

Χρησιμοποίηση στατινών και άλλων αντιοξειδωτικών ουσιών σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία

Α. Τζανακάρη, Ι. Ευθυμιάδης, Α. Ταυρίδου, Απ. Ευθυμιάδης, Δ. Ψυρρόπουλος, Ν. Λευκός

Ιατρείο Πρόληψης Παραγόντων Κινδύνου Αθηροσκλήρωσης, Β' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης στατινών και αντιοξειδωτικών ουσιών σε ασθενείς με οικογενή υπερλιπιδαιμία (φαινότυποι Ια και Ιβ), στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης.

Υλικό και μέθοδοι: Μελετήθηκαν 44 ασθενείς (34 άνδρες και 10 γυναίκες, μέσης ηλικίας $48,06 \pm 7,2$ ετών) με δυσλιπιδαιμία χωρίς στεφανιαία νόσο. Σε όλους πάρθηκε λεπτομερές ιστορικό, έγινε κλινική εξέταση και ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος σε ηρεμία. Τους ασθενείς κατατάξαμε σε δύο ομάδες. Στην ομάδα Α (18 άνδρες, 4 γυναίκες) χορηγήθηκε συμβαστατίνη 40 mg/ημέρα και στην ομάδα Β (16 άνδρες, 6 γυναίκες) βιταμίνη Ε 150 mg/ημέρα. Πριν τη χορήγηση των φαρμάκων και μετά το τέλος της τετράμηνης παρακολούθησης έγινε προσδιορισμός αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων (Ht, Hb, σάκχαρο αίματος, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, HDL-χ, LDL-χ, τρανσαμινάσες, CPK) και ελευθέρων ριζών οξυγόνου (EPO). Παράλληλα με τη φαρμακευτική συστήθηκε και υγειο-

νοδιαιτητική αγωγή.

Αποτελέσματα: 1. Από τη χορήγηση στατινής στους ασθενείς της ομάδας Α τα επίπεδα των EPO του πλάσματος μειώθηκαν σημαντικά (από $285,81 \pm 20,4$ U Catg σε $240,69 \pm 18,7$ U Catg), με σύγχρονη βελτίωση του λιπιδαιμικού "profile". Δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες από τη χορήγηση του φαρμάκου. 2. Η χορήγηση βιταμίνης Ε στους ασθενείς της ομάδας Β δεν επηρέασε σημαντικά τα επίπεδα των EPO και δεν βελτίωσε το λιπιδαιμικό "profile".

Συμπεράσματα: Στους ασθενείς με οικογενή υπερλιπιδαιμία στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης, η χορήγηση των στατινών έχει σαφή αναμενόμενη υπολιπιδαιμική δράση και σαφή αντιοξειδωτική δράση στα πλαίσια των πλειοτροπικών ιδιοτήτων. Αντίθετα, η εξωγενής χορήγηση βιταμίνης Ε δεν ήταν επωφέλης στις παραμέτρους που μελετήθηκαν.

Ιπποκράτεια 2004, 8 (3): 128-132

Η αθηροσκλήρωση είναι η βασική γενεσιουργός αιτία των ισχαιμικών καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι εξεργασίες της αρχίζουν από την παιδική ηλικία, εξελίσσεται αθόρυβα και ασυμπτωματικά, προκαλώντας στενωπικές αλλοιώσεις στις μέσου κυρίως μεγέθους αρτηρίες και εκδηλώνεται μετά την τρίτη δεκαετία της ζωής με κάποια επιπλοκή από την καρδιά, τον εγκέφαλο ή τα περιφερικά αγγεία. Αποδίδεται σε παράγοντες κινδύνου όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα, η αντιμετώπιση των οποίων επιβραδύνει την αθηροσκληρωτική διαδικασία και επομένως την εμφάνιση των συνεπειών της¹⁻³.

Η κατάταξη των παραγόντων κινδύνου θα ήταν δυνατό να περιλαμβάνει (Πίνακας 1) τους "παλαιότερους" τροποποιησίμους ή μη και τους "νέότερους", στους οποίους περιλαμβάνονται η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και οι μηχανισμοί που διέπουν τις φλεγμονώδεις εξεργασίες με τη συμμετοχή διαφόρων τύπων κυττάρων (μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα), οι παράγοντες πήξης και ινωδόλυσης, το μεταβολικό σύνδρομο με κύρια έκφρασή του την αντίσταση στην ινσουλίνη, το ινωδογόνο και την ομοκυστεΐνη^{4,6}.

Από τους πρωτεύοντες παράγοντες κινδύνου η δυσλιπιδαιμία θεωρείται ο σπουδαιότερος. Αυτό γίνε-

ται περισσότερο φανερό στην οικογενή ομόζυγη υπερλιπιδαιμία, όπου υπάρχει σχέση "αιτίας - αιτιατού", με συνέπεια τα άτομα σε ηλικία μικρότερη των 30 ετών να έχουν εκσεσημασμένες αθηροσκληρωτικές βλάβες και να κινδυνεύουν να πάθουν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου^{3,6}.

Ήδη από το 1987 που κυκλοφόρησε η πρώτη στατίνη, η λοβαστατίνη ήταν γνωστό ότι οι στατίνες αναστέλλουν την ενδογενή σύνθεση της χοληστερίνης, αυξάνουν τους LDL υποδοχείς (οι υποδοχείς που χρησιμοποιούν και αποδομούν την LDL λιποπρωτεΐνη), μειώνουν την αποπρωτεΐνη Β 100, μειώνουν την παραγωγή των VLDL. Επομένως είναι τα φάρμακα που μειώνουν περισσότερο από όλα τα άλλα υπολιπιδαιμικά την LDL λιποπρωτεΐνη, συγχρόνως μειώνουν τα τριγλυκερίδια και την ολική χοληστερίνη, ενώ αυξάνουν κατά 5-8% την HDL-χ⁶⁻⁹.

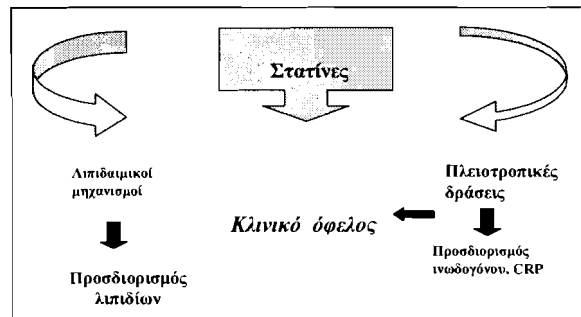
Οι παρενέργειές τους είναι λίγες (πιθανή μικρή αύξηση των τρανσαμινασών και της κρεατινικής φωσφοκινάσης) και αναστρέψιμες, εφόσον διακοπεί ή ελαττωθεί η δόση του φαρμάκου⁶⁻¹⁰.

Οι στατίνες όμως από τις μελέτες και από την πράξη έχει βρεθεί ότι δεν έχουν μόνο λιπιδαιμικούς μηχανισμούς δράσης αλλά και άλλους. Αυτές οι δράσεις των στατινών λέγονται πλειοτροπικές (Σχήμα 1).

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρωσης

Παλιότεροι		Νεότεροι
Τροποποιήσιμοι	Μη τροποποιήσιμοι	
Δυσλιπιδαιμία	Φύλο	Δυσλιπιδαιμία
Αρτηριακή υπέρταση	Ηλικία	Ινωδογόνο
Σακχαρώδης διαβήτης	Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου	Παράγοντες πήξης-ινωδολύσης
Κάπνισμα	Προσωπικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου	Αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο
Παχυσαρκία		Ομοκυστεΐνη
Τρόπος ζωής		Λιποπρωτεΐνη α (Lpα)
Εμμηνοπαύση		Φλεγμονή (κύτταρα μακροφάγα, λεία μυϊκά κύτταρα, T- λεμφοκύτταρα)
Άγχος		

Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση των δράσεων των στατινών



Στα πλαίσια των πλειοτροπικών δράσεων των στατινών, τα φάρμακα αυτά εκτός από την υπολιπιδαιμική, έχουν ταυτόχρονα και αντιοξειδωτική δράση, βελτιώνουν τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου, ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση, βελτιώνουν τους παράγοντες θρομβογένεσης και τη λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων-μακροφάγων, βελτιώνουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και ισχυροποιούν την αθηρωματική πλάκα¹⁰⁻²³.

Σκοπός της εργασίας είναι η μελέτη της επίδρασης των στατινών (σимвαστατίνης) και αντιοξειδωτικών ουσιών (βιταμίνης E) σε ασθενείς με οικογενή υπερλιπιδαιμία (φαινότυποι Ια και Ιβ κατά Fredrickson), στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης.

Υλικό και μέθοδοι

Μελετήθηκαν 44 ασθενείς (34 άνδρες και 10 γυναίκες, μέσης ηλικίας 48,06±7,2 ετών) με οικογενή υπερλιπιδαιμία (φαινότυποι Ια και Ιβ κατά Fredrickson), χωρίς στεφανιαία νόσο, στα πλαίσια της πρωτογενούς

πρόληψης. Η κατάταξη των ασθενών έγινε σε δύο ομάδες: ομάδα A, (18 άνδρες, 4 γυναίκες) και ομάδα B (16 άνδρες, 6 γυναίκες), με πλήρη αντιστοιχία ως προς τους άλλους παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, βάρος σώματος, επίπεδα λιπιδίων, ηλικία, επίπεδα αρτηριακής πίεσης και γλυκόζης ορού). Στην A ομάδα χορηγήθηκε σµβαστατίνη 40 mg/ημέρα και στην ομάδα B βιταμίνη E 150 mg/ημέρα. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για διάστημα τεσσάρων μηνών.

Πρωτόκολλο εργασίας

1. Σε όλους τους ασθενείς πάρθηκε λεπτομερές ιστορικό.
2. Έγινε κλινική εξέταση και ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος σε ηρεμία.
3. Πριν τη χορήγηση των φαρμάκων, στους δύο μήνες και μετά το τέλος της τετραμήνης παρακολούθησης έγινε προσδιορισμός:
 - της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ),
 - της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ),
 - αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων (Hb, Hb, σάκχαρο αίματος, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, HDL-x, LDL-x, τρανσαμινάσες, CPK),
 - ελευθέρων ριζών οξυγόνου (EPO)
4. Σε όλους συστήθηκε υγιεινοδιαιτητική αγωγή (μεσογειακή δίαιτα, διακοπή καπνίσματος, άσκηση κ.α.).

Ο προσδιορισμός των βιοχημικών παραμέτρων έγινε στον ορό με χρωματομετρική μέθοδο και αντιδραστήρια του οίκου Randox U.K. Ο προσδιορισμός των ελευθέρων ριζών οξυγόνου έγινε με αντιδραστήρια του Ιταλικού οίκου IRAM, με την ανάλυση τριχοειδικού αίματος με τη φωτομετρική μέθοδο FRAS (Free Radical Analytical System (φυσιολογικές τιμές ΕΛΟ < 250 U. Carr). Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων μας έγινε με το κριτήριο t (Student t-test) κατά ζεύγη.

Αποτελέσματα

Η χορήγηση σµβαστατίνης 40 mg/ημέρα στους ασθενείς της ομάδας A για τέσσερις μήνες (Πίνακας 2): α) μείωσε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα των EPO του πλάσματος (μείωση κατά 15,78%), β) βελτίωσε στατιστικά σημαντικά το λιπιδαιμικό "profile" των ασθενών αυτών μειώνοντας τα επίπεδα της χοληστερίνης κατά 28,78%, των τριγλυκερίδιων κατά 34,10%, της LDL κατά 31,82% και αυξάνοντας τα αντίστοιχα της

Πίνακας 2: Μεταβολές των λιπιδίων και των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (EPO) μετά τη χορήγηση 40 mg/ημέρα σµβαστατίνης και την εφαρμογή υγιεινοδιαιτητικής αγωγής.

	EPO	ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	HDL	LDL
ΠΡΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ	285,81±20,4	310,5±35,0	204,81±22,2	38,51±7,2	230,92±19,1
	p <0,001	p <0,001	p <0,001	p <0,001	p <0,001
4 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ	240,69±18,7	221,12,±32,2	134,96±18,1	42,54±8,3	157,42±21,2

Πίνακας 3: Μεταβολές των λιπιδίων και των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (EPO) μετά τη χορήγηση 150 mg/ημέρα βιταμίνης E και την εφαρμογή υγιεινοδιατροφικής αγωγής.

	EPO	ΧΟΛΗΣΤΕΡΙΝΗ	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ	HDL	LDL
ΠΡΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΒΙΤ.Ε	277,6±17,3	308,33±35,2	210,1±22,9	39,52±6,7	228,35±20,4
	p <0,5	p <0,5	p <0,5	p <0,5	p <0,5
4 ΜΗΝΕΣ ΜΕΤΑ	270,69±18,4	280,2±45,2	190,5±21,1	40,41±8,44	208,82±26,0

HDL κατά 9,47% ενώ γ) σε κανέναν από τους ασθενείς δεν αναφέρθηκε παρενέργεια από τη χορήγηση της σιμβαστατίνης.

Η χορήγηση 150 mg/ημέρα βιταμίνης E στους ασθενείς της ομάδας B (Πίνακας 3): α) δεν επηρέασε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα των EPO του πλάσματος (μείωση κατά 2,48%), β) δεν βελτίωσε στατιστικά σημαντικά το λιπιδαιμικό "profile" των ασθενών (αναλυτικότερα παρατηρήθηκε μείωση της χοληστερίνης κατά 9,12%, των τριγλυκεριδίων κατά 9,32%, της LDL κατά 8,55% και αύξηση της HDL κατά 4,54%) ενώ τέλος δεν αναφέρθηκε καμία παρενέργεια από τη χορήγηση της βιταμίνης.

Συζήτηση

Η αθηροσκληρωτική διαδικασία είναι πολυπαραγοντική, με την υπερλιπιδαιμία να κατέχει ρόλο πρωταγωνιστικό στην εμφάνισή της. Η υπερλιπιδαιμία είναι γνωστό ότι προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, με όλες τις διαταραχές που αυτή συνεπάγεται^{2,3,24-28}.

Το οξυγόνο είναι πηγή ζωής, συγχρόνως όμως κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να είναι προμηθευτής ριζών οξυγόνου. Ελεύθερες ρίζες είναι κάθε άτομο ή μόριο που μπορεί να βρίσκεται ανεξάρτητο και περιέχει ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια. Φυσιολογικά, υπάρχουν ελεύθερες ρίζες σε μικρή ακίνδυνη ποσότητα. Υπάρχει μια ασταθής ισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή και το μεταβολισμό τους. Αν είναι αυξημένες, προκαλούν οξειδωτική βλάβη στα νουκλεονικά οξέα, τους υδατάνθρακες και τα λίπη και συμμετέχουν στη γήρανση των κυττάρων, στις χρόνιες φλεγμονές και τα ανοσολογικά σύνδρομα. Βρέθηκε ότι είναι αυξημένες στις αγγειακές ισχαιμίες, τη στεφανιαία νόσο και τις δυσλιπιδαιμίες^{6,10,29-33}.

Ο αμυντικός μηχανισμός του ανθρώπου διαθέτει ενδογενείς αντιοξειδωτικές ουσίες, οι οποίες παράγονται μέσα στον οργανισμό και άλλες που τις παίρνουμε με τις τροφές. Οι ουσίες αυτές δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (EPO), προτού αυτές προκαλέσουν οξειδωτική βλάβη στα όργανα-στόχους. Αν υπάρχει υπερπαραγωγή EPO ή ανεπάρκεια των αντιοξειδωτικών ουσιών, τότε έχουμε το οξειδωτικό stress, που εκτός των άλλων διαταραχών που προκαλεί, βρέθηκε να συμμετέχει σ' όλα τα στάδια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας^{10,29-34}.

Έχει διαπιστωθεί ότι οι στατίνες έχουν πλειοτρο-

πικές δράσεις, που εξαρτώνται από: α) την υπολιπιδαιμική τους δράση (όσο χαμηλότερες είναι οι τιμές της LDL-χ, λόγω της χορήγησης των στατινών, τόσο μεγαλύτερη η αντιοξειδωτική δράση)⁶⁻¹⁰ και β) την ανεξάρτητη επίδραση που έχουν σε όλες τις φάσεις και τους παράγοντες που συμμετέχουν στην αθηροσκληρωτική διαδικασία (κύτταρα, αιμοπετάλια, παράγοντες πήξης-ινωδόλυσης, οξειδωτικό stress)^{10-12,35-39}.

Από την άλλη μεριά, η βιταμίνη E είναι μια λιπόφιλη αντιοξειδωτική ουσία. Είναι ο πρωταρχικός αντιοξειδωτικός παράγοντας που προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες σε επίπεδο νευρικό, μυϊκό και καρδιαγγειακό. Έχουν γίνει πολλές μελέτες για το αν πρέπει να χορηγούμε βιταμίνη E σε μεγάλες ποσότητες, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο ρόλος των αντιοξειδωτικών ουσιών σε μεγάλες ποσότητες είναι ασαφής. Αποτελούν ένα πιθανό αλλά όχι τεκμηριωμένο θεραπευτικό μέσο μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου^{10,40-44}. Η μεσογειακή δίαιτα, με κύρια χαρακτηριστικά της τη μεγάλη κατανάλωση ελαιόλαδου, φρούτων, λαχανικών και μικρή ποσότητα οινοπνεύματος, αποτελεί πολύ καλή πηγή των σημαντικότερων αντιοξειδωτικών ουσιών. Περιέχει μέταλλα και φιλικό οξύ, που όπως γνωρίζουμε μειώνει την ομοκυστεΐνη.

Από την ανάλυση των δικών μας αποτελεσμάτων καταδεικνύεται ότι η χορήγηση της σιμβαστατίνης (40 mg/ημ): α) βελτίωσε σημαντικά το λιπιδαιμικό profile των ασθενών της ομάδας A ενώ σε παρόμοια αποτελέσματα έχουν καταλήξει και άλλοι ερευνητές χρησιμοποιώντας την ίδια ή άλλες στατίνες⁶⁻¹¹, β) μείωσε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα των EPO του πλάσματος, γεγονός που πιστοποιεί την αντιοξειδωτική της δράση και τη μείωση του οξειδωτικού stress ενώ επίσης παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται σε άλλες εργασίες¹¹⁻²³ και γ) η παρατηρηθείσα έλλειψη παρενεργειών από τη χορήγηση της στατίνης επιβεβαιώνεται σε πολλές άλλες μελέτες⁹⁻¹⁶.

Επιπλέον η χορήγηση 150 mg/ημέρα βιταμίνης E στους ασθενείς της ομάδας B δεν επηρέασε στατιστικά σημαντικά τα επίπεδα των EPO του πλάσματος, γεγονός που καταδεικνύει τη μειωμένη ή καμία ωφέλιμη επίδραση στο οξειδωτικό stress, συνέπεια της δυσλιπιδαιμίας και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου. Τα παραπάνω ταυτίζονται με τις απόψεις των περισσότερων ερευνητών που υποστηρίζουν ότι η βιταμίνη E είναι αντιοξειδωτική ουσία, χωρίς όμως

κλινικά και εργαστηριακά οφέλη στην αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμικών ασθενών και της αθηροσκλήρωσης γενικότερα⁴²⁻⁴⁴. Επίσης η παρατηρηθείσα ασήμαντη στατιστικά βελτίωση του λιπιδαιμικού “profile” των ασθενών αποδόθηκε στα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και όχι στη χορήγηση της αντιοξειδωτικής βιταμίνης, που αναφέρεται ότι δεν έχει υπολιπιδαιμικές ιδιότητες^{6,34} ενώ παρόμοια αποτελέσματα επισημαίνονται σε αρκετές μελέτες μετά την εφαρμογή ειδικής διαίτας.

Επομένως η χορήγηση της σιμβαστατίνης για χρονικό διάστημα τεσσάρων μηνών, έχει σαφή αναμενόμενη υπολιπιδαιμική και σαφή αντιοξειδωτική δράση, στα πλαίσια των πλειοτροπικών δράσεων, με συνέπεια η μείωση του οξειδωτικού stress να ακολουθείται συγχρόνως από την οξείδωση της LDL-λιποπρωτεΐνης, γεγονός πρωταρχικό στην αντιμετώπιση ή επιβράδυνση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Αντίθετα, τα αποτελέσματα από τη χορήγηση της βιταμίνης E σε μεγάλες δόσεις υπήρξαν αποθαρρυντικά, αναφορικά με την αντιοξειδωτική της δραστηριότητα και τη εφαρμογή της σε υπερλιπιδαιμικούς και κατ’ επέκταση αθηροσκληρωτικούς αρρώστους. Μέχρι τώρα οι περισσότερες απόψεις οδηγούν στη λήψη αντιοξειδωτικών ουσιών από τις τροφές, με τα φρούτα και τα λαχανικά, ως βιολογικά αντιοξειδωτικά^{7-23,42-44}.

Συνεπώς με αυτά τα δεδομένα διαπιστώνεται ότι η νέα αυτή κατηγορία των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, οι στατίνες έχουν αφενός αποτελεσματική υπολιπιδαιμική δράση και αφετέρου μειώνουν τις EPO και κατ’ επέκταση το οξειδωτικό stress, στα πλαίσια των πλειοτροπικών τους δράσεων, με αποτέλεσμα τη δραστικά ωφέλιμη επίδραση στην αθηροσκληρωτική διαδικασία.

Αντίθετα, η εξωγενής χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών σε μεγάλες δόσεις, αποδεικνύεται ασαφής και επομένως δεν συνιστάται.

Summary

Tzanakari A, Efthimiadis I, Tavridou A, Efthimiadis Ap, Psirropoulos D, Lefkos N. The antioxidant action of statins and other antioxidants in dyslipidaemia. Hippokratia 8 (3): 128-132

Introduction: The influence of statins and antioxidants administration on patients with familial dyslipidaemia (phenotypes IIa and IIb) was the aim of the study.

Methods: Forty-four patients (pts) (M=34, F=10, mean age 48+7.2 years) with dyslipidaemia were divided randomly in two groups. Simvastatin (40mg daily) was administered as monotherapy in Group A (M=18, F=4) and vitamin E was administered also as monotherapy (150mg daily) in Group B (M=16, F=6). The levels of hemoglobin, hematocrit, glucose, cholesterol (total, LDL, HDL), triglycerides, cardiac enzymes (SGOT, SGPT, CPK) and free oxygen radicals (FOR) were estimated at baseline and four months later. Pts with coronary

artery disease, arterial hypertension, diabetes mellitus and severe valvular disease were excluded from the study. The statistical analysis was performed using the statistical software package SPSS v 10.

Results: In Group A the FOR levels were decreased significantly (285.81+20.4 U Carr - 240.69+18.74 U Carr, p<0.001) and the lipidaemic profile was also improved significantly. In Group B there was not any significant alteration in the estimated values.

Conclusion: In pts with familial dyslipidaemia the statins expect their favorable effect on lipidaemic profile have overt antioxidant action.

Βιβλιογραφία

1. Bellosta S, Ferri N, Arnaboldi L, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Pleiotropic Effects of Statins in Atherosclerosis and Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: B72-B78
2. Verschuren WMM, Jacobs DR, Blomberg BPM, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: Twenty-Five-Year follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA* 1995; 274: 131-136
3. Castell WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23-28
4. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic Atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein-a and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 85: 2481-2485
5. Ridker PM. Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis. *JAMA*, 2001; 19: 2481-2485
6. Αλ. Ευθυμιάδης. Υπερλιπιδαιμίες-θεραπευτική αντιμετώπιση, *Θεσ/νίκη* 1999:11-22
7. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Investigators, Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
8. Wilson SH, Chade AR, Feldstein A, et al. Lipid-lowering-independent effects of simvastatin on the kidney in experimental hypercholesterolaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2003;4:703-709
9. De Caterina R, Cipollone F, Filardo FP et al. Low-density lipoprotein level reduction by the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A inhibitor simvastatin is accompanied by a related reduction of F2-isoprostane formation in hypercholesterolemic subjects: no further effect of vitamin E. *Circulation* 2002; 106: 2543-2549
10. Αλ. Ευθυμιάδης. Πλειοτροπικές δράσεις των στατινών, *Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, Θεσ/νίκη* 2003;13-14, 27-32
11. Efthimiadis A, Lefkos N, Psirropoulos D, et al. Statins and lipidaemic profile, fibrinogen, c-reacting protein in coronary patients. *Oxidative Stress & Atherosclerosis*. Οσλο, Νοββηγίας, 22-24 Ιουνίου 2000
12. Αλ. Ευθυμιάδης, Ν. Λευκός, Ι. Παπαδόπουλος, Δ. Ψυρρόπουλος, Γ. Μπουντώνας, Γ. Τσάπας. Επίδραση των στατινών στο λιπιδαιμικό profile και τους παράγοντες πήξης - ινωδολύσης, σε υπερλιπιδαιμικά άτομα με ΑΕΕ. *ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ* 2000; 1:16-20.
13. Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti and Alberto Corcini. Non-lipid-related effects of statins. *Annals of Medicine* 2000; 32: 164-176.
14. Kjekshus J. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Cardiac Failure* 1997; 3: 249-253.
15. Werner N, Nickenig G, Laufs U. Pleiotropic effects of HMG-

- CoA reductase inhibitors. *Basic Res Cardiol* 2002; 97:105-116
16. Delbosch S, Cristol JP, Descomps B et al. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40:142-147
 17. Hamilton CA, Miller WH, Al-Benna S et al. Strategies to reduce oxidative stress in cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106(3):219-34
 18. Ceriello A, Motz E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004
 19. Luo JD, Chen AF. Perspectives on the cardioprotective effects of statins. *Curr Med Chem* 2003;10:1593-1601
 20. Norata GD, Pirillo A, Catapano AL. Statins and oxidative stress during atherogenesis. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10:181-189.
 21. Mehta JL. Pleiotropic effects of statins: how important are they in the prevention of vascular disease? *Endothelium* 2003; 10:3-4
 22. Laufs U. Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:719-731
 23. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:729-736
 24. Luscher TF, Tanner FC, Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Ann Rev Med* 1993; 44: 395-418
 25. Anderson J, Meredith IT, Yeung AC et al. The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-493
 26. Dupuis J, Tardif J-C, Caenac P et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECFE (Reduction of Cholesterol in Ischaemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-3233
 27. Jarasuniene D, Simaitis A. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Medicina (Kaunas)* 2003; 39:1151-1157
 28. Fenster BE, Tsao PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress. *Am Heart J* 2003; 146:218-226
 29. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation* 2003;107:405-409
 30. Maack C, Kartes T, Kilter H et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 2003; 108:1567-1574
 31. Deakin S, Leviev I, Guernier S et al. Simvastatin modulates expression of the PON1 gene and increases serum paraoxonase: a role for sterol regulatory element-binding protein-2. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2083-2089
 32. Desideri G, Croce G, Tucci M et al. Effects of bezafibrate and simvastatin on endothelial activation and lipid peroxidation in hypercholesterolemia: evidence of different vascular protection by different lipid-lowering treatments. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5341-5347
 33. Wassmann S, Nickenig G. Interrelationship of free oxygen radicals and endothelial dysfunction-modulation by statins. *Endothelium* 2003; 10:23-33
 34. Α. Ευθυμιάδης, Ν. Λευκός, Γ. Μπουρντώνας. Επίδραση των στατινών στο λιπιδαιμικό profile ατόμων με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. *Ιατρ. Επιθ. Εν. Δυν.* 1995;29:153-156
 35. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein-a and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 85: 2481-2485
 36. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818
 37. Tubaro M, Guido V, Sciarra L, Mustilli M et al. Atherosclerosis and simvastatin: new questions for the new millennium. *Ann Ital Med Int.* 2000; 15:108-114
 38. Stone WL, LeClair I, Ponder T et al. Infants discriminate between natural and synthetic vitamin E. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:899-906
 39. Hermus RJ, Severs AH. Clinical significance of extra vitamin supplements and enriched food products. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143:889-893
 40. Zimmermann JS, Kimmig B. Pharmacological management of acute radiation morbidity. *Strahlenther Onkol* 1998; 174 Suppl 3:62-65
 41. Rosenfeld L. Vitamine-vitamin. The early years of discovery. *Clin Chem* 1997; 43:680-685
 42. Debry G. Polyunsaturated fatty acids and vitamin E: their importance in human nutrition. *Ann Nutr Aliment* 1980; 34:337-350
 43. Brown BG. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583-1592
 44. Tornwall ME, Virtamo J, Haukka JK et al. Alpha-tocopherol (vitamin E) and beta-carotene supplementation does not affect the risk for large abdominal aortic aneurysm in a controlled trial. *Atherosclerosis* 2001; 157:167-173
- Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Απόστολος Ευθυμιάδης, Μορκεντάου 8 - Τηλ. 2310-279172 & fax 2310-256839
Θεσσαλονίκη 546 22