμονώδεις, προθρομβωτικούς και αντιοξειδωτικούς δείκτες. Στην κύρια μελέτη συμμετείχαν 108 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο με 2 ομάδες παρέμβασης και ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης ζητήθηκε να καταναλώνουν 2 ροφήματα γιαουρτιού την ημέρα, που τους παρείχαν 4 γρ. φυτοστερολών/ ημέρα και στην ομάδα ελέγχου δόθηκε ένα ρόφημα γιαουρτιού χωρίς φυτοστερόλες. Η διάρκεια της παρέμβασης ήταν 2 μήνες και οι ασθενείς ακολούθησαν τη συνήθη δυτικού τύπου δίαιτά τους, την οποία κατέγραφαν σε 3ήμερα ημερολόγια καταγραφής τροφίμων.

**Αποτελέσματα:** Στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης (15.9%), στην LDL- χοληστερόλη (20.3%) και στα επίπεδα τριγλυκεριδίων (19.1%), ( $P = 0.02$ ,  $P < 0.001$  and  $P < 0.001$ , αντίστοιχα), αν και δεν άλλαξαν τις διατροφικές τους συνήθειες. Επιπλέον, στην ομάδα παρέμβασης παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων και της ApoB απολιποπρωτεΐνης. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην HDL-χοληστερόλη, στην



apoA1, στην γλυκόζη αίματος, στην C-reactive protein, στα επίπεδα ινοδωγόνου και στην αρτηριακή πίεση.

**Συμπεράσματα:** Η συμπληρωματική πρόσληψη φυτοστερολών βελτιώνει τους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο ακόμα και αν η διατροφή είναι δυτικού τύπου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

## **Η συμπληρωματική πρόσληψη φυτοστερολών δεν επηρεάζει την αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο**

Η παρούσα μελέτη δημοσιεύτηκε στο περιοδικό International Journal of Food Sciences and Nutrition υπό τον τίτλο:

**T. E. Sialvera, A. E. Koutelidakis, D. J. Richter, G. Yfanti, M. Kapsokefalou, G. D. Pounis, G. Goumas, E. Diamantopoulos, A. Zampelas.** Phytosterol supplementation does not affect plasma antioxidant capacity in patients with metabolic syndrome.

**(Παράρτημα Β')**

## Περίληψη (B')

**Σκοπός της μελέτης:** Αρκετές μελέτες έχουν παρατηρήσει μείωση των επιπέδων λιπόφιλων αντιοξειδωτικών, όπως τα καροτενοειδή και τις τοκοφερόλες, μετά από κατανάλωση τροφών που περιέχουν φυτικές στερόλες και στανόλες. Συγκεκριμένα, αν και έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα α και β καροτενίων, α-τοκοφερόλης ή/ και λυκοπενίου, με την εξαίρεση των β καροτενίων, οι μειώσεις αυτές συνήθως παραλληλίζονται με τις αντίστοιχες μειωμένες συγκεντρώσεις της ολικής και της LDL – χοληστερόλης. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση των φυτοστερολών, στην συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

**Μέθοδος:** Η μελέτη ήταν τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή, στην οποία συμμετείχαν 108 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που τους είχε ανατεθεί να καταναλώνουν είτε ρόφημα γιαουρτιού το οποίο περιείχε σε 4 γρ. φυτοστερολών/ ημέρα (ομάδα παρέμβασης), είτε ρόφημα γιαουρτιού χωρίς φυτοστερόλες (ομάδα ελέγχου). Η έρευνα διήρκησε 2 μήνες και οι ασθενείς των δύο ομάδων ακολούθησαν τη συνήθη διατροφή τους δυτικού τύπου, την οποία κατέγραφαν σε τριήμερα ημερολόγια. Αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη και μετά από 2 μήνες και η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος μετρήθηκε με τη χρήση της φασματοφωτομετρικής μεθόδου FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power of plasma) και της φθορισμομετρικής μεθόδου ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity).

**Αποτελέσματα:** Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις προσλήψεις μακρο- και μικρο-θρεπτικών συστατικών μεταξύ των 2 ομάδων και των παρεμβάσεων τους. Η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος, μετά από 2 μήνες παρέμβασης δεν άλλαξε σημαντικά μεταξύ και εντός των ομάδων παρέμβασης και ελέγχου, είτε με τη χρήση μέτρησης της FRAP, είτε με την ORAC ( $P > 0.05$ ).

**Συμπεράσματα:** Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι μια διατροφική παρέμβαση 2 μηνών με 4 γρ. φυτοστερολών την ημέρα, δεν επηρέασε την αντιοξειδωτική κατάσταση του πλάσματος σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

## 5.1 Στόχος της μελέτης – Εισαγωγή

Αρκετές μελέτες έχουν παρατηρήσει υποχοληστερολαιμική δράση των φυτικών στερολών σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς που ακολουθούν μια ισορροπημένη διατροφή. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει την δράση των φυτοστερολών στους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο οι οποίοι ακολουθούν δυτικού τύπου δίαιτα.

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει αποτελέσει θέμα μεγάλου ενδιαφέροντος λόγω της συσπείρωσης των διαφόρων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως είναι τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης στο πλάσμα, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, η αυξημένη αρτηριακή πίεση και η παχυσαρκία. Οι περισσότεροι άνθρωποι με το σύνδρομο αυτό έχουν ένα αθηρογενές λιπιδαιμικό προφίλ, αντίσταση στην ινσουλίνη, τα οποία τους κατατάσσουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και διαβήτη τύπου 2 και, συνεπώς, γίνονται συστάσεις για αλλαγές στον τρόπο ζωής [20]. Οι κατευθυντήριες οδηγίες ATPIII για τη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου συνιστούσαν αύξηση στην πρόσληψη των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA), ενώ υπάρχουν, επίσης, σαφείς ενδείξεις ότι φυτοστερόλες έχουν υποχοληστερολαιμική δράση [14].

Σύμφωνα με τις πρόσφατες ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων στην κλινική πρακτική, αν και δυσλιπιδαιμία των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και / ή

χαμηλή HDL χοληστερόλη, η διαχείριση των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζεται, ταυτόχρονα με το στόχο για τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Όσον αφορά την διαιτητική αγωγή, εκτός από εξατομικευμένες διαιτητικές συστάσεις, προτάθηκε σαφώς, ότι οι φυτοστερόλες μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των επιπέδων πλάσματος της LDL-χοληστερόλης [70].

Πιο πρόσφατα η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) ενέκρινε έναν ισχυρισμό υγείας για τις φυτικές στερόλες, χαρακτηρίζοντας αυτές ως παράγοντες που συνίστανται και καταναλώνονται μόνο από τους ανθρώπους που επιθυμούν να μειώσουν τη χοληστερόλη στο αίμα τους. Σύμφωνα με την EFSA, μια κλινικά σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης 9% περίπου, θεωρείται εφικτό να επιτευχθεί με την ημερήσια πρόσληψη 2 - 2,4 γρ. φυτοστερόλων σε κατάλληλη τροφή (π.χ. φυτικές στερόλες που προστίθενται σε τροφές που περιέχουν λίπος ή και σε χαμηλών λιπαρών τροφές, όπως το γάλα και γιαούρτι) [153]. Ωστόσο, έχει υποδειχθεί ότι η συνιστώμενη ποσότητα καθώς και το διαιτητικό σχήμα κατανάλωσης που απαιτούνται για τη μείωση της LDL χοληστερόλης στο αίμα, μπορεί να επιτευχθεί στο πλαίσιο μιας ισορροπημένης διατροφής [153,148,149,104]. Επιπλέον, λίγα είναι γνωστά σχετικά με την πιθανή δράση των φυτοστερολών, όταν η υποκείμενη δίαιτα είναι δυτικού τύπου, πλούσια σε ολικό και κορεσμένο λίπος.

Επίσης, εφόσον οι φυτοστερόλες μειώνουν την απορρόφηση της χοληστερόλης, μπορεί να επηρεάσουν και την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών. Η ανησυχία που έχει παρατηρηθεί στη βιβλιογραφία αφορά ορισμένα ευρήματα μειωμένων επιπέδων των α- και / ή β-καροτενίων, α-τοκοφερόλης, και / ή λυκοπένιου πλάσματος, ως αποτέλεσμα της

κατανάλωσης τροφίμων που περιέχουν τόσο εστέρες στανολών όσο και εστέρες στερολών. Τα μειωμένα επίπεδα αυτών, μπορεί επίσης να επηρεάσουν τη συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση του πλάσματος, δεδομένου ότι οι ενδογενείς αντιοξειδωτικές βιταμίνες συμβάλλουν σημαντικά στη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος [123].

Ως εκ τούτου, ο δευτερεύον στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση των φυτοστερολών στους παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, σε μια δυτικού τύπου διατροφή, αλλά και να αξιολογήσει τη συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση του πλάσματος σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο μετά από πρόσληψη φυτοστερολών.

## 5.2 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 5.3 Εθελοντές

Εκατόν οκτώ ασθενείς, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 30-65 ετών επιλέχθηκαν και έλαβαν μέρος, από την Κλινική λιπιδίων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου, Αθηνών, «Ευαγγελισμός» και από την Ευρωκλινική, Αθηνών. Όλα τα άτομα είχαν μεταβολικό σύνδρομο, όπως προσδιορίζεται από τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF), έχοντας τα 3 από τα 5 κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο. Συγκεκριμένα, είχαν επίπεδα τριγλυκεριδίων > 150 mg / dl, HDL-C <40 mg / dl για τους άνδρες, η HDL-C <50 mg / dl για τις γυναίκες, αρτηριακή πίεση > 130 και / ή 85 mmHg, τη γλυκόζη νηστείας > 100 mg / dl , περιφέρεια μέσης > 94 cm για τους άνδρες και 88 cm για τις

γυναίκες [30,154]. Στα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονταν η παρουσία του τύπου 1 ή τύπου 2 διαβήτη, η καρδιαγγειακή νόσος, η κακοήθεια ή οποιαδήποτε χρόνια ασθένεια που θα μπορούσε να επηρεάσει τους δείκτες φλεγμονής. Αποκλείονταν επίσης και όσοι έπαιρναν πολυβιταμίνες ή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτική αγωγή, όσοι κάπνιζαν > 10 τσιγάρα την ημέρα και όσοι κατανάλωναν > 40 γρ. αλκοόλ την ημέρα. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 6 μηνών θα έπρεπε οι συμμετέχοντες να μην έχουν λάβει μέρος σε οποιοδήποτε πρόγραμμα μείωσης βάρους ή σε άλλες διατροφικές παρεμβάσεις ή να έχουν εξασκήσει τακτική ακραία σωματική δραστηριότητα. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου, Αθήνας και όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης.

#### 5.4 Σχεδιασμός μελέτης

Ήταν μια παράλληλη, απλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Κατά την έναρξή της, οι συμμετέχοντες είχαν διαιρεθεί είτε σε ομάδα παρέμβασης (n = 53) ή σε ομάδα ελέγχου (n = 55), τυχαία με τη χρήση μιας ακολουθίας δυαδικών αριθμών. Στο πρώτο ραντεβού τους με το διαιτολόγο, όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τη μελέτη και τους ζητήθηκε να κρατήσουν ένα 3ήμερο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων. Κατά τη διάρκεια της διαιτητικής αγωγής, ακολούθησαν τη συνήθη, δυτικού τύπου τους διατροφή, χωρίς καμία περαιτέρω καθοδήγηση ή συμβουλευτική.

Οι συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης (29 άνδρες και 24 γυναίκες) έλαβαν ημερησίως 2 μίνι ροφήματα γιαουρτιού εμπλουτισμένα με φυτικές στερόλες (χορηγία της



ΕΛΑΪΣ-Unilever Hellas A.E.), που τους παρείχαν 4 γρ. φυτοστερολών ανά ημέρα. Τους δόθηκαν οδηγίες, να καταναλώνονται ροφήματα αμέσως μετά το φαγητό τους (μεσημεριανό γεύμα και δείπνο), μετά από πολύ καλή ανακίνηση του περιεχομένου και να ακολουθήσουν την κατά βούληση δυτικού τύπου διατροφή τους. Κάθε μίνι ρόφημα γιαουρτιού εμπλουτισμένο με φυτικές στερόλες (100 γρ.), τους παρείχε 50 θερμίδες, 3,2 γρ. πρωτεΐνες, 5,6 γρ. υδατάνθρακες, 1,5 γρ. λιπαρά οξέα (0,2 γρ. κορεσμένα λιπαρά οξέα, 0,4 γρ. μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, 0,9 γρ. πολυακόρεστα λιπαρά οξέα), 0,1 γρ. αλάτι και 1,1 γρ. φυτικές ίνες. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου (31 άνδρες και 24 γυναίκες) έλαβαν 2 ανά ημέρα εικονικά μίνι ροφήματα γιαουρτιού χωρίς φυτικές στερόλες και τους δόθηκε οδηγία να διατηρήσουν τις διατροφικές τους συνήθειες. Η διάρκεια της διατροφικής παρέμβασης ήταν 2 μήνες και στις δύο ομάδες. Μετρήθηκαν το ύψος, το βάρος σώματος, και η περίμετρος μέσης σε όλους τους συμμετέχοντες στην αρχή και στο τέλος της μελέτης και υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI). Η ομάδα παρέμβασης εποπτεύθηκε στενά από έναν διαιτολόγο, ο οποίος έκανε εβδομαδιαία τηλεφωνήματα και είχε συναντήσεις με τους συμμετέχοντες ανά δεκαπενθήμερο. Κατά τη διάρκεια αυτών των συνεδριών πραγματοποιούταν μέτρηση του σωματικού βάρους, ώστε να εξασφαλιστεί ο έλεγχός του (και στις δύο ομάδες παρέμβασης και ελέγχου), παράδοση των 3 ήμερων ημερολογίων τροφίμων (κάθε δεύτερη συνεδρίαση), αλλά και εφοδιασμός με τα απαραίτητα μίνι ροφήματα σε κάθε ομάδα για το επόμενο δεκαπενθήμερο.

## 5.5 Διατροφική αποτίμηση

Και οι δύο ομάδες διατηρούσαν ημερολόγια καταγραφής τροφίμων για 3 ημέρες (2 ημέρες εβδομάδας και 1 ημέρα Σαββατοκύριακου) στην αρχή, στη μέση και στο τέλος της μελέτης. Η ανάλυση των ημερολογίων καταγραφής τροφίμων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση λογισμικού διατροφικής ανάλυσης NUTRITIONIST V (έκδοση 2.1, 1999, First Databank, San Bruno, CA).

## 5.6 Μετρήσεις και βιοχημικές αναλύσεις

Το ύψος μετρήθηκε με αναστημόμετρο με το άτομο σε όρθια θέση χωρίς υποδήματα τοίχου. Το σωματικό βάρος μετρήθηκε στο κοντινότερο 0,1 κιλά, με ελαφρύ ρουχισμό και μετά από αφαίρεση των υποδημάτων, με χρήση ζυγοσταθμισμένης ζυγαριάς (ζυγός με βάρη, Seca 709, Hamburg, Germany) στην αρχή κάθε παρέμβασης, συνολικά 2 φορές. Ο μέσος όρος 2 μετρήσεων καταγράφηκε για κάθε μεταβλητή. Ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε ως ο λόγος του σωματικού βάρους σε χιλιόγραμμα (κιλά) διαιρούμενο από την τιμή του τετραγώνου του ύψους σε τετραγωνικά μέτρα ( $\mu^2$ ) και εκφράστηκε σε  $\text{κιλά} / \mu^2$ . Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε με μεζούρα με τον κάθε εθελοντή να στέκεται όρθιος, τα πόδια ενωμένα, και τα χέρια να κρέμονται στα πλάγια του σώματος. Πριν τη μέτρηση, ζητήθηκε από τον εθελοντή να πάρει μια βαθιά ανάσα, και η περίμετρος της μέσης καταγράφηκε κατά την εκπνοή του. Η μέτρηση της περιμέτρου της μέσης έγινε στο σημείο που αντιστοιχεί στο μέσο της απόστασης μεταξύ του λαγονίου οστού και της κατάληξης των θωρακικών πλευρών (National Institutes of Health, 2000).

Οι εθελοντές παρευρέθησαν στην Ευρωκλινική και στον Ευαγγελισμό δύο φορές για τη συλλογή αίματος, στην αρχή και το τέλος της μελέτης. Η συλλογή δειγμάτων αίματος έγινε από τη φλέβα της πρόσθιας αγκωνιαίας χώρας μεταξύ 8:00 – 9:30 π.μ., σε καθιστή θέση, μετά από 12 ώρες νηστείας και αποχής από αιθανόλη και φυσική δραστηριότητα. Είκοσι ml αίματος συλλέχθηκαν στην κατάσταση νηστείας. Το αίμα συγκεντρώθηκε σε γυάλινα σωληνάρια με φθοριούχο νάτριο/EDTA για προσδιορισμό γλυκόζης και σε γυάλινα σωληνάρια χωρίς μέσο συντήρησης για τον προσδιορισμό ολικής χοληστερόλης, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL), τριγλυκεριδίων, και των υπόλοιπων δεικτών. Αμέσως μετά τη συλλογή αίματος, το πλάσμα χωρίστηκε με φυγοκέντρηση στις 4000 στροφές για 10 λεπτά στους 4 ° C μέσα σε 1 ώρα από τη συλλογή του αίματος σε μια φυγόκεντρο πάγκου. Μέρη του πλάσματος μεταφέρθηκαν σε σωλήνες Eppendorf και αποθηκεύτηκαν στους -80 ° C έως ότου αναλυθούν. Όλες οι βιοχημικές μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στο βιοχημικό εργαστήριο του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ευαγγελισμός» και στο βιοχημικό εργαστήριο της Ευρωκλινικής, εκτός της μέτρηση των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων, που πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο της μονάδας Διατροφής του Ανθρώπου στο Γεωπονικό Πανεπιστήμιο.

Ο ποσοτικός προσδιορισμός των τριγλυκεριδίων, ολικής, LDL και HDL χοληστερόλης έγινε με ενζυμική χρωματομετρική μέθοδο από τον αυτοματοποιημένο αναλυτή Cobas Integra 800 (Roche, Ελβετία). Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της απολιποπρωτεΐνης AI (ApoA1) και της απολιποπρωτεΐνης B (apo B) προσδιορίστηκαν με ανοσοθολοσιμετρική από τον αναλυτή Cobas Integra 800 (Roche, Ελβετία). Ο ποσοτικός προσδιορισμός της γλυκόζης έγινε με ενζυμική μέθοδο με εξοκινάση από τον αυτοματοποιημένο αναλυτή Cobas Integra 800 (Roche, Ελβετία), ενώ οι συγκεντρώσεις

ινωδογόνου πλάσματος προσδιορίστηκαν από αναλυτή πήκτικότητας TCT (Siemens Healthcare Diagnostics, ΗΠΑ).

Ο ποσοτικός προσδιορισμός πλάσματος μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων (sd-LDL), πραγματοποιήθηκε με μία άμεση μέθοδο, με τη χρήση αυτοματοποιημένου χημικού αναλυτή ικανού να εκτελέσει τη δοκιμασία δύο αντιδραστηρίων. Η δοκιμασία αποτελούνταν από δύο βήματα και βασίστηκε στην τεχνική της χρήσης καλά χαρακτηρισμένων επιφανειοδραστικών ουσιών και ενζύμων που αντιδρούν επιλεκτικά με ορισμένες ομάδες λιποπρωτεϊνών. Στο πρώτο βήμα, οι μη-sd LDL λιποπρωτεΐνες, όπως, τα χυλομικρά, οι VLDL, IDL, L LDL, και η HDL είχαν αποσυντεθεί από μια επιφανειοδραστική ουσία και τη σφιγγομυελινάση του Αντιδραστηρίου-1, που αντιδρούν με τα μη-sd LDL λιποπρωτεϊνικά μόρια. Η χοληστερόλη που απελευθερώνεται από αυτά τα μη-sd LDL λιποπρωτεϊνικά μόρια, στη συνέχεια διασπάται σε νερό και οξυγόνο από τη δράση των ενζύμων. Οι εστέρες χοληστερόλης υδρολύονται από την εστεράση χοληστερόλης (CHE) και έπειτα οξειδώνεται από την οξειδάση της χοληστερόλης (CO). Τα υπεροξείδια υδρογόνου που παράγονται, τελικά αποσυντίθεται σε νερό και οξυγόνο από την κατάλυση. Στο δεύτερο βήμα, μια άλλη επιφανειοδραστική ουσία στο Αντιδραστήριο-2 απελευθερώνει χοληστερόλη μόνο από τα μικρά πυκνά LDL σωματίδια και στη συνέχεια αυτή η χοληστερόλη υποβάλλεται σε ενζυμικές αντιδράσεις. Καθώς η καταλάση στο μίγμα του αντιδραστηρίου, αναστέλλεται από αζίδιο νατρίου του Αντιδραστηρίου-2, τα υπεροξείδια υδρογόνου που παράγονται από την αντίδραση με την εστεράση και την οξειδάση χοληστερόλης, τελικά αναπτύσσουν ένα μωβ-κόκκινο χρώμα με τον ζεύκτη στην παρουσία της υπεροξειδάσης (POD). Τα επίπεδα των μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων προσδιορίστηκαν από τον αυτοματοποιημένο αναλυτή Cobas

Integra 400 (Roche, Ελβετία) και το κιτ που χρησιμοποιήθηκε ήταν s LDL - EX "SEIKEN" (Randox Laboratories Ltd, του Ηνωμένου Βασιλείου). Η μέτρηση ολοκληρώθηκε σε χρόνο 10 λεπτών και τα αποτελέσματα αναφέρονται σε mg/dL.

### 5.7 Εκτίμηση της συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας πλάσματος

Οι χημικές ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν κατά τις πειραματικές διαδικασίες προμηθεύτηκαν από την εταιρεία Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany). Κατά τη διάρκεια των πειραμάτων χρησιμοποιήθηκε διπλά απιονισμένο νερό, ενώ όλα τα γυαλικά πλύθηκαν και τοποθετήθηκαν για 12 ώρες σε διάλυμα 1 N HCl, πριν την έκπλυση με απιονισμένο νερό. Για τον προσδιορισμό της αντιοξειδωτικής ικανότητας χρησιμοποιήθηκαν αναλυτικός ζυγός και χειροκίνητες πιπέτες των 10-100 μl και των 100-1000 μl. Οι αναλύσεις έγιναν σε φασματοφωτόμετρο με δυνατότητα ταυτόχρονης μέτρησης απορροφήσεων 96 δειγμάτων (plate reader, Elx808) για την εφαρμογή της μεθόδου FRAP και σε φθορισμόμετρο τύπου plate reader (Victor X, Antisel, Greece) για τη μέθοδο ORAC. Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την παρασκευή των διαλυμάτων των μεθόδων FRAP και ORAC ήταν τα ακόλουθα: διάλυμα EDTA, 0,5M, PH=8, υδροχλωρικό οξύ (HCl), οξικό οξύ (CH<sub>3</sub>COOH), οξικό νάτριο (CH<sub>3</sub>COONa), χλωριούχος σίδηρος (FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O), TPTZ (2,4,6-Tri(2-Pirydil)-s-triazine), θειικός σίδηρος (FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O), όξινο φωσφορικό νάτριο (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), δισόξινο φωσφορικό κάλιο (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), fluorescein disodium salt, Trolox και 2,2'-azo- bis (2-amidinopropane) (ABAP). Για τον προσδιορισμό των ολικών φαινολικών συστατικών χρησιμοποιήθηκαν δοκιμαστικοί σωλήνες, ποτήρια ζέσεως, πιπέτες και σιφόνια, το αντιδραστήριο Folin

Cioalteau και το διάλυμα  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  7,5% w/v. Η απορρόφηση μετρήθηκε σε φασματοφωτόμετρο UV-vis.

Η φασματοφωτομετρική αυτή μέθοδος (FRAP) σχεδιάστηκε το 1996 από τους Benzie & Strain με σκοπό τον προσδιορισμό της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος, ωστόσο σήμερα είναι διαδεδομένη όχι μόνο για μέτρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας σε βιολογικά υγρά *in vivo*, αλλά και για τη μέτρηση της *in vitro* σε αρωματικά φυτά ή τρόφιμα. Η μέθοδος βασίζεται στη μετατροπή του συμπλόκου TPTZ- $\text{Fe}^{+3}$  σε TPTZ- $\text{Fe}^{+2}$ , το οποίο έχει μπλε χρώμα. Αυτή η μετατροπή οφείλεται στη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από την αντιοξειδωτική ένωση, ενώ η έκταση της προσδιορίζεται μέσω μέτρησης της απορρόφησης στα 595nm. Όσο πιο μεγάλη είναι η διαφορά της απορρόφησης, τόσο πιο μεγάλη ικανότητα έχει το αντιοξειδωτικό να μετατρέπει το TPTZ- $\text{Fe}^{+3}$  σε TPTZ- $\text{Fe}^{+2}$ , συνεπώς τόσο πιο ισχυρό είναι. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε  $\mu\text{mol Fe}^{+2}/\text{l}$ , ενώ η απορρόφηση μετράται σε φασματοφωτόμετρο UV-Vis. Σε πολλές περιπτώσεις, όπου αναλύεται μεγάλος αριθμός δειγμάτων πλάσματος οι απορροφήσεις μετρώνται αυτοματοποιημένα με χρήση plate reader [134,132,129].

Στόχος της μεθόδου FRAP είναι ο προσδιορισμός της αντιοξειδωτικής ικανότητας των δειγμάτων, η οποία καθορίζεται από την ικανότητα αναγωγής του συμπλόκου σιδήρου  $\text{Fe}^{+3}$ -TPTZ (2,4,6-Tri(2-Pirydil)-s-triazine). Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στην αναγωγή του άχρωμου συμπλόκου στη χρωματισμένη μορφή ενώσεως δισθενούς σιδήρου παρουσία των αντιοξειδωτικών φαινολικών συστατικών του δείγματος. Η μέτρηση της διαφοράς της απορρόφησης μετά από κάποιο χρόνο δείχνει την ικανότητα αναγωγής του συμπλόκου, άρα και την αντιοξειδωτική ικανότητα του δείγματος [134].

Αναφορικά με την παρασκευή των διαλυμάτων της μεθόδου FRAP το ρυθμιστικό διάλυμα 0,3 M, pH=3,6 παρασκευάστηκε έπειτα από ανάμιξη 3,1 g οξικού νατρίου και 16 ml οξικού οξέος, ώστε να ετοιμαστεί 1 L ρυθμιστικού διαλύματος, ενώ ακολούθησε έλεγχος του pH με πεχάμετρο. Το διάλυμα TPTZ, 10 mM παρασκευάστηκε σε διάλυμα HCl 40 mM. Για την παρασκευή του διαλύματος TPTZ 10 mM διαλύθηκαν 23,4 mg από το TPTZ σε 2,5 ml από το διάλυμα HCl 40 mM. Το διάλυμα αυτό φτιάχνεται κάθε 2 μέρες και διατηρείται στο ψυγείο. Το διάλυμα  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  20 mM παρασκευάστηκε με διάλυση 1,3525 g  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  σε απεσταγμένο νερό και είχε τελικό όγκο 250 ml.

Κατά την εφαρμογή της μεθόδου FRAP αρχικά παρασκευάστηκε το αντιδραστήριο FRAP έπειτα από ανάμιξη 25 ml ρυθμιστικού διαλύματος, 2,5 ml διαλύματος TPTZ και 2,5 ml διαλύματος  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . Το διάλυμα αυτό παρασκευάζεται καθημερινά, πριν τη διεξαγωγή των πειραμάτων και διατηρείται στους  $37^\circ\text{C}$  εντός θερμοστατούμενου υδατόλουτρου, ενώ μετά το πέρας των πειραμάτων απορρίπτεται. Τα διηθήματα των τσαγιών αραιώθηκαν κατάλληλα. Στη συνέχεια, σε 96 well plate έγινε τοποθέτηση 20  $\mu\text{l}$  διηθήματος και 100  $\mu\text{l}$  HCl για τα τυφλά και 20  $\mu\text{l}$  διηθήματος και 100  $\mu\text{l}$  FRAP για το δείγμα. Ακολούθησε μέτρηση της απορρόφησης σε 30 min στα 595 nm σε φασματοφωτόμετρο (plate reader, Elx808). Οι μετρήσεις έγιναν εις διπλούν, εκτός από το τυφλό που έγινε μία φορά.

Για την ποσοτικοποίηση των απορροφήσεων που προκύπτουν εκ της μέτρησης εις το plate reader κατασκευάστηκε πρότυπη καμπύλη  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ . Η καμπύλη αυτή προέκυψε εκ των σημείων που ήταν αποτέλεσμα της μέτρησης των απορροφήσεων διαλυμάτων  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  διαφόρων συγκεντρώσεων (από 100 έως 1000  $\mu\text{M}$ ) 30 λεπτά

μετά την προσθήκη αντιδραστηρίου FRAP (20  $\mu$ l από το κάθε διάλυμα συν 100  $\mu$ l FRAP ή HCl) και φαίνεται στο παράρτημα I. Από την καμπύλη αυτή, μέσω αντικατάστασης του Y με τη διαφορά απορρόφησης ( $\Delta A=A_{330}-A_{HCl}$ ) και επίλυσης ως προς X και έπειτα από τις κατάλληλες αναγωγές, εκφράστηκε ποσοτικά η αντιοξειδωτική ικανότητα ως  $\mu$ mol FeSO<sub>4</sub>/ml αφειγήματος.

Η μέθοδος ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) βασίζεται στην ύπαρξη ενός φθορισμομετρικού δείκτη και μιας ένωσης που παράγει ελεύθερες ρίζες. Η προσθήκη ενός δείγματος που περιέχει αντιοξειδωτικά, όπως κάποιο τρόφιμο ή βιολογικό υγρό, οδηγεί σε αναστολή της φθοράς φθορισμού της φθορίζουσας ουσίας, η οποία υπολογίζεται με χρήση φθορισμομέτρου. Η εφαρμογή της μεθόδου και οι απαραίτητοι υπολογισμοί έγιναν σύμφωνα με τους Huang et al [129].

Αναφορικά με την παρασκευή των διαλυμάτων της μεθόδου ORAC αρχικά παρασκευάστηκε ένα ρυθμιστικό διάλυμα (phosphate buffer, pH=7,4) με ανάμειξη 800 ml διαλύματος KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 75 mM με 200 ml διαλύματος Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 75 mM. Για την παρασκευή διαλύματος Trolox 1 mM προστέθηκαν 25 mg Trolox σε 100 ml phosphate buffer. Το τελικό διάλυμα της ουσίας φθορισμού (fluorescein) προέκυψε από ανάμειξη 800  $\mu$ l fluorescein stock solution με 50  $\mu$ l phosphate buffer και διατηρείτο στους 37 °C μέχρι τη χρήση. Το fluorescein stock solution παρασκευάστηκε με προσθήκη 22,5 mg fluorescein disodium salt σε 100 ml phosphate buffer και προσθήκη 50  $\mu$ l αυτού του διαλύματος σε 10 ml phosphate buffer. Το διάλυμα ABAP παρασκευάζονταν ακριβώς πριν τη χρήση με προσθήκη 162 mg ABAP σε 5 ml phosphate buffer που είχε επωαστεί για 5 min στους 25° C .



Κατά την εφαρμογή της μεθόδου ORAC, μετά από αραίωση του κάθε διηθήματος 1:50, προστέθηκαν 20 μl δείγματος ή 20 μl 75 mM phosphate buffer (pH 7.4) σε 200 μl fluorescein ( $8,16 \cdot 10^{-5}$  mM) εντός 96-well plate. Μετά από επώαση για 20 min στους 37°C, προστέθηκαν 20 μl ABAP (119,4 μmol/ml) και αμέσως το plate τοποθετήθηκε στο φθορισμόμετρο και μετρήθηκε ο φθορισμός 35 φορές στους 37 °C, με διαφορά ενός λεπτού ανά μέτρηση. Για την πρότυπη καμπύλη Trolox, σε άλλο plate τοποθετούνταν 20 μl 75 mM phosphate buffer σε κάποιες θέσεις και σε κάποιες άλλες διαλύματα Trolox διαφόρων συγκεντρώσεων (5, 12,5, 25 και 50 μM) εις τριπλούν και εφαρμόζονταν η ίδια διαδικασία που περιγράφεται για τα δείγματα.

Για κάθε συγκέντρωση Trolox υπολογίζονταν η τιμή AUC (Area Under the Curve) εκ του τύπου:  $AUC=0,5+F1/F0+\dots Fi/F0+\dots F34/F0+0,5(F35/F0)$ , όπου  $F_0$  η μέτρηση φθορισμού τη χρονική στιγμή 0 (αρχική μέτρηση) και  $F_i$  η μέτρηση φθορισμού τη χρονική στιγμή  $i$ . Με τον ίδιο τρόπο υπολογίζονταν η τιμή AUC για το μέσο όρο των τιμών φθορισμού του ρυθμιστικού διαλύματος phosphate buffer (blank). Για κάθε συγκέντρωση Trolox υπολογίζονταν το  $netAUC=AUC-AUC_{blank}$ . Έπειτα, κατασκευάστηκε πρότυπη καμπύλη που έχει εις τον άξονα X τις  $C_{trolox}$  και εις τον Y τα  $netAUC$ . Η πρότυπη καμπύλη φαίνεται στο παράρτημα I. Από την προκύπτουσα γραμμική εξίσωση της πρότυπης καμπύλης υπολογίζονταν οι τιμές ORAC (μmol ισοδύναμων Trolox ανά ml) του κάθε διηθήματος, βάζοντας όπου Y την αντίστοιχη τιμή  $netAUC=AUC-AUC_{blank}$  κάθε δείγματος και λύνοντας ως προς X.

## 5.8 Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές, με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπική απόκλιση, οι μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή ως διάμεσοι (1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup> τεταρτημόρια) και οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες ή σχετικές (%) συχνότητες. Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά σύμφωνα με τις PP και QQ επιφάνειες. Οι συγκρίσεις μεταξύ των μεταβλητών κατά την έναρξη και 2 μήνες μετά την παρέμβαση έγιναν με τη χρήση του paired t-test για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και του Wilcoxon rank test για τις υπόλοιπες με μη-κανονική κατανομή. Οι συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου, όσον αφορά τις διάφορες βιοχημικές, κλινικές και διατροφικές μεταβλητές, έγιναν με τη χρήση του ανεξάρτητου t-test και ανάλυση Mann – Whitney U-test (για τις μεταβλητές με κανονική και μη κανονική κατανομή, αντίστοιχα). Το επίπεδο της σημαντικότητας ορίστηκε στο  $P < 0,05$ . Η στατιστική ανάλυση ισχύος της μελέτης, αρχικά, έδειξε ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν επαρκής για να αξιολογήσει διαφορές ανάμεσα στις ομάδες και τις υπό εξέταση παραμέτρους ανώτερες του 0,05, επιτυγχάνοντας στατιστική ισχύ μεγαλύτερη του 80% σε επίπεδο πιθανότητας 5% (τιμή P). Μεταγενέστερες αναλύσεις έδειξαν ότι για μερικούς δείκτες, όπως, η γλυκόζη του πλάσματος, η CRP, η αρτηριακή πίεση και τον ΔΜΣ, ο αριθμός των συμμετεχόντων ξεπέρασε τις ανάγκες της στατιστικής ισχύος. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος PASW Statistics 18 (SPSS Inc, Chicago, IL).

## **5.9 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **Βασικά χαρακτηριστικά**

Από τους 115 εθελοντές που συμμετείχαν, 108 ολοκλήρωσαν τη μελέτη (4 αποχώρησαν από την ομάδα παρέμβασης και 3 από την ομάδα ελέγχου). Όλοι οι συμμετέχοντες πληρούσαν τα κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο, σύμφωνα με τον IDF. Οι ομάδες ελέγχου και παρέμβασης αποτελούνταν από 55 (31 άνδρες και 24 γυναίκες) και 53 (29 άνδρες και 24 γυναίκες) εθελοντές, ηλικίας  $48 \pm 11$  χρόνια και  $45 \pm 11$  ετών, αντίστοιχα. (Πίνακας 1)

<sup>†</sup>Οι συνεχείς μεταβλητές, με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπική απόκλιση, ενώ οι μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή ως διάμεσοι (1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup>

**Πίνακας 1.** Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την έναρξη.<sup>†</sup>

	Ομάδα παρέμβασης (n=53)	Ομάδα ελέγχου (n=55)	P
	Έναρξη	Έναρξη	
Ηλικία (χρόνια)	48 $\pm$ 11	45 $\pm$ 11	NS
Βάρος (κιλά)	91 $\pm$ 17	87 $\pm$ 16	NS
ΔΜΣ (κιλά/μέτρα <sup>2</sup> )	30 (28, 34)	28 (27, 31)	NS
Περιφέρεια μέσης (εκ.)	105 (97, 116)	101 (93, 108)	NS

τεταρτημόρια).

NS = Non significant

ΔΜΣ = Δείκτης Μάζας Σώματος

Η πρόσληψη των μακρο-και μικρο-θρεπτικών συστατικών των συμμετεχόντων αξιολογήθηκε κατά την έναρξη και 8 εβδομάδες μετά, με τα ημερολόγια καταγραφής

τροφίμων (Πίνακας 2). Επιπροσθέτως, οι κλινικές (λιπιδαιμικό προφίλ και αρτηριακή πίεση) και οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις των συμμετεχόντων (βάρος, ύψος και περίμετρος μέσης) πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη και 2 μήνες μετά την περίοδο παρέμβασης (Πίνακας 3). Οι συμμετέχοντες δεν καταλάωναν κανένα είδος αλκοόλ καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. (Πίνακας 2). Επίσης, πραγματοποιήθηκε ανάλυση των κλινικών και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών ανά φύλο κατά την έναρξη της μελέτης και 2 μήνες μετά την παρέμβαση (Πίνακας 4, Πίνακας 5 και Πίνακας 6.).

**Πίνακας 2.** Πρόσληψη των μακρο- και μικρο-θρεπτικών συστατικών των συμμετεχόντων κατά την έναρξη και 2 μήνες μετά την παρέμβαση. <sup>a</sup>

	Ομάδα παρέμβασης (n=53)			Ομάδα ελέγχου (n=55)			<i>P</i> <sup>c</sup>
	Έναρξη	2 μήνες μετά την παρέμβαση	<i>P</i> <sup>b</sup>	Έναρξη	2 μήνες μετά την παρέμβαση	<i>P</i> <sup>b</sup>	
Συνολική ενέργεια (Θερμίδες/ημ.)	2124 (1530, 2634)	2131 (1538, 259)	0.29	2042 (1538, 2702)	2134 (1811, 2746)	0.01	0.41
% Ενέργεια από:							
<i>Πρωτεΐνη</i>	16 (14, 19)	16 (14, 19)	0.48	16 (14, 17)	16 (14, 19)	0.80	0.58
<i>Υδατάνθρακες</i>	36 (32, 44)	37 (32, 42)	0.39	36 (32, 42)	39 (35, 42)	0.27	0.16
<i>Συνολικό λίπος</i>	41 (34, 50)	44 (38, 51)	0.15	47 (36, 52)	43 (39, 51)	0.91	0.22
<i>Κορεσμένα λιπαρά</i>	15 (11, 17)	16 (13, 18)	0.29	17 (12, 18)	16 (13, 18)	0.99	0.44
<i>Μονοακόρεστα</i>	15 (11, 18)	15 (12, 19)	0.31	16 (12, 18)	15 (12, 19)	0.68	0.59

<i>λιπαρά</i>							
<i>Πολυακόρεστα</i>	3 (3, 6)	3 (3, 7)	0.20	3 (3, 6)	5 (3, 9)	0.00	0.18
<i>λιπαρά</i>							
Φυτικές ίνες (γρ./ημέρα)	12 (11, 19)	13 (10, 20)	0.32	16 (11, 21)	15 (11, 19)	0.66	0.27
Βιταμίνη C (mg/ημέρα)	122 (52, 158)	122 (52, 158)	0.22	122 (53, 148)	122 (53, 148)	0.26	0.89
Βιταμίνη E – Άλφα- Τοκοφερόλη (mg/ημ.)	6 (5, 9)	7 (5, 10)	0.27	7 (5, 9)	8 (5, 10)	0.20	0.90
Βιταμίνη A (RE)	503 (314, 689)	381 (127, 586)	0.03	537 (325, 675)	312 (167, 452)	<0.001	0.10
Διαιτητική Χοληστερόλη (mg/ημέρα)	311 (220,399)	329 (288, 429)	<0.001	332 (215,369)	312 (281, 373)	0.145	0.35

<sup>a</sup>Οι προσλήψεις θρεπτικών συστατικών παρουσιάζονται ως διάμεσοι (25<sup>th</sup> τεταρτημόριο, 75<sup>th</sup> τεταρτημόριο) γιατί η κατανομή τους ήταν μη-κανονική.

<sup>b</sup>P-values προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ της έναρξης και 2 μήνες μετά την παρέμβαση με την χρήση του Wilcoxon rank test.

<sup>c</sup>P-values προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου με την χρήση του Mann-Whitney U-test

### Πίνακας 3

**Πίνακας 3.** Κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την έναρξη και 2 μήνες μετά την παρέμβαση.<sup>d</sup>

	Ομάδα παρέμβασης (n=53)			Ομάδα ελέγχου (n=55)			<i>P</i> <sup>f</sup> Σύγκριση μεταξύ ομάδων
	Έναρξη	2 μήνες μετά	<i>P</i> <sup>e</sup>	Έναρξη	2 μήνες μετά	<i>P</i> <sup>e</sup>	
Βάρος (κιλά)	91 ±18	91±18	0.01	87±16	87± 16	0.23	0.01
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	30 (28, 34)	30 (28, 34)	0.03	28 (27, 31)	28 (27, 30)	0.18	< 0.001
Περιφέρεια μέσης (εκ.)	105 (97, 116)	104 (97, 115)	0.14	101 (93, 108)	100 (93, 107)	0.29	0.06
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	239± 27	200± 25	<0.001	216± 28	216± 23	0.98	< 0.001
LDL- χοληστερόλη (mg/dl)	162± 22	128± 22	<0.001	151± 23	149± 24	0.01	< 0.001
Μικρά πυκνά LDL σωματίδια (mg/dl)	45.7 (34, 53)	41.8 (30, 51)	0.02	39.7 (33, 50)	36.7 (31, 50)	0.48	0.01
HDL- χοληστερόλη	42± 9	42± 9	0.66	43± 9	43± 9	0.55	0.66

(mg/dl)							
Τριγλυκερίδια	195	149	< 0.001	173 (156, 189)	170 (151, 197)	0.72	< 0.001
(mg/dl)	(159, 243)	(130, 205)					
Απολιποπρωτεΐνη							
A1	136±18	136±18	0.66	139± 22	139± 22	0.67	0.66
(mg/dl)							
Απολιποπρωτεΐνη							
B	115± 24	107± 24	< 0.001	119±23	119± 23	0.77	< 0.001
(mg/dl)							
C-αντιδρώσα							
πρωτεΐνη	2 (2, 4)	2 (1, 4)	0.05	2 (1, 4)	2 (1, 4)	0.02	< 0.001
(mg/L)							
Ινωδογόνο							
(g/l)	3 (3, 4)	3 (3, 4)	0.38	4 (3, 5)	3 (3, 6)	0.10	0.06
Γλυκόζη							
(mg/dl)	101 (94, 112)	99 (92, 108)	0.05	100 (94, 101)	99 (92, 103)	0.96	0.03
Συστολική							
Αρτηριακή πίεση	135 (125, 140)	130 (120, 130)	< 0.001	130 (120, 130)	130 (120, 130)	0.18	< 0.001
(mm Hg)							
Διαστολική							
Αρτηριακή πίεση	85 (80, 90)	85 (80,90)	< 0.001	85 (80, 90)	85 (80, 85)	0.41	0.01
(mm Hg)							

<sup>d</sup> Οι συνεχείς μεταβλητές, με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$

---

**Πίνακας 4.** Κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, ανά φύλο, κατά την έναρξη της μελέτης.<sup>†</sup>

---

τυπική απόκλιση, ενώ οι μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή ως διάμεσοι (1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup> τεταρτημόρια).

<sup>e</sup>P-values προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ της έναρξης και 2 μήνες μετά την παρέμβαση με την χρήση του paired t-test για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και με την χρήση του Wilcoxon rank test για τις μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή.

<sup>f</sup>P-values προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου με την χρήση του independent t-test για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και την χρήση του Mann-Whitney U-test για τις μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή.

(LDL, Low Density Lipoprotein; HDL, High Density Lipoprotein)



	Ομάδα παρέμβασης (n=53)			Ομάδα ελέγχου (n=55)			
Συστολική Αρτηριακή πίεση (mm Hg)	135 (125, 140) Συνολικά	Έναρξη 135 (130, 150) Άντρες (n=29)	135 (120, 140) Γυναίκες (n=24)	130 (120, 130) Συνολικά	Έναρξη 130 (125, 135) Άντρες (n=31)	125 (120, 135) Γυναίκες (n=24)	P* 0.11
Ηλικία (χρόνια)	48±11	44±10	53±9	45±11	45±9	45±12	0.09
Βάρος (κιλά)	91±17	99±14	81±16	87±16	96±13	75±12	0.18
ΔΜΣ (κιλά/μέτρα <sup>2</sup> )	30 (28, 34)	31 (28, 33)	29 (26, 35)	28 (27, 31)	28 (27, 32)	27 (25, 30)	<0.001
Περιφέρεια μέσης (εκ.)	105 (97, 116)	110 (99, 119)	100 (90, 108)	101 (93, 108)	104 (99, 114)	94 (89, 101)	0.06
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	239±27	239±30	240±24	216±28	211±28	222±28	<0.001
LDL- χοληστερόλη (mg/dl)	162±22	160±23	165±22	151±23	152±23	151±23	0.01
HDL – χοληστερόλη (mg/dl)	42±9	38±6	47±9	43±9	39±8	49±11	0.66
Γλυκόζη (mg/dl)	101 (94, 112)	104 (95, 116)	99 (93, 110)	100 (94, 101)	99 (94, 101)	101 (90, 106)	0.11
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	195 (159, 240)	227 (171, 277)	164 (152, 206)	173 (156, 189)	179 (166, 198)	158 (147, 192)	0.19
Διαστολική Αρτηριακή πίεση (mm Hg)	85 (80, 90)	85 (85, 90)	85 (80, 90)	85 (80, 90)	85 (80, 90)	80 (80, 85)	0.11

† Οι συνεχείς μεταβλητές, με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση, ενώ οι μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή ως διάμεσοι (1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup> τεταρτημόρια).

\**P*-values προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου με την χρήση του independent t-test για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και την χρήση του Mann-Whitney U-test για τις μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή.  
(LDL, Low Density Lipoprotein; HDL, High Density Lipoprotein)

**Πίνακας 5.** Κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των αντρών συμμετεχόντων κατά την έναρξη και 2 μήνες μετά την παρέμβαση.

	Ομάδα Παρέμβασης (n=29)			Ομάδα Ελέγχου (n=31)			
	Έναρξη	2 μήνες μετά	P	Έναρξη	2 μήνες μετά	P	P Σύγκριση μεταξύ των ομάδων
<b>Βάρος (κιλά)</b>	99	99	NS	97	97	NS	NS
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31	31	NS	30	30	NS	NS
<b>Περιφέρεια μέσης (εκ.)</b>	110	110	NS	108	108	NS	NS
<b>Γλυκόζη (mg/dL)</b>	107	106	NS	101	101	NS	NS
<b>Ολική χοληστερ. (mg/dL)</b>	237	204	0.000	212	209	NS	NS
<b>Τριγλυκερίδια (mg/dL)</b>	232	182	0.000	175	178	NS	NS
<b>HDL-χοληστερόλ. (mg/dL)</b>	38	38	NS	39	38	NS	NS

<b>LDL-χοληστερολ. (mg/dL)</b>	155	131	0.000	148	146	NS	NS
<b>CRP (mg/L)</b>	3.2	3.0	NS	2.9	3.2	NS	NS
<b>Συστολική Α.Π. (mm Hg)</b>	134	130	0.024	130	125	NS	NS
<b>Διαστολική Α.Π. (mm Hg)</b>	90	86	0.012	90	85	0.03	

**Πίνακας 6. Κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των γυναικών συμμετεχόντων κατά την έναρξη και 2 μήνες μετά την παρέμβαση.**

	<b>Ομάδα Παρέμβασης (n=24)</b>			<b>Ομάδα Ελέγχου (n=24)</b>			<b>P</b> Σύγκριση μεταξύ ομ.
	<b>Έναρξη</b>	<b>2 μήνες μετά</b>	<b>P</b>	<b>Έναρξη</b>	<b>2 μήνες μετά</b>	<b>P</b>	
<b>Βάρος (κιλά)</b>	81	81	NS	73	73	NS	NS
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31	31	NS	28	28	NS	NS
<b>Περιφέρεια μέσης (εκ.)</b>	102	102	NS	95	95	NS	NS
<b>Γλυκόζη (mg/dL)</b>	101	100	NS	100	99	NS	NS
<b>Ολική χοληστερ. (mg/dL)</b>	237	214	0.000	219	214	NS	NS
<b>Τριγλυκερίδια (mg/dL)</b>	164	158	NS	163	160	NS	NS
<b>HDL-χοληστερόλ. (mg/dL)</b>	47	47	NS	49	49	NS	NS
<b>LDL-χοληστερολ. (mg/dL)</b>	161	137	0.000	147	145	NS	NS
<b>CRP (mg/L)</b>	2.9	2.8	NS	2.3	2.4	NS	NS

<b>Συστολική Α.Π. (mm Hg)</b>	131	128	0.014	129	126	NS	NS
<b>Διαστολική Α.Π. (mm Hg)</b>	83	80	0.015	85	83	NS	NS

**NS : Non significant**

## Διατροφική αποτίμηση

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις προσλήψεις των περισσότερων μακρο-και μικρο-θρεπτικών συστατικών κατά την περίοδο της μελέτης σε όλους τους συμμετέχοντες ( $P > 0,05$ ), (Πίνακας 2). Η πρόσληψη σε ενέργεια και διαιτητική χοληστερόλη φάνηκε να αυξάνεται μετά από τους 2 μήνες παρέμβασης τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα παρέμβασης, ( $P = 0,01$  και  $P < 0,001$ , αντίστοιχα). Επιπλέον, οι συμμετέχοντες και των δύο ομάδων φάνηκε να μειώνουν την κατανάλωση της βιταμίνης Α σε αυτούς τους 2 μήνες παρέμβασης ( $P < 0,05$  για όλους). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, στις προσλήψεις όλων των θρεπτικών συστατικών συμπεριλαμβανομένων της ενέργειας, και της κατανάλωσης διαιτητικής χοληστερόλης και βιταμίνης Α ( $P < 0,05$  για όλους). Οι συμμετέχοντες διατήρησαν τη συνήθη δυτικού τύπου διατροφή τους, με μεγάλο μέρος της ενεργειακής πρόσληψης τους να προέρχεται από κατανάλωση λίπους και ιδιαίτερα κορεσμένων λιπαρών οξέων.

## Λιπίδια του ορού, sd LDL σωματίδια, αρτηριακή πίεση, και CRP

Στην παρούσα μελέτη, η προσθήκη φυτικών στερολών σε μία δυτικού τύπου διατροφή που ακολούθησαν οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ του πλάσματος. Ειδικότερα, μεταξύ της ομάδας παρέμβασης (σύγκριση που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των επιπέδων στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης), παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης,

της LDL-χοληστερόλης, των sd LDL σωματιδίων, των τριγλυκεριδίων και της Apo B λιποπρωτεΐνης ( $P < 0,05$ ) (Πίνακας 3). Δεν βρέθηκαν διαφορές στη δράση των στερολών μεταξύ των δύο φύλων. Από την άλλη πλευρά, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε αυτές τις παραμέτρους μεταξύ της ομάδας ελέγχου, εκτός από τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, τα οποία, επίσης μειώθηκαν. Το πιο σημαντικό εύρημα, βέβαια, είναι ότι η ανάλυση μεταξύ των ομάδων έδειξε ότι τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης, των sd LDL σωματιδίων, της Apo B λιποπρωτεΐνης και των τριγλυκεριδίων βελτιώθηκαν στην ομάδα παρέμβασης σε σύγκριση με της ομάδας ελέγχου ( $P < 0,05$ ). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις της HDL-χοληστερόλης, της Apo A1 λιποπρωτεΐνης και του ινωδογόνου ( $P < 0,05$ ). Στατιστικά σημαντικές διαφορές εντοπίστηκαν επίσης στον Δείκτη Μάζας Σώματος, στα επίπεδα της CRP και της γλυκόζης, καθώς και στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Βέβαια, οι διαφορές αυτές δεν έχουν καμία κλινική σημασία δεδομένου ότι τα πραγματικά επίπεδα είναι πραγματικά αμετάβλητα και ενδέχεται να έχουν παρατηρηθεί λόγω του ότι το μέγεθος του δείγματος ξεπερνούσε τις ανάγκες για τη στατιστική ισχύ αυτών των παραμέτρων. Τέλος, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η προσθήκη των φυτοστερολών σε διατροφή δυτικού τύπου, για 8 εβδομάδες μείωσε τα επίπεδα της ολικής-χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων από 15,9% ( $P = 0,02$ ), 20,3% ( $P < 0,01$ ), και 19,1% ( $P < 0,001$ ) αντίστοιχα στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

### **Συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος**

Οι συγκρίσεις μέσα στην κάθε ομάδα ελέγχου και παρέμβασης έδειξαν ότι η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μετά από 2 μήνες παρέμβασης, ούτε με τη χρήση της μεθόδου FRAP, αλλά ούτε με τη δοκιμασία ORAC ( $P > 0,05$ ). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων δεν παρουσίασαν καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή ( $P > 0,05$ ), γεγονός που σημαίνει ότι η προσθήκη φυτοστερολών δεν επηρέασε τους δείκτες της αντιοξειδωτικής ικανότητας πλάσματος (Πίνακας 7). Η δοκιμασία ORAC πραγματοποιήθηκε σε 30 συμμετέχοντες της ομάδας παρέμβασης και σε 26 συμμετέχοντες της ομάδας ελέγχου, λόγω απρόβλεπτων προβλημάτων στις συνθήκες αποθήκευσης των δειγμάτων πλάσματος των ασθενών. Παρ' όλα αυτά, η ανάλυση για στατιστική ισχύ αποκάλυψε ότι το μέγεθος του δείγματος ήταν επαρκές για την επίτευξη 98% ισχύς σε επίπεδο σημαντικότητας  $P < 0,05$ .

### "Πίνακας 7"

Πίνακας 7. Συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος στην έναρξη και μετά από 2 μήνες παρέμβασης.<sup>†</sup>

	Ομάδα παρέμβασης				Ομάδα ελέγχου				P*
	Έναρξη	2 μήνες μετά	Differenc e	P <sup>‡</sup>	Έναρξη	2 μήνες μετά	Differenc e	P <sup>‡</sup>	
ORAC (mmol/l)	8607 (8101, 9540)	8965 (8306, 9321)	-154 (-555, 723)	0.4 7	8479 (8200, 8777)	8577 (8260, 9322)	38 (-621, 481)	0.9 0	0.66
FRAP	606±160	620±118	4±107	0.7	598±134	610±126	12±93	0.3	0.69

†Οι συνεχείς μεταβλητές, με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπική απόκλιση, ενώ οι μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή ως διάμεσοι (1<sup>ο</sup>, 3<sup>ο</sup> τεταρτημόρια).

<sup>‡</sup> P-values προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ της έναρξης και 2 μήνες μετά την παρέμβαση με την χρήση του paired t-test για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και με την χρήση του Wilcoxon rank test για τις μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή.

\*P-values προέκυψαν από συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου με την χρήση του independent t-test για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και την χρήση του Mann-Whitney U-test για τις μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή.

ORAC = Oxygen Radical Absorbance Capacity, FRAP = Ferric Reducing Antioxidant Power



## 6. Συζήτηση

Από όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη κλινική μελέτη η οποία παρατήρησε μείωση επιπέδων των μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων μετά την προσθήκη φυτοστερολών σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η κατανάλωση φυτικών στερολών μείωσε επίσης τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης κατά 15,9%, της LDL-χοληστερόλης κατά 20,3%, των τριγλυκεριδίων κατά 19,1%. Δεν βρέθηκαν διαφορές στη δράση των στερολών μεταξύ των δύο φύλων. Ούτε στους άντρες ξεχωριστά αλλά ούτε στις γυναίκες υπήρξε διαφοροποίηση στα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Στους άντρες υπήρξε μόνο μία τάση. Μόνο όταν συγκεντρώθηκαν τα στοιχεία και των δυο φύλων, φάνηκε η στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, μετά από δύο μήνες παρέμβασης. Η μελέτη μας είναι από τις πρώτες, από όσο γνωρίζουμε, που έχει πραγματοποιήσει έλεγχο μεταξύ των φύλων, σε σχέση με τη δράση των φυτικών στερολών σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Είναι πολύ ενδιαφέρον να επισημανθεί ότι ο βαθμός της μείωσης των επιπέδων ήταν μεγάλος και παρατηρήθηκε παρόλο που οι ασθενείς ακολούθησαν τη συνήθη, δυτικού τύπου διατροφή τους (δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σε κορεσμένα λιπαρά). Η διάρκεια της παρέμβασης, αλλά και η ποσότητα των φυτικών στερολών μπορεί να έχουν επηρεάσει αυτή τη μεγάλη υπολιπιδαιμική δράση, αν και υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν ότι η επίδραση των φυτοστερολών στη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης φθάνει σε κάποιο επίπεδο σταθερό μετά από πρόσληψη 2-3 γραμμαρίων περίπου. Στην παρούσα μελέτη, οι φυτοστερόλες καταναλώθηκαν σε διπλή ημερήσια δόση μετά από κάθε κύριο γεύμα (μεσημεριανό γεύμα και δείπνο), σε αντίθεση με μία μόνο απογευματινή δόση που έχει δοθεί σε άλλες μελέτες [155].

Αρκετές μελέτες, σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, έχουν ήδη υποδείξει ότι η τακτική κατανάλωση τροφών που περιέχουν φυτικές στερόλες μειώνουν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Apo B [147]. Οι μετα-αναλύσεις έδειξαν μείωση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης της τάξης του 9% με πρόσληψη 2 γρ. / ημέρα φυτοστερολών, ενώ τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης παρέμειναν αμετάβλητα [148,149,104]. Η μείωση της συγκέντρωσης της LDL-χοληστερόλης έχει βρεθεί να είναι μεγαλύτερη (έως 15% -20%), αν διατηρείται η συμμόρφωση σε μία ισορροπημένη διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή αν εφαρμόζεται επιπρόσθετη τροποποίηση διαιτητικής συμπεριφοράς [14,70]. Πιο πρόσφατα, έχει αναφερθεί ότι ανεξάρτητα από το είδος της διατροφής, η κατανάλωση των 3,3 γρ. φυτικών στερολών ανά ημέρα οδήγησε σε μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος της ολικής, της LDL-χοληστερόλης και του λόγου ολικής χοληστερόλης / HDL-χοληστερόλη κατά 9,0, 12,4 και 9,6%, αντίστοιχα [156]. Σε αντίθεση, οι Οοί και συνεργάτες του δεν παρατήρησαν καμία επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο μετά από κατανάλωση φυτοστερολών [120]. Πρέπει να σημειωθεί ωστόσο, ότι η παρέμβαση αυτή διήρκεσε μόνο 4 εβδομάδες, η καθημερινή προσθήκη φυτοστερολών ήταν 2 γραμμάρια αντί των 4 γραμμαρίων ανά ημέρα, που δόθηκαν στη δική μας μελέτη, αλλά και τα αρχικά επίπεδα ολικής χοληστερόλης σε αυτούς τους εθελοντές ήταν χαμηλότερα από αυτά που παρατηρήθηκαν στη μελέτη μας.

Σε αντίθεση με προηγούμενες έρευνες που δείχνουν μια μάλλον πολύ μικρή επίδραση των φυτικών στερολών στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, στη δική μας μελέτη βρέθηκε 19% μείωση στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Σε συμφωνία με τα ευρήματά

μας, λίγες ακόμα μελέτες έχουν αναφέρει μείωση στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων από 9 έως 14% μετά από κατανάλωση φυτικών στερολών σε δόσεις των 1,6 g έως 3 g / ημέρα σε υπερχοληστερολαιμικούς ενήλικες [157-159]. Πιθανώς, οι αλλαγές στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων εξαρτώνται από τις αρχικές τιμές, δηλαδή, η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων μειώνεται στα άτομα με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος, όπως υποδεικνύεται από τους Derdemezis et al [147]. Αν και, οι συμμετέχοντες στην παρούσα μελέτη ήταν ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο με μέτρια υπερτριγλυκεριδαιμία.

Είναι ευρέως γνωστό ότι οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, είτε μειώνοντας τον αριθμό των LDL σωματιδίων, το μέγεθος τους, ή και τα δύο. Από όσο γνωρίζουμε, υπάρχουν μόνο 3 μελέτες που αναφέρονται στις επιδράσεις των φυτοστερολών στην πυκνότητα της LDL χοληστερόλης. Σε αντίθεση με τη μελέτη μας, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και στις δύο περιπτώσεις μετά από προσθήκη φυτικών στερολών. Συγκεκριμένα, οι Matvienko et al στη μελέτη τους προσέθεσαν στη διατροφή των εθελοντών τους βόειο κρέας εμπλουτισμένο με φυτικές στερόλες (2,7 γρ. / ημέρα) και δεν παρατήρησαν κάποια σημαντική αλλαγή από μεγαλύτερα σε μικρότερα LDL σωματίδια [160]. Αυτό σημαίνει ότι η μείωση που παρατηρήθηκε στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης οφείλεται κυρίως στη μείωση του αριθμού των LDL σωματιδίων. Πράγματι, η NMR ανάλυση που πραγματοποιήθηκε την 4<sup>η</sup> εβδομάδα έδειξε ότι οι εθελοντές στην ομάδα παρέμβασης έτειναν να έχουν χαμηλότερο μέσο αριθμό LDL σωματιδίων από ό, τι τα άτομα της ομάδας ελέγχου. Στη δεύτερη μελέτη, ο στόχος ήταν η διερεύνηση της επίδρασης κατανάλωσης φυτοστερολών στα διάφορα ηλεκτροφορητικά χαρακτηριστικά της LDL

χοληστερόλης και η σύγκριση της επίδρασης των μη εστεροποιημένων φυτικών στερόλων και στανολών στο μέγεθος και τη σύνθεση των LDL υποκλάσεων σε υπερχοληστερολαιμικούς άνδρες και γυναίκες [161]. Το πιο σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης ήταν, επίσης, ότι η κατανάλωση στερολών και στανολών δεν επηρέασαν τον φαινότυπο του μεγέθους των LDL σωματιδίων σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς. Τέλος, στην τρίτη μελέτη, η κατανάλωση των φυτικών στερολών και η μαργαρίνη χωρίς τρανς λιπαρά οξέα εντός των συνιστώμενων ποσοτήτων, παρότι μείωσε τις συγκεντρώσεις της Apo-B και την ικανότητα της HDL να δέχεται λιπίδια, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις των μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων [119]. Δύο ακόμη μελέτες παρατήρησαν ευεργετικές δράσεις στις συγκεντρώσεις των μικρών πυκνών LDL [162,163]. Ωστόσο, η παρέμβαση αυτή δεν είχε σχεδιαστεί αποκλειστικά, για να διερευνήσει τις επιπτώσεις των φυτοστερολών στο μέγεθος των LDL σωματιδίων. Συγκεκριμένα, σε μια διαιτητική παρέμβαση που βασιζόταν σε φυτοστερόλες, αδιάλυτες φυτικές ίνες, φυτική πρωτεΐνη και αμύγδαλα παρατηρήθηκε μείωση των συγκεντρώσεων πλάσματος όλων των κλασμάτων της LDL συμπεριλαμβανομένων των μικρών πυκνών LDL [162], ενώ και σε άλλη μία παρόμοια διατροφική παρέμβαση, παρατηρήθηκε, επίσης, ιδιαίτερα έντονη επίδραση στις υποκλάσεις της LDL χοληστερόλης [163]. Συνεπώς, το γεγονός ότι στη μελέτη μας διαπιστώσαμε μια μείωση στα επίπεδα τριγλυκεριδίων και στα μικρά πυκνά LDL σωματίδια, θα μπορούσε να σημαίνει ότι το ουδέτερο σύστημα μεταφοράς λιπιδίων μπορεί να έχει επηρεαστεί αν και τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης δεν μεταβλήθηκαν. Ως εκ τούτου, απαιτείται περαιτέρω έρευνα που να εξετάζει την επίδραση των φυτοστερολών στην μεταφέρουσα πρωτεΐνη εστέρων χοληστερόλης (Cholesterol Ester

Transfer Protein, CETP) και στις υποκλάσεις της HDL χοληστερόλης σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

Εν κατακλείδι, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η διατροφική παρέμβαση με 4 γρ. φυτοστερολών ανά ημέρα, διάρκειας 2 μηνών, βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ και είχε ως αποτέλεσμα όχι μόνο, τη μείωση της LDL-χοληστερόλης, αλλά και των επιπέδων των μικρών και πυκνών LDL σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Αυτή η ευεργετική δράση παρατηρήθηκε χωρίς να αλλάξουν οι διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων, πράγμα που σημαίνει ότι με περισσότερες αλλαγές στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβάνοντας μια ισορροπημένη διατροφή, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και μία μέτρια απώλεια βάρους, μπορεί να παρατηρηθεί μία ακόμα μεγαλύτερη επίπτωση στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι η προσθήκη φυτοστερολών στη διατροφή δεν επηρέασε τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο, αν και η καθημερινή πρόσληψη υπερέβη τη συνιστώμενη δόση και όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που καταγράφει ένα τέτοιο αποτέλεσμα.

Σε συμφωνία με τα ευρήματά μας, σε μια άλλη μελέτη παρατηρήθηκε ότι η προσθήκη στερολών ή στανολών της τάξης των 2,5 γρ. / ημέρα, σε ασθενείς με ταυτόχρονη θεραπεία στατινών, δεν είχε καμία επίδραση στην ενζυμικά και μη-ενζυμικά αντιοξειδωτικά και δείκτες οξειδωτικής τροποποίησης των λιπιδίων και του DNA. Οι συγκεντρώσεις του α-καροτενίου, του β-καροτενίου και του λυκοπένιου δεν άλλαξε

σημαντικά. Επιπλέον, δεν επηρεάστηκαν η δραστηριότητα ή οι συγκεντρώσεις των ενζυμικών αντιοξειδωτικών, όπως της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (GrX), του υπεροξειδίου της δισμουτάσης (SOD) και της καταλάσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC). Είναι δυνατόν, ωστόσο, ότι η υποκείμενη δράση της στατίνης να παρενέβει στις επιπτώσεις των φυτικών στερολών ή στανολών στις συγκεντρώσεις των λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών [164].

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αντιτίθενται, αν και έμμεσα, στα αποτελέσματα άλλων τυχαιοποιημένων μελετών που έχουν δείξει μειωμένες συγκεντρώσεις πλάσματος του β-καροτενίου περίπου στο 25%, α-καροτένιο κατά 10%, και της βιταμίνης E κατά 8%, μετά από προσθήκη φυτικών στερολών (113,165-167]. Ωστόσο, όταν οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις πλάσματος αυτών των αντιοξειδωτικών προσαρμόστηκαν για τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, δεδομένου ότι αυτά τα λιποδιαλυτά αντιοξειδωτικά προστατεύουν την LDL χοληστερόλη από οξείδωση, και οι φυτοστερόλες μειώνουν τη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης, αν και τα επίπεδα της βιταμίνης E παρέμειναν αμετάβλητα, μειώθηκαν τα επίπεδα του β-καροτενίου κατά 8% έως 19% [148].

Η μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας πλάσματος αντιπροσωπεύει μια πληθώρα ενδογενών και εξωγενών αντιοξειδωτικών, όπως οι ομάδες θειόλης των πρωτεϊνών, του ουρικού οξέος, ενδογενή ένζυμα, όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η καταλάση και το υπεροξείδιο της δισμουτάσης, ενδογενείς και διαιτητικές τοκοφερόλες, ασκορβικό οξύ και καροτενοειδή, ανηγμένη γλουταθειόνη, χολερυθρίνη και αλβουμίνη [132,128,123]. Επίσης διαιτητικοί παράγοντες, όπως οι υδατάνθρακες, το ασκορβικό οξύ, τα καροτενοειδή και οι τοκοφερόλες συμβάλλουν

σημαντικά στην συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση του πλάσματος [123]. Αν και αρκετές μελέτες έχουν δείξει τα αυξημένα επίπεδα των καρροτενοειδών στο πλάσμα μετά από κατανάλωση λαχανικών δεν έχουν συσχετιστεί με αυξημένη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος [168], άλλοι υποστηρίζουν ότι η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος παρέχει μια γενική θεώρηση της συνολικής κατάστασης αντιοξειδωσης χωρίς την ανάγκη εξέτασης μεμονωμένων αντιοξειδωτικών [125].

Στην παρούσα μελέτη δεν εξετάσαμε συγκεκριμένα λιπόφιλα αντιοξειδωτικά που θα μπορούσαν να επηρεαστούν από τη προσθήκη φυτοστερολών στη διατροφή, αλλά ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος. Η αξιολόγηση της *in vivo* αντιοξειδωτικής κατάστασης είναι σημαντική για την κατανόηση του ρόλου του οξειδωτικού στρες στην εξέλιξη των εκφυλιστικών νόσων, όπως είναι ο διαβήτης, ο καρκίνος και η αθηροσκλήρωση [125,128]. Η μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του ανθρώπινου πλάσματος αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της αντιοξειδωτικής κατάστασης του οργανισμού και έχει προταθεί ως μια μέθοδος η οποία μας βοηθά να κατανοήσουμε τη βιοδιαθεσιμότητα των διαιτητικών αντιοξειδωτικών. Η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος είναι ουσιαστικά το αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων ανάμεσα σε μια πληθώρα των ενδογενών και εξωγενών κυτταρικών αντιοξειδωτικών και διαφόρων μεταβολικών διαδικασιών. Η συνεργασία μεταξύ των διαφόρων αντιοξειδωτικών παρέχει μεγαλύτερη προστασία ενάντια στις ενεργές μορφές οξυγόνου σε σύγκριση με οποιαδήποτε αντιοξειδωτικό από μόνο του. Ως εκ τούτου, όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα θα μπορούσε να προσφέρει περισσότερες βιολογικά σχετικές πληροφορίες από ότι τα μεμονωμένα αντιοξειδωτικά [128].

Τα διαιτητικά αντιοξειδωτικά επηρεάζουν σημαντικά τη συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση του ανθρώπινου πλάσματος. Τα λιπόφιλα αντιοξειδωτικά, όπως οι τοκοφερόλες και τα καροτενοειδή, είναι παρόντα στις κυτταρικές μεμβράνες και τις λιποπρωτεΐνες τόσο στην επιφάνεια όσο και εν τω βάθει στην περιοχή των λιπιδίων. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της πληθώρας των βιολογικών αντιοξειδωτικών μπορεί να οδηγήσουν σε συνεργιστική αντιοξείδωση χωρίς μόνη πρόσθετη δράση ή να οδηγήσουν σε ανταγωνιστικές δράσεις. Ωστόσο, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα δεν αναφέρεται σε όλα τα αντιοξειδωτικά του αμυντικού συστήματος *in vivo*, αλλά στην ικανότητα εκκαθάρισης των ελεύθερων ριζών από συγκεκριμένα αντιοξειδωτικά και εξαιτίας των πολλαπλών αντιδράσεων και μηχανισμών που εμπλέκονται στο οξειδωτικό στρες του ανθρώπινου σώματος, δεν υπάρχει μια απλή και καθολική μέθοδος για την εκτίμηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας [123]. Βάσει των χημικών αντιδράσεων που εμπλέκονται, οι αναλύσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως για την αξιολόγηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας χωρίζονται σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη περιλαμβάνει μεθόδους που βασίζονται στη μεταφορά ατόμου υδρογόνου και στηρίζονται σε ένα σχήμα ανταγωνιστικής δράσης, κατά το οποίο τα αντιοξειδωτικά αντιδρούν με ένα υπόστρωμα παραγωγής ελευθέρων ριζών και παρακολουθείται η κινητική των αντιδράσεων. Η δεύτερη περιλαμβάνει μεθόδους που βασίζονται στη μεταφορά ηλεκτρονίων και μετρούν την ικανότητα των αντιοξειδωτικών να ανάγουν ένα οξειδωτικό μέσο, το οποίο αλλάζει χρώμα. Ο βαθμός αλλαγής του χρώματος σχετίζεται με την περιεκτικότητα του δείγματος σε αντιοξειδωτικά. Η δοκιμασία ORAC αποτελεί ένα παράδειγμα της πρώτης κατηγορίας, ενώ η ανάλυση FRAP είναι ένα παράδειγμα της δεύτερης κατηγορίας (132, 130]. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα



μελέτη θα μπορούσε να διασαφηνίσει την ικανότητα των αντιοξειδωτικών να εξισορροπήσουν τις αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών [130].

Στους περιορισμούς αυτής της μελέτης περιλαμβάνονται τα εξής: ότι τα αποτελέσματα των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν δεν μπορούν να μας δώσουν άμεσες πληροφορίες σχετικά με την απορρόφηση των διαιτητικών καροτενοειδών ή τοκοφερολών, αλλά μόνο μια γενική άποψη για τη συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση του πλάσματος. Επιπλέον, οι μέθοδοι FRAP και ORAC μπορεί να μην είναι οι καλύτεροι δείκτες για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, αν μάλιστα θεωρήσουμε ότι η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα δεν μπορεί να επηρεάζεται μόνο από τη διατροφή, αλλά υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο.

Εν κατακλείδι, δείξαμε στην παρούσα μελέτη ότι μια παρέμβαση δύο μηνών με προσθήκη φυτοστερολών στη διατροφή δεν επηρέασε σημαντικά την ολική αντιοξειδωτική κατάσταση του πλάσματος, ένα σημαντικό βιοδείκτη για το οξειδωτικό στρες στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο.

## 7. Γενικά συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η διατροφική παρέμβαση με 4 γρ. φυτοστερολών ανά ημέρα, βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ και είχε ως αποτέλεσμα όχι μόνο, τη μείωση της LDL-χοληστερόλης, αλλά και των επιπέδων των μικρών και πυκνών LDL σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Αυτή η ευεργετική δράση παρατηρήθηκε χωρίς να αλλάξουν οι διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων, αλλά και με μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη, πράγμα που σημαίνει ότι με περισσότερες αλλαγές στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβάνοντας μια ισορροπημένη διατροφή, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας και μία μέτρια απώλεια βάρους, μπορεί να παρατηρηθεί μία ακόμα μεγαλύτερη επίπτωση στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα, βέβαια, της παρούσας μελέτης ήταν ότι η προσθήκη φυτοστερολών στη διατροφή δεν επηρέασε τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο, αν και η καθημερινή πρόσληψη υπερέβη τη συνιστώμενη δόση και όσο γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που καταγράφει ένα τέτοιο αποτέλεσμα. Αυτό που θα είχε ενδιαφέρον, θα ήταν να δούμε αν η σημαντική μείωση της τάξης του 20% στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, με πρόσληψη 4 γρ. φυτοστερολών/ ημέρα, θα μπορούσε να επαναπαραχθεί, κάτω από διαφορετικές πειραματικές συνθήκες, για παράδειγμα με τη χρήση του διπλού τυφλού μοντέλου [152].

Όπως έγινε σαφές μέχρι τώρα, για τη συνιστώμενη πρόσληψη φυτοστερολών 2 γρ./ ημέρα, η αναμενόμενη μείωση της LDL-χοληστερόλης είναι 9% και κυρίως κάτω από συνθήκες υγιεινής διατροφής. Η μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 10% θα μπορούσε να μειώσει την επίπτωση της στεφανιαίας νόσου κατά 10-20%, ποσοστό ιδιαίτερα

αυξημένο αν συλλογιστεί κανείς ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες θνησιμότητας και χαρακτηρίζονται ως σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Αν και δεν υπάρχουν ακόμη άμεσα διαθέσιμες αποδείξεις για την ικανότητα των φυτοστερολών να μειώνουν την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου, η καλά τεκμηριωμένη και εδραιωμένη υπολιπιδαιμική τους δράση αποτελεί τη βάση για τις συστάσεις, ώστε να τις περιλαμβάνουν στις στρατηγικές για τη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης [104].

Ομοίως, οι περισσότεροι ερευνητές που έχουν ασχοληθεί με τις φυτικές στερόλες, στα συμπεράσματά τους ενθαρρύνουν την περαιτέρω έρευνα, ιδιαίτερα με υψηλότερες δόσεις φυτικών στερολών και στανολών, έτσι ώστε να μπορέσει και η συγκριτική τους απόδοση, όσον αφορά τη μείωση της LDL-χοληστερόλης να διερευνηθεί παραπάνω. Η εθνότητα των συμμετεχόντων στις μελέτες είναι ένας άλλος παράγοντας που θα μπορούσε ενδεχομένως να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των φυτοστερολών, πέρα από τα αρχικά επίπεδα της LDL-χοληστερόλης στο αίμα. Θα ήταν χρήσιμο να διενεργηθούν πρόσθετες μελέτες για να ερευνηθεί περαιτέρω το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την επίδραση των γενετικών πολυμορφισμών [104]. Περαιτέρω μελέτη, επίσης ενθαρρύνεται όσον αφορά στην δράση των φυτοστερολών στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων πλάσματος, μιας και η παρούσα μελέτη ήταν από τις πρώτες που παρατήρησε σημαντική διαφορά στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον, καλό θα ήταν να διερευνηθεί η ασφάλεια χρήσης 4 γρ. φυτοστερολών σε καθημερινή βάση σε ενήλικους, στα πλαίσια ελεύθερης διατροφής καθώς και κάτω από συνθήκες διαίτας χαμηλής ή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος. Τέλος, περισσότερες μελέτες σε

παιδιά κρίνονται απαραίτητες, τόσο για την επιβεβαίωση των μέχρι τώρα δεδομένων, αλλά κυρίως για την προάσπιση της ασφάλειας σε μακροπρόθεσμη χρήση.

## Βιβλιογραφία

- [1] Walter HJ. Statistical fact sheet-populations: International Cardiovascular Disease Statistics. In: American Heart Association, 2004.
- [2] [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html)
- [3] British Heart Foundation. European Cardiovascular Disease Statistics, 2008 Edition.
- [4] Atlas of Heart Disease and Stroke, WHO, September 2004.
- [5] [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/print.html)
- [6] Statistical fact sheet-populations, 2009 Update: International Cardiovascular Disease Statistics. In: American Heart Association.
- [7] Kylin E. Studies of the hypertension- hyperglycaemia hyperuricemia syndrome. Zentral – blatt fuer InnereMedizin 1923; 44: 105-127.
- [8] Vague J. La differenciation sexuelle. Facteur determinant des formes de l' obesite. Press Med 1947 ; 30 :339-340.
- [9] Wingard DL, Barret-Connor E, Criqui M, Suarez L. Clustering of heart disease risk factors in diabetic compared to nondiabetic adults. Am J Epidemiol 1983;117:19-26.
- [10] Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.
- [11] Stern MP, The insulin resistance syndrome: the controversy is dead, long live the controversy! Diabetologia, 1994;27:956-958.
- [12] Kaplan NM, The deadly quartet, Upper- body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension, *Arch Intern Med*, 1989;149:1514-1520.

- [13] Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, Bergeron J, Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad in men? *Circulation*, 2000;102:179-184.
- [14] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–97.
- [15] Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D, Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients, *Bmj*, 2001;322:716-20.
- [16] Poirier P, Despres JP, [Obesity and cardiovascular disease], *Med Sci (Paris)*, 2003;19:943-9.
- [17] Cranford L. Scott. Diagnosis, prevention, and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92(suppl):35i-42i.
- [18] Wilson PW, Scott M. Grundy. The metabolic syndrome. Practical guide to origins and treatment: Part I. *Circulation* 2003;108:1422-1425.
- [19] Ayyobi AF, Brunzell JD. Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2003;92(suppl):27J-33J.
- [20] Grundy S, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735–2752.
- [21] Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Holska S, Carnethon MR, Heymsfield SB, The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor, finding in the US population

from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, *Arch Intern Med*, 2003;163:427-436.

[22] Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodanna A, Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome, *Diabetes*, 2004;53:2087-2094.

[23] Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP, Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome, *Diabetologia*, 1991;34:416-422.

[24] Gustat J, Srinivasan SR et al, relation of self-rated measures of physical activity to multiple risk factors of insulin resistance syndrome in young adult, the Bogalusa Heart Study, *J Clin Epidemiol*, 2002;55:997-1006.

[25] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.

[26] Apridonidze T, et al, Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metabol*, 2004;90:1929-1935.

[27] Alberti KG, Zimmet PZ, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation, *Diabet Med*, 1998;15:539-553.

[28] Balkau B, Charles MA, Comment on the provisional report from the WHO consultation, European Group for the Study of Insulin Resistance, *Diabet Med*, 1999;16:442-443.

[29] Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome, *Endocr Pract*, 2003;9:237-252.

- [30] IDF, Worldwide definition of the metabolic syndrome, Available at:[http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf), Accessed August 24, 2005.
- [31] James PT, Rigby N, Leach R; International Obesity Task Force The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 Feb;11(1):3-8.
- [32] Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75:809-817.
- [33] Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, et al. Risk factors for coronary artery disease in health persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320:702-706. 61
- [34] Orchard TJ, Becker DJ, Bates M, Kuller LH, Drash AL. Plasma insulin and lipoprotein concentrations: an atherogenic association. *Am J Epidemiol* 1987; 118:326-337.
- [35] Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pung JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism* 1988; 37:338-345.
- [36] Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317:350-357.
- [37] Abbott WGH, Lillioja S, Young AA, et al. Relationships between plasma lipoprotein concentrations and insulin action in an obese hyperinsulinemic population. *Diabetes* 1987; 36:897-904.



- [38] Garg A, Helderman JH, Koffler M, Ayuso R, Rosenstock J, Raskin P. Relationship between lipoprotein levels and in vivo insulin action in normal young white men. *Metabolism* 1998;37:982-987.
- [39] Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39:167-174.
- [40] Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41:715-722.
- [41] Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of proagulation, inflammation and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000; 152:897-907.
- [42] Forsblom CM, Eriksson JG, Ekstrand AV, Teppo AM, Taskinen MR, Groop LC. Insulin resistance and abnormal albumin excretion in non diabetic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:363-369.
- [43] Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al. Factor analysis of the insulin resistance syndrome using directly measured insulin sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:2642-2647.
- [44] Park Yong-Woo et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and National Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003;163:427-436.
- [45] Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two different definitions. *Diabetes Care* 2003; 26:575-581.

- [46] Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-1214.
- [47] Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetes* 1999;58(Suppl 1):7-10.
- [48] Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364-376.
- [49] Dallongeville, J., et al., Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care*, 2005. 28(2): 409-15.
- [50] Assmann, G., et al., Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol*, 2007. 99(4): 541-8.
- [51] Dekker, J.M., et al., Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*, 2005. 112(5): 666-73.
- [52] Lawlor, D.A., G.D. Smith, and S. Ebrahim, Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia*, 2006. 49(1): 41-8.
- [53] Herva, A., et al., Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med*, 2006. 68(2): 213-6.

- [54] Bo, S., et al., The metabolic syndrome and high C-reactive protein: prevalence and differences by sex in a southern-European population based cohort. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005. 21(6): 515-24.
- [55] Santos, A.C. and H. Barros, Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health*, 2003. 117(6): 430-7.
- [56] Jerico, C., et al., Hypertension in HIV-infected patients: prevalence and related factors. *Am J Hypertens*, 2005. 18(11): 1396-401.
- [57] Pitsavos, C., The prevalence of the metabolic syndrome is high in Balkan countries. *Hellenic J Cardiol*, 2008. 49(5): 310-1.
- [58] Matei, C., et al., Romanian multicentric study of the prevalence of metabolic syndrome--ROMES. *Hellenic J Cardiol*, 2008. 49(5): 303-9.
- [59] Kolcic, I., et al., Metabolic syndrome in a meta population of Croatian island isolates. *Croat Med J*, 2006. 47(4): 585-92.
- [60] Can, A.S. and T.P. Bersot, Analysis of agreement among definitions of metabolic syndrome in nondiabetic Turkish adults: a methodological study. *BMC Public Health*, 2007. 7: 353.
- [61] Grundy, S.M., Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. 28(4): 629-36.
- [62] Athyros VG et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: The Met S Greece multicentre study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2005;7:397-405.
- [63] Panagiotakos, D.B., et al., Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J*, 2004. 147(1): 106-12.

- [64] Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, Tremblay A, Bouchard C, Visceral obesity in men, Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels, *Diabetes* , 1992;41:826-34.
- [65] Jazet IM, Pijl H, Meinders AE, Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance, *Neth J Med* , 2003;61:194-212.
- [66] Abbasi F, Brown BW, Jr., Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk, *J Am Coll Cardiol* , 2002;40:937-43.
- [67] Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G, Insulin resistance and hypersecretion in obesity, European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), *J Clin Invest* , 1997;100:1166-73.
- [68] Reaven GM, The insulin resistance syndrome, *Curr Atheroscler Rep.* 2003;5:364-71.
- [69] McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P, Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein, *Circulation* , 2002;106:2908-12.
- [70] Ian Graham, Dan Atar, Knut Borch-Johnsen et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007, Vol 14 (suppl 2).
- [71] Joep Perk, Guy De Backer, Helmut Gohlke et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task

Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal* Advance Access published May 3, 2012. (doi:10.1093/eurheartj/ehs092)

[72] Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH. American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004 Nov 2;110(18):2952-67.

[73] Mattar M, Obeid O. Fish oil and the management of hypertriglyceridemia. *Nutr Health*. 2009;20(1):41-9.

[74] Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006 Feb;24(2):215-33.

[75] Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens*. 1997;10(Suppl 5):S42-5.

[76] WHO/FAO. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Executive Summary [online] 2003. Accessed 15 July 2007. URL: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/summary/en/index.html>.

[77] Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, *et al*. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet.

DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4;344(1):3-10.

[78] Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 1994 Oct 8;309(6959):901-11.

[79] Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med.* 1985 Dec 12;313(24):1511-4.

[80] Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992 May 21;326(21):1406-16.

[81] Beilin LJ, Puddey IB. Alcohol, hypertension and cardiovascular disease--implications for management. *Clin Exp Hypertens.* 1993 Nov;15(6):1157-70.

[82] Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke.* 1996 Jun;27(6):1033-9.

[83] Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Jun;33(6 Suppl):S484-92; discussion S493-4.

[84] Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens.* 1997 Jun;15(6):567-9.

[85] Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society--exercise for fun or profit? *Chest.* 2005 Mar;127(3):1072-3; author reply 1073-4.

- [86] Fagard RH, Björnstad HH, Børjesson M, Carré F, Deligiannis A, Vanhees LESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005 Aug;12(4):326-31.
- [87] Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML (2008). Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008. 31: S61-78.
- [88] Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Jr., Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *Am J Clin Nutr* 2000 71: 921-30.
- [89] Liese AD, Roach AK, Sparks KC, Marquart L, D'Agostino RB, Jr., Mayer-Davis EJ. Whole-grain intake and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Am J Clin Nutr* 2003. 78: 965-71.
- [90] Feskens EJ, Virtanen SM, Rasanen L, Tuomilehto J, Stengard J, Pekkanen J, et al. Dietary factors determining diabetes and impaired glucose tolerance. A 20-year follow-up of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries Study. *Diabetes Care* 1995. 18: 1104-12.
- [91] Nuttall FQ and Gannon MC. Plasma glucose and insulin response to macronutrients in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1991; 14: 824-38.
- [92] Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004. 27: S36-46.

- [93] Rosa M. Ortega, Ana Palencia and Ana M López-Sobaler. Improvement of cholesterol levels and reduction of cardiovascular risk via the consumption of phytosterols. *British Journal of Nutrition*, 2006, 96: S89 – S93.
- [94] Alice H. Lichtenstein. Plant sterols and blood lipid levels. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 2002, 5: 147 - 152.
- [95] Mohammed H. Moghadasian, Jiri J. Frohlich. Effects of Dietary Phytosterols on Cholesterol Metabolism and Atherosclerosis: Clinical and Experimental Evidence. *The American Journal of Medicine*, 1999, 107: 588 –594.
- [96] Lars H. Ellegård, Susan W. Andersson, A. Lena Normén, and Henrik A. Andersson. Dietary Plant Sterols and Cholesterol Metabolism. *Nutrition Reviews*, 2007, 65: 39 – 45.
- [97] Gilbert R. Thompson and Scott M. Grundy. History and Development of Plant Sterol and Stanol Esters for Cholesterol-Lowering Purposes. *The American Journal of Cardiology*, 2005, 96: 3D – 9D.
- [98] Jean-Michel Lecerf. Phytostérols et risque cardiovasculaire. *Nutrition clinique et métabolisme*, 2007, 21: 17 – 27.
- [99] H.A.W. Neil, R.R. Huxley. Efficacy and therapeutic potential of plant sterols. *Atherosclerosis Supplements*, 2002, 3: 11 – 15.
- [100] Scott M. Grundy. Stanol Esters as a Component of Maximal Dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Report. *The American Journal of Cardiology*, 2005, 96: 47D – 50D.
- [101] Laura Calpe-Berdiel, Joan Carles Escolà-Gil, Francisco Blanco-Vaca. New insights into the molecular actions of plant sterols and stanols in cholesterol metabolism. *Atherosclerosis*, 2009, 203: 18 – 31.



- [102] Craig S Patch, Linda C Tapsell, Peter G Williams, Michelle Gordon. Plant sterols as dietary adjuvants in the reduction of cardiovascular risk: theory and evidence. *Vascular Health and Risk Management*, 2006, 2: 157 – 162.
- [103] Peter J.H. Jones and Suhad S. AbuMweis. Phytosterols as functional food ingredients: linkages to cardiovascular disease and cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2009, 12: 147 – 151.
- [104] Demonty I, Ras RT, Henk C. M. van der Knaap et al. Continuous Dose-Response Relationship of the LDL-Cholesterol-Lowering Effect of Phytosterol Intake. *J Nutr* 2008; 139: 1–14.
- [105] Kassis AN, Vanstone CA, AbuMweis SS, Jones PJ. Efficacy of plant sterols is not influenced by dietary cholesterol intake in hypercholesterolemic individuals. *Metabolism*. 2008;57:339–46.
- [106] Musa-Veloso K et al. A comparison of the LDL-cholesterol lowering efficacy of plant stanols and plant sterols over a continuous dose range: Results of a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Prostag Leukotriene Essential Fatty Acids* 2011;85:9-28.
- [107] Talati R, Sobieraj DM, Makanji SS, Phung OJ, Coleman CI. The comparative efficacy of plant sterols and stanols on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2010;110:719-26.
- [108] Scholle JM, Baker WL, Talati R, Coleman CI. The effect of adding plant sterols or stanols to statin therapy in hypercholesterolemic patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2009;28:517-24

- [109] Kelly ER, Plat J, Mensink RP, Berendschot TT. Effects of long term plant sterol and -stanol consumption on the retinal vasculature: a randomized controlled trial in statin users. *Atherosclerosis* 2011;214:225-30.
- [110] Moruisi KG, Oosthuizen W, Opperman AM. Phytosterols/stanols lower cholesterol concentrations in familial hypercholesterolemic subjects: a systematic review with meta-analysis. *J Am Coll Nutr* 2006;25:41-8.
- [111] Ketomaki A, Gylling H, Miettinen TA. Effects of plant stanol and sterol esters on serum phytosterols in a family with familial hypercholesterolemia including a homozygous subject. *J Lab Clin Med* 2004;143:255-62.
- [112] Guardamagna O, Abello F, Baracco V, Federici G, Bertucci P, Mozzi A, Mannucci L, Gnasso A, Cortese C. Primary hyperlipidemias in children: effect of plant sterol supplementation on plasma lipids and markers of cholesterol synthesis and absorption. *Acta Diabetol.* 2011 Jun;48(2):127-33. Epub 2010 Nov 6.
- [113] Amundsen AL, Ntanos F, Put N, Ose L. Long-term compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *Eur J Clin Nutr* 2004, 58:1612-1620.
- [114] de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(4):343-51.
- [115] Baker WL, Baker EL, Coleman CI. The effect of plant sterols or stanols on lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Practice* 2009 May;84(2):e33-7.

- [116] Lau VW, Journoud M, Jones PJ. Plant sterols are efficacious in lowering plasma LDL and non-HDL cholesterol in hypercholesterolemic type 2 diabetic and nondiabetic persons. *Am J Clin Nutr* 2005;81(6):1351-8.
- [117] Lee YM, Haastert B, Scherbaum W, Hauner H. A phytosterol-enriched spread improves the lipid profile of subjects with type 2 diabetes mellitus--a randomized controlled trial under free-living conditions. *Eur J Nutr*.2003 Apr;42(2):111-7.
- [118] Jones JL, Fernandez ML, McIntosh MS, Najm W, Calle MC, Kalynych C, Vukich C, Barona J, Ackermann D, Kim JE, Kumar V, Lott M, Volek JS, Lerman RH. A Mediterranean-style low-glycemic-load diet improves variables of metabolic syndrome in women, and addition of a phytochemical-rich medical food enhances benefits on lipoprotein metabolism. *J Clin Lipidology* 2011;5(3):188-96
- [119] Gagliardi AC, Maranhao RC, Sousa HP , Scafer EJ, [Santos RD](#). Effects of margarines and butter consumption on lipid profiles, inflammation markers and lipid transfer to HDL particles to HDL particles in free-living subjects with metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:1141-9.
- [120] E. MM Ooi, GF Watts, Hugh R. Barrett et al. Dietary plant sterols supplementation does not alter lipoprotein kinetics in men with the metabolic syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16 (4):624-631.
- [121] Hernández-Mijares A, Bañuls C, Jover A, Solá E, Bellod L, Martínez-Triguero ML, Lagarda MJ, Víctor VM, Rocha M. Low intestinal cholesterol absorption is associated with a reduced efficacy of phytosterol esters as hypolipemic agents in patients with metabolic syndrome. *Clin Nutr*.2011 Oct;30(5):604-9. Epub 2011 Apr 13.

[46,121] Jogchum Plat and Ronald P. Mensink. Plant Stanol and Sterol Esters in the Control of Blood Cholesterol Levels: Mechanism and Safety Aspects. *Am J Cardiol*, 2005; 96:15D–22D.

[122] Linda Van Horn, Mikelle McCain, Penny M. Kris-Etherton, Frances Burke, Jo Ann S. Carson, Catherine M. Champagne, Wahida Karmally, Geeta Sikand. The Evidence for Dietary Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *J Amn Diet Assoc*, 2008; 108: 287 - 331.

[123] Niki E. Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med* 2010; 49(4):503-15.

[124] Richelle M, Enslen M, Hager C, Groux M, Tavazzi I, Godin JP, Berger A, Métairon S, Quaile S, Piguet-Welsch C, Sagalowicz L, Green H, Bernard Fay L. Both free and esterified plant sterols reduce cholesterol absorption and the bioavailability of  $\beta$ -carotene and  $\alpha$ -tocopherol in normocholesterolemic humans. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:171-177.

[125] Prior RL. Plasma antioxidant measurements. *J Nutr* 2000; 134:3184-3185.

[126] Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest*. 1974 Apr;53(4):1033-43.

[127] Genser B, Silbernagel G, De Backer G, Bruckert E, Carmena R, Chapman MJ, Deanfield J, Descamps OS, Rietzschel ER, Dias KC, März W. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012 Feb;33(4):444-51.

[128] Ghiselli A, Serafin M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000; 29(11):1106-1114.

- [129] Huang D, Ou B, Hampsh-Woodill M, Flanagan J, Prior R. High-throughput assay of oxygen radical absorbance capacity (ORAC) using a multichannel liquid handling system coupled with a microplate fluorescence readed in 96-well format. *J Agric Food Chem* 2002; 50:4437-4444.
- [130] Prior RL, Wu X, Schaich, K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. *J Agric Food Chem* 2005; 53:4290-4302.
- [131] Błaż A, Pilaszek T, Grzelak A, Dragan A, Bartosz G. Interaction between antioxidants in assays of total antioxidant capacity. *Food Chem Toxicol.* 2008 Jul;46(7):2365-8. Epub 2008 Mar 29.
- [132] Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clinical Chemistry* 1998; 44(6):1309-1315.
- [133] Huang D, Ou B, Hampsch-Woodill M, Flanagan JA, Deemer EK. Development and validation of oxygen radical absorbance capacity assay for lipophilic antioxidants using randomly methylated beta-cyclodextrin as the solubility enhancer. *J Agric Food Chem.* 2002 Mar 27;50(7):1815-21.
- [134] Benzie IF, Strain JZ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996; 239:70-76.
- [135] Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: What is the optimal fat intake? *Am J Med* 2002;113(9B):25S-29S.
- [136] Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The seven countries study : 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-154.

- [137] Mensink R, Katan M. Effect of a diet enriched with monounsaturated fatty acids on levels of LDL- and HDL-cholesterol in healthy women and men. *New Engl J Med* 1989;321:436.
- [138] Williams CM, Knapper JME, Webb D, Zampelas A, Tredger JA et al. Cholesterol reduction using manufactured foods high in monounsaturated fatty acids, a randomized crossover study. *Br J Nutr* 1999;81:439.
- [139] Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003 Sep;78(3 Suppl):617S-625S.
- [140] Jones PJH, MacDougall DE, et al. Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in humans. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75:217-227.
- [141] Farquhar JW, Smith RE, Dempsey ME. The effect of beta sitosterol on the serum lipids of young men with arteriosclerotic heart disease. *Circulation* 1956;14:77-82.
- [142] Lees AM, Mok HY, Lees RS, et al. Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. *Atherosclerosis* 1977;28:325-338.
- [143] Howell TJ, MacDougall DE, Jones PJH. Phytosterols partially explain differences in cholesterol metabolism caused by corn or olive oil feeding. *J Lipid Res* 1998;39:892-900.
- [144] Malcom Law. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000;320:861-864.
- [145] Pedersen A, Baumstark MW et al. An olive oil-rich diet results in higher concentrations of LDL cholesterol and a higher number of LDL subfraction particles than rapeseed oil and sunflower oil diets. *J Lipid Res* 2000;41:1901-1911.

- [146] Bouic PJ, Clark A, Lamprecht J et al. The effects of B-sitosterol (BSS) and B-sitosterol glucoside (BSSG) mixture on selected immune parameters of marathon runners: inhibition of post marathon immune suppression and inflammation. *Int J Sports Med* 1999 May;20(4):258-62.
- [147/ 10] Christos S. Derdemezis, Theodosios D. Filippatos, Dimitri P. Mikhailidis, Moses S. Elisaf. Effects of Plant Sterols and Stanols Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15(2): 120-134.
- [148] Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. *BMJ* 2000; 320:861–864.
- [149] Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:965–78.
- [150] Chan YM, Demonty I, Pelled D, Jones PJ. Olive oil containing olive oil fatty acid esters of plant sterols and dietary diacylglycerol reduces low-density lipoprotein cholesterol and decreases the tendency for peroxidation in hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr.* 2007 Sep;98(3):563-70.
- [151] Thomazella MC, Góes MF, Andrade CR, Debbas V, Barbeiro DF, Correia RL, Marie SK, Cardounel AJ, daLuz PL, Laurindo FR. Effects of high adherence to mediterranean or low-fat diets in medicated secondary prevention patients. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 1;108(11):1523-9.
- [152] Sialvera D, Pounis G, Koutelidakis A, Richter D, Yfanti G, Kapsoképhalou M, Goumas G, Chiotinis N, Diamantopoulos E, Zampelas A. (2011). Phytosterols supplementation decreases plasma small and dense LDL levels in metabolic syndrome patients on a westernized type diet. *Nut Metab Card Dis*, In press, 2011.

[153] Jean-Louis Bresson, Albert Flynn, Marina Heinonen et al. Plant Sterols and Blood Cholesterol. Scientific substantiation of a health claim related to plant sterols and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. *The EFSA Journal* (2008) 781, 2-12.

[154] Alerti K, Zimmet P, Shaw J. [IDF Epidemiology Task Force Consensus Group](#). The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-62.

[155] Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:671-7.

[156] Shirley C. Chen, Joseph T. Judd, Matthew Kramer, Gert W. Meijer, Beverly A. Clevidence, David J. Baer. Phytosterol Intake and Dietary Fat Reduction are Independent and Additive in their Ability to Reduce Plasma LDL Cholesterol. *Lipids* 2009; 44:273–281.

[157] Plana N, Nicolle C, Ferre R, et al. Plant sterol-enriched fermented milk enhances the attainment of LDL-cholesterol goal in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr* 2008; 47(1):32-39.

[158] Clifton PM, Mano M, Duchateau GS, van der Knaap HC, Trautwein EA. Dose-response effects of different plant sterol sources in fat spreads on serum lipids and C-reactive protein and on the kinetic behavior of serum plant sterols. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(8):968-977.

[159] Judd JT, Baer DJ, Chen SC, et al. Plant sterol esters lower plasma lipids and most carotenoids in mildly hypercholesterolemic adults. *Lipids* 2002; 37(1):33-42.



- [160] Matvienko OA, Lewis DS, Swanson M, et al. A single daily dose of soybean phytosterols in ground beef decreases serum total cholesterol and LDL cholesterol in young, mildly hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1):57-64.
- [161] Charest A, Desroches S, Vanstone CA, Jones PJ, Lamarche B. Unesterified plant sterols and stanols do not affect LDL electrophoretic characteristics in hypercholesterolemic subjects. *J Nutr* 2004; 134(3):592-595.
- [162] Lamarche B, Desroches S, Jenkins DJ, et al. Combined effects of a dietary portfolio of plant sterols, vegetable protein, viscous fibre and almonds on LDL particle size. *Br J Nutr* 2004; 92(4): 657-663.
- [163] Gignoux I, Jenkins DJ, Kendall CW, et al. Comparison of a dietary portfolio diet of cholesterol-lowering foods and a statin on LDL particle size phenotype in hypercholesterolaemic participants. *Br J Nutr*. 2007;98(6):1229-1236.
- [164] De Jong A, Plat J, Bast A, Godschalk RW, Basu S, Mensink RP. Effects of plant sterol and stanol ester consumption on lipid metabolism, antioxidant status and markers of oxidative stress, endothelial function and low-grade inflammation in patients on current statin treatment. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62(2):263-273.
- [165] Noakes M, Clifton P, Ntanos F, Shrapnel W, Record I, McInerney J. (2002). An increase in dietary carotenoids when consuming plant sterols or stanols is effective in maintaining plasma carotenoid concentrations. *Am J Clin Nutr* 75:79–86.
- [166] Colgan HA, Floyd S, Noone EJ, Gibney MJ, Roche HM. (2004). Increased intake of fruit and vegetables and a low-fat diet, with and without low-fat plant sterol-enriched spread consumption: effects on plasma lipoprotein and carotenoid metabolism. *J Hum Nutr Diet* 17:561–569.

[167] Hallikainen MA, Sarkkinen ES, Uusitupa MIJ. (1999). Effects of low-fat stanol ester enriched margarine on concentrations of serum carotenoids in subjects with elevated serum cholesterol concentrations. *Eur J Clin Nutr* 53:966-969.

[168] Pellegrini N, Riso P, Porrini M. (2004). Tomato consumption does not affect the total antioxidant capacity of plasma. *Nutrition* 16(4):268-271.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α ΚΑΙ Β (papers)**