

Κλινική Έρευνα

Σύγκριση της Χορήγησης Σιμβαστατίνης και Νικοτινικού Οξέος σε Επίμυες Wistar

ΓΕΝΟΒΕΦΑ Δ. ΚΟΛΟΒΟΥ¹, ΚΛΕΛΙΑ Δ. ΣΑΛΠΕΑ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Χ. ΜΙΧΑΣ²,
ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΑΛΑΚΟΣ, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΑΦΑΛΤΗΣ, ΕΛΕΝΗ Γ. ΜΠΙΛΙΑΝΟΥ³,
ΕΥΔΟΚΙΑ Ν. ΑΔΑΜΟΠΟΥΛΟΥ¹, ΜΙΧΑΗΛ ΜΥΚΟΝΙΑΤΗΣ⁴, ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ Β. ΚΟΚΚΙΝΟΣ¹

¹1ο Καρδιολογικό τμήμα, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα, Ελλάδα

²Παθολογικός Τομέας, Γενικό Νοσοκομείο Κύμης «Γ. Παπανικολάου». Ελλάδα

³1ο Θεραπευτικό τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς, Ελλάδα

⁴Τμήμα Πειραματικής Φαρμακολογίας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Αθήνα, Ελλάδα.

Λέξεις ευρετηρίου:
Σιμβαστατίνη,
Νικοτινικό οξύ,
αλκοόλ,
τριγλυκερίδια,
τρανσαμινάσες.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
26 Σεπτεμβρίου 2007
Ημερ. αποδοχής:
11 Δεκεμβρίου 2007

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Κωνσταντίνος Χ.
Μίχας

Παθολογικός Τομέας,
Γενικό Νοσοκομείο
Κύμης
«Γ. Παπανικολάου»,
Ελλάδα
Τ.Κ. 340 03
e-mail:
gas521@yahoo.co.uk

Εισαγωγή: Προηγούμενες μελέτες μας έδειξαν πως η σιμβαστατίνη (Σ) και το Νικοτινικό οξύ (ΝΟ) μείωναν την επαγόμενη από αλκοόλ αύξηση των τριγλυκεριδίων (TG). Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει ποιο από τα δύο φάρμακα ήταν περισσότερο αποτελεσματικό και ασφαλέστερο για τη μείωση της επαγόμενης από αλκοόλ υπερτριγλυκεριδαίμιας σε επίμυες Wistar.

Υλικό και μέθοδος: Αρσενικοί επίμυες Wistar τυχαιοποιήθηκαν σε 6 ομάδες στις οποίες και διατρέφονταν με: 1) Ελαιόλαδο, (Ομάδα E, n=10), 2) Ελαιόλαδο και αλκοόλ, (Ομάδα A, n=10), 3) Διάλυμα Σ σε έλαιο (65 μg/100g σωματικού βάρους), (Ομάδα Σ, n=10), 4) Διάλυμα ΝΟ σε έλαιο (8.5 mg/100g σωματικού βάρους), (Ομάδα ΝΟ, n=8), 5) Διάλυμα Σ σε έλαιο + Αλκοόλ (Ομάδα Σ+A, n=10), και 6) Διάλυμα ΝΟ σε έλαιο + Αλκοόλ (Ομάδα ΝΟ + A, n=9). Άλλοι 13 αρσενικοί επίμυες Wistar διατρέφονταν με μία τυπική διατροφή εργαστηρίου (ομάδα ελέγχου). Μετά από 8 εβδομάδες, ελήφθησαν δείγματα αίματος και αφαιρέθηκαν οι ηπατικοί ιστοί. Η Αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), η αλκαλική φωσφατάση (AP), η ολική χοληστερόλη (TC) και τα τριγλυκερίδια (TG) μετρήθηκαν. Επίσης εκτιμήθηκε και η ιστοπαθολογία του ήπατος.

Αποτελέσματα: Η ιστοπαθολογία του ήπατος ήταν όμοια σε όλες τις ομάδες και εντός φυσιολογικών ορίων. Η συγκέντρωση TG πλάσματος στην ομάδα A ήταν υψηλότερη από ότι στην ομάδα ελέγχου (p<0,001) και από κάθε άλλη ομάδα (E, p<0,001, ή Σ, p<0,001, ή ΝΟ, p=0,003). Οι ομάδες E, Σ+A, ΝΟ+A και η ομάδα ελέγχου είχαν παρόμοια επίπεδα TG, αλλά σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με την ομάδα A (p<0,001). Η συγκέντρωση AST πλάσματος ήταν υψηλότερη στην ομάδα A σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, (p<0,001), E (p<0,001), Σ (p<0,001) και ΝΟ (p<0,001), ενώ η συγκέντρωση AST στις ομάδες Σ+A και ΝΟ+A ήταν χαμηλότερη από ότι στην ομάδα A [(p=0,042) και (p<0,001), αντίστοιχα].

Συμπέρασμα: Το ΝΟ και η Σ, δύο φάρμακα διαφορετικών κατηγοριών φαίνεται πως μειώνουν στο ίδιο μέγεθος την επαγόμενη από αλκοόλ δευτερογενή υπερτριγλυκεριδαίμια. Επιπλέον, το ΝΟ δείχνει μία σημαντικότερη άμβλυνση των επαγομένων από αλκοόλ αυξήσεων επιπέδων AST σε σχέση με τη Σ, παρόλο που συνδέεται με μικρές αυξήσεις των επιπέδων AP και ALT.

Μεγάλες κλινικές δοκιμές έχουν αποδείξει πως η υπολιπιδαιμική θεραπεία είναι ικανή να μειώσει τον αριθμό θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο.^{1,2} Από την άλλη πλευ-

ρά, η ελαφρά μέχρι μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (αιθανόλη, A), έχει συσχετισθεί σε πολλές μελέτες με μειωμένο κίνδυνο αγγειακών συμβαμάτων.³⁻⁵ Το A από μόνο του μπορεί να ασκήσει αντιφλεγμονώ-

δεις ενέργειες, για παράδειγμα στα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στο πλάσμα.⁶ Παρόλα αυτά, εκτεταμένη χρήση A μπορεί να προκαλέσει υπερλιπιδαιμία,⁷ λιπώδη διήθηση του ήπατος⁸ και αλκοολική κίρρωση ήπατος, μυοκαρδιοπάθεια, υπέρταση, αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, καρδιακές αρρυθμίες ή ακόμα και αιφνίδιους θανάτους.⁹ Η χρόνια κατανάλωση A μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μειωμένο μεταβολισμό φαρμακευτικών ουσιών.¹⁰

Η σιμβαστατίνη (Σ), αναστολέας της ρεδουκτάσης του 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ-συνενζύμου A (HMG-CoA), και το Νικοτινικό Οξύ (NO) είναι καλά τεκμηριωμένοι παράγοντες στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας.¹¹⁻¹⁵ Η Σ μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης ορού αναστέλλοντας την ηπατική βιοσύνθεση χοληστερόλης και έτσι αυξάνει τους ηπατικούς υποδοχείς λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL), καταλήγοντας σε μία αυξημένη πρόσληψη της LDL χοληστερόλης από το αίμα και κατά συνέπεια μείωση των επιπέδων της κυκλοφορούσας χοληστερόλης.¹⁶ Επιπρόσθετα, οι στατίνες έχουν αντιφλεγμονώδεις και αντιαθηρογόνες δράσεις.¹² Σε κάποιες περιπτώσεις, οι στατίνες παράγουν χαρακτηριστικές αλλαγές στην ιστοπαθολογία του ήπατος, όπως περιπυλαία ηπατοκυτταρική ατυπία.¹⁷ Έχουν επίσης συσχετισθεί με ηπατοκυτταρική νέκρωση σε κονίκλους.¹⁸

Το NO, από την άλλη μεριά, χαμηλώνει τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (TG) πλάσματος, μέσω της μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (VLDL) και LDL.^{14,15} Επιπλέον, το NO αυξάνει τα επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL).^{14,15}

Η χορήγηση NO μπορεί να συνοδευτεί από ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες περιλαμβάνουν ερυθρότητα (flushing), κνησμό, ναυτία, διάρροια, μειωμένη ανοχή γλυκόζης, υπερούριχαιμία και υπερομοκυστεϊναιμία.¹⁹⁻²¹ Έχουν επίσης παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, χολόσταση και ηπατοκυτταρικές βλάβες σε χορήγηση NO.²² Η βιβλιογραφία προτείνει πως η επαγόμενη από NO τοξικότητα είναι δόσοεξαρτώμενη.²³

Σε προηγούμενες μελέτες μας,²⁴⁻²⁶ η Σ και το NO βρέθηκαν να μειώνουν την επαγόμενη από A αύξηση των επιπέδων TG. Ένα σημαντικό ερώτημα που ανακύπτει είναι για το ποιο από υπολιπιδαιμικό φάρμακο, Σ ή NO συμπεριφέρονται καλύτερα στην περίπτωση ταυτόχρονης κατανάλωσης A. Λόγω των παραπάνω, συγκρίναμε τη χορήγηση Σ με αυτή του NO σε επίμνες Wistar που λάμβαναν A.

Υλικό και Μέθοδος

Υλικό

Ζώα: Όλες οι μελέτες υλοποιήθηκαν σύμφωνα με την οδηγία για τη φροντίδα και χρήση εργαστηριακών ζώων.²⁷ Η χρήση των ζώων εξετάστηκε και έγινε αποδεκτή από την επιτροπή εξέτασης φροντίδας ζώων από το τμήμα Πειραματικής Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Η επιτροπή ηθικής του ίδιου τμήματος ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης. Εβδομήντα – τρεις αρσενικοί νορμολιπιδαιμικοί επίμνες Wistar (ηλικίας 8 εβδομάδων κατά την έναρξη του πειράματος) αγοράστηκαν από το Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ στην Αθήνα. Το πρωτόκολλο της μελέτης μας έχει ήδη περιγραφεί σε παλαιότερες μελέτες μας.²⁴⁻²⁶ Οι επίμνες κατατάσσονταν τυχαία σε έξι ομάδες των 10 και σε μία ομάδα μαρτύρων με 13. Οι επίμνες οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες διατρέφονταν με τυπική εργαστηριακή τροφή, ενώ οι υπόλοιποι έφεραν επίσης γαστρικό σωλήνα. Όλοι οι επίμνες διατρέφονταν για 2 μήνες.

Ομάδα E: Διατρέφονταν μέσω σωλήνα με 2ml παρθένου ελαιολάδου (E). Το παρθένο ελαιόλαδο επιλέχθηκε ως φορέας για τα λιπόφιλα Σ και NO.

Ομάδα A: Διατρέφονταν μέσω σωλήνα με 2ml ελαιολάδου και 2ml 25% v/v υδατικού διαλύματος καθαρού οινόπνεύματος (αιθυλικής αλκοόλης).

Ομάδα Σ: Διατρέφονταν μέσω σωλήνα με 2ml διαλύματος Σ σε ελαιόλαδο. Προηγείτο κονιοροποίηση και διάλυση σε ελαιόλαδο δισκίων σιμβαστατίνης (Zocor 10 mg) προκειμένου να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 65 μg/100g σωματικού βάρους. Τα δισκία Zocor κατασκευάζονται από την εταιρία Merck&Co., Inc., Whitehouse Station, N Jersey, U.S.A.

Ομάδα NO: Διατρέφονταν μέσω σωλήνα με 2ml διαλύματος NO σε ελαιόλαδο. Προηγείτο κονιοροποίηση και διάλυση σε ελαιόλαδο δισκίων νιασίνης (Nicolar 500mg) προκειμένου να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 8,5 mg/100g σωματικού βάρους. Τα δισκία Nicolar κατασκευάζονται από την εταιρία Aventis Pharmaceuticals Products Inc (Bridgewater NJ, USA).

Ομάδα Σ+A: Διατρέφονταν μέσω σωλήνα με 2ml διαλύματος Σ σε ελαιόλαδο και 2ml 25% v/v υδατικού διαλύματος καθαρού οινόπνεύματος (αιθυλικής αλκοόλης).

Ομάδα NO +A: Διατρέφονταν μέσω σωλήνα με 2ml διαλύματος NO σε ελαιόλαδο και 2ml 25% v/v υδατικού διαλύματος καθαρού οινόπνεύματος (αιθυλικής αλκοόλης).

Ομάδα ελέγχου: Αυτά τα ζώα διατρέφονταν μόνο με την τυπική διατροφή εργαστηρίου.

Προετοιμασία δόσης: Η παρασκευή της από στόματος δόσης Σ πραγματοποιείται σε ελαιώδες διάλυμα 2ml, το οποίο περιλάμβανε 0,13 mg Σ, προκειμένου να επιτευχθεί ένας ελάχιστος όγκος χορηγούμενου υγρού.

Η παρασκευή της από στόματος δόσης NO πραγματοποιείται σε ελαιώδες διάλυμα 2ml, το οποίο περιλάμβανε 17mg NO, προκειμένου να επιτευχθεί ένας ελάχιστος όγκος χορηγούμενου υγρού.

Δείγματα αίματος: Ο εργαστηριακός έλεγχος στο αίμα για λιπίδια και την ηπατική λειτουργία πραγματοποιείται στο τέλος της μελέτης από όλα τα ζώα. Καταγράφονται η ολική χοληστερόλη (TC), τα τριγλυκερίδια (TG), η αλκαλική φωσφατάση (AP), η αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST).²⁸

Η ιστοπαθολογία του ήπατος ελέγχθηκε ύστερα από χρήση ρυθμιστικού διαλύματος φορμαλίνης και ενσωμάτωσης σε κερι παραφίνης, χρησιμοποιώντας συμβατικές τεχνικές.²⁹⁻³⁰ Οι πιθανές μορφολογικές αλλαγές στο ήπαρ των επίμυων λόγω A, Σ και NO ελέγχθηκαν.

Όλα τα ζώα είχαν τυχαιοποιηθεί και τους είχε αποδοθεί κωδικός αριθμός. Κατά συνέπεια, ο εξεταστής δεν γνώριζε την προέλευση των ιστοτεμαχίων ή δειγμάτων αίματος.

Στατιστική ανάλυση

Η μελέτη ισχύος έδειξε πως ο αριθμός των 10 επίμυων σε κάθε υποομάδα της μελέτης ήταν επαρκής για να καταδειχθούν αμφίπλευρες διαφορές μεγαλύτερες του 15% στις εξεταζόμενες παραμέτρους, επιτυγχάνοντας στατιστική ισχύ 80% σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$. Οι τιμές των αριθμητικών χαρακτηριστικών ελέγχθηκαν για κανονικότητα χρησιμοποιώντας το κριτήριο Shapiro-Wilk. Όλες οι μεταβλητές απέκλιναν από την κανονική κατανομή. Κατά συνέπεια, μη παραμετρικές στατιστικές μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν. Το κριτήριο Mann-Whitney U χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των κατανομών των συνεχών μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων, ενώ το κριτήριο Kruskal Wallis χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των κατανομών των ίδιων μεταβλητών για περισσότερες από δύο υποομάδες. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσοι και ενδοτεταρτημοριακά εύρη (ETE, 75^ο – 25^ο εκατοστημόριο). Όλοι οι έλεγχοι ήταν αμφίπλευροι σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστι-

κό πακέτο STATA™ (Version 9,0, Stata Corporation, College Station, TX 77845, USA).

Αποτελέσματα

Δύο επίμυες της ομάδας NO και ένας από την ομάδα NO+A απεβίωσαν κατά την έναρξη του πειράματος για άγνωστους λόγους. Αυτό το γεγονός δεν μπορεί να αποδοθεί σε παρενέργειες από φάρμακα, αφού μόλις είχε ξεκινήσει η χορήγησή τους. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της νεκροψίας, δεν βρέθηκαν παθολογοανατομικά ευρήματα.

Ύστερα από 2 μήνες θεραπείας, τα επίπεδα TC δεν παρουσίασαν σημαντική μείωση στις ομάδες που έπαιρναν φάρμακο αν και η ομάδα E είχε χαμηλότερα επίπεδα TC συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου ($p=0,004$), ομάδα A ($p=0,007$) και ομάδα Σ+A ($p=0,003$) (Πίνακας 1). Η συγκέντρωση TG πλάσματος στην ομάδα A ήταν σημαντικά υψηλότερη από ότι στους επίμυες της ομάδας ελέγχου και κάθε άλλη ομάδα (Εικόνα 1).

Η σύγκριση μεταξύ ομάδων σχετικά με τη συγκέντρωση πλάσματος AST απεικονίζεται στην Εικόνα 2. Επιπλέον, η ομάδα Σ+A είχε υψηλότερα επίπεδα AST από όλες τις άλλες ομάδες, εκτός της ομάδας A [ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$), E ($p=0,002$), Σ ($p=0,021$), NO ($p=0,003$) και NO+A ($p=0,006$)]. Τα επίπεδα AP ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα NO σε σχέση με όλες τις άλλες ομάδες εκτός από την ομάδα ελέγχου [NO με E ($p=0,002$), NO με A ($p=0,005$), NO με Σ ($p=0,006$), NO με Σ+A ($p=0,005$), NO+A με E ($p=0,001$), NO+A με A ($p=0,001$), NO+A με Σ ($p=0,002$), NA+A με Σ+A ($p=0,003$)] (Πίνακας 1).

Επιπρόσθετα, οι ομάδες E, Σ και Σ+A είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ALT συγκρινόμενες με την ομάδα ελέγχου ($p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,005$, αντίστοιχα) και με την ομάδα NO+A ($p=0,001$, $p=0,002$, $p=0,007$), ενώ η ομάδα NO είχε υψηλότερη τιμή συγκέντρωσης ALT σε σχέση με τις ομάδες E ($p=0,002$), A ($p=0,005$), Σ ($p=0,004$) και Σ+A ($p=0,005$) (Πίνακας 1). Μία σημαντική διαφορά στο διάμεσο βάρος μεταξύ των επίμυων στους οποίους χορηγήθηκε A+E και της ομάδας ελέγχου επίσης παρατηρήθηκε (298^g με 313^g σε g, $p < 0,001$).

Η ιστοπαθολογία του ήπατος ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες και εντός φυσιολογικών ορίων. Η εξέταση δειγμάτων από το ήπαρ αποκάλυψε φυσιολογική ηπατική δομή και κυτταρολογία. Αξίζει να σημειωθεί, πάντως, πως προέκυψαν μέτριες διακυμάνσεις εντός των ορίων της φυσιολογικής ιστολογικής εικόνας.

Γ. Κολοβού και συν.

Πίνακας 1. Ολική χοληστερόλη (TC), Αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και αλκαλική φωσφατάση (AP) σε όλες τις ομάδες.

Ομάδες	Παράμετροι		
	TC (mg/dl)	AP (mIU/ml)	ALT (mIU/ml)
Ελέγχου (n=13)	60 (19,5)	60 (21)	60 (13)
E* (n=10)	54 (6)	49,5 (16,5)	49 (9)
A † (n=10)	57,5 (5,25)	53 (15)	53 (4,5)
Σ ‡(n=10)	57,5 (22,25)	55 (11)	49,5 (17)
NO § (n=8)	54 (14)	82 (13)	64 (10)
Σ + A (n=10)	62 (18,5)	51 (18)	52,5 (18,75)
NO + A (n=9)	53 (24,5)	77 (27)	59 (14)
Overall p-value	0,218	0,010	0,001

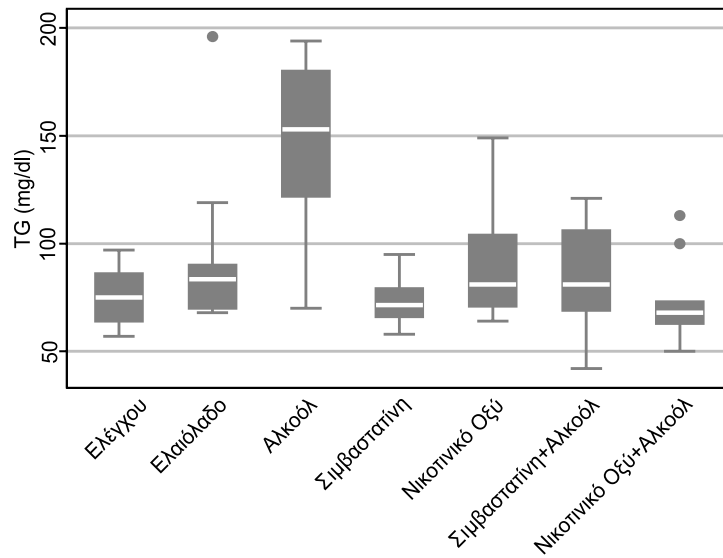
Οι παράμετροι παρουσιάζονται ως Διάμεσοι (Ενδοτεταρτημοριακά εύρη)

*E για Ελαιόλαδο

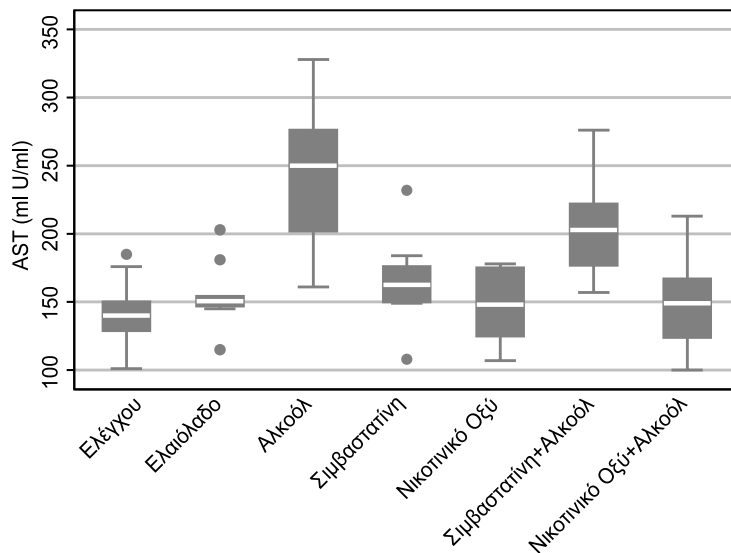
†A για Αλκοόλ (αιθυλική αλκοόλη)

‡Σ για Σιμβαστατίνη

§ NO για Νικοτινικό Οξύ



Εικόνα 1. Συγκέντρωση τριγλυκεριδίων (TG) σε όλες τις ομάδες.



Εικόνα 2. Συγκέντρωση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) σε όλες τις ομάδες.

Συζήτηση

Η μελέτη αυτή έδειξε πως το NO και η Σ περιορίζουν την επαγόμενη από Α αύξηση των TG στον ίδιο βαθμό. Επίσης καταπολέμησαν την αύξηση των επιπέδων AST που προκαλούνται από το Α, παρόλο που το NO παρουσίασε μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Από την άλλη πλευρά, το NO προκάλεσε μικρή αύξηση των επιπέδων ALT και AP, σε αντίθεση με τη Σ.

Το Α είναι ένας από τους παράγοντες που σχετίζονται πιο συχνά με αυξημένες συγκεντρώσεις ηπατικών ενζύμων.^{24-26,31,32} Επιπλέον, η συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης Α και προκαλούμενης από Α ηπατικής νόσου είναι ευρέως γνωστή και είχε εκτενώς συζητηθεί στο άρθρο ανασκόπησης με τίτλο: Alcohol use, vascular disease, and lipid-lowering drugs.³³ Στη μελέτη μας, η χορήγηση Α προκάλεσε αύξηση των επιπέδων AST, παρόμοια με αυτή που ανέφεραν οι Kamimura και συν.,³⁴ οι οποίοι παρατήρησαν διπλάσιες και τριπλάσιες αυξήσεις των επιπέδων ALT και AST πλάσματος σε επίμυες Wistar οι οποίοι διατρέφονταν με Α. Άλλοι ερευνητές εμφάνισαν επίσης αύξηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών σε ανθρώπους, σημαντική ακόμα και σε αλκοολική νόσο του ήπατος.^{31,32} Αντίθετα με τα δικά μας ευρήματα είναι αυτά των Duk-Hee Lee και συν, οι οποίοι ανέφεραν πως τα επίπεδα ορού των ηπατικών ενζύμων επηρεάζονται από αλλαγές στο δείκτη μάζας σώματος, παρά από την κατανάλωση αλκοόλ.³⁵ Σύμφωνα με τους ερευνητές αυτούς, είναι η αύξηση βάρους αυτή η οποία κατά κύριο λόγο προκαλεί την αύξηση στα επίπεδα AST. Αντιθέτως, στη μελέτη μας, οι επίμυες οι οποίοι διατρέφονταν με Α πήραν λιγότερο βάρος από την ομάδα ελέγχου, ενώ τα επίπεδα AST ήταν αυξημένα. Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αιθανόλης και ηπατικής λειτουργίας οφείλεται στο γεγονός πως πάνω από το 80% του προσληφθέντος μέσω της τροφής Α μεταβολίζεται στο ήπαρ χωρίς κάποιο μηχανισμό ανάδρασης.³⁶ Σε αρχική φάση, οξυγόνο και ρίζες NO προκύπτουν από την πλήρη οξειδωση της αιθανόλης, ενώ η ακεταλδεϋδη σε περίσσεια αλλάζει σημαντικά την οξειδοαναγωγική κατάσταση, επιφέρει εναπόθεση του λίπους και πυροδοτεί τη φλεγμονώδη και ανοσολογική αντίδραση.³⁷ Η εξέλιξη της ηπατικής βλάβης επηρεάζεται επίσης από τη δημιουργία επιπρόσθετων προϊόντων μεταξύ ακεταλδεϋδης και οξειδάσης του κυτοχρώματος – c και/ή του P450 2E1.^{38, 39}

Οι αμινοτρανσφεράσες καταλύουν τη μεταφορά της α-άμινο ομάδας από ένα α-άμινο οξύ σε ένα α-

κέτο οξύ. Η συγκέντρωση της AST ορού συσχετίζεται με θνησιμότητα από ηπατική νόσο, ακόμα και εντός του τρέχοντος φυσιολογικού εύρους.⁴⁰ Εφόσον η κατανάλωση Α είναι μία συνήθης αιτία αύξησης τρανσαμινασών, η επωφελής δράση της στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων μπορεί να ελαχιστοποιηθεί.^{31,32,34} Η δόση του Α στη μελέτη μας ήταν μέτρια και η αύξηση της AST η οποία προκλήθηκε, τελικά μειώθηκε από τη Σ, αλλά ιδιαίτερα από τη δράση του NO.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, βρέθηκε πως το NO μείωνε τις αυξήσεις στις τιμές AST που προκλήθηκαν από το Α πιο αποτελεσματικά από ότι η Σ. Από την άλλη πλευρά, το NO προκαλούσε μικρή αύξηση στις τιμές των ALT και AP. Θα πρέπει να σημειωθεί πάντως πως η αύξηση των επιπέδων ALT από το NO σε σχήμα παρατεταμένης αποδέσμευσης, έχει ήδη περιγραφεί και από άλλους ερευνητές. Επιπλέον, οι χάρη στο Α αυξήσεις τιμών της AP έχουν βρεθεί επίσης σε μελέτες με ανθρώπους, όπου και δεν βρέθηκε να έχουν βιολογική σημασία.⁴¹

Πέρα από την αύξηση των ηπατικών ενζύμων, το Α επάγει επίσης τη δευτερογενή υπερτριγλυκεριδαμία. Οι πιθανοί μηχανισμοί της αύξησης των επιπέδων TG λόγω του Α έχουν συζητηθεί παλαιότερα.^{24-26,39} Τέτοιου είδους δευτερογενής υπερτριγλυκεριδαμία λόγω Α βρέθηκε να περιορίζεται στην ίδια έκταση μετά τη χορήγηση τόσο Σ όσο και NO.⁴²

Είναι γνωστό πως το NO εμποδίζει τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό όπως επίσης και τη σύνθεση ηπατικών TG, χοληστερόλης και απολιποπρωτεΐνης Β.⁴³ Η Σ είναι μία στατίνη η οποία επιπρόσθετα του ρόλου της στη μείωση της χοληστερόλης πλάσματος, έχει και υποτριγλυκεριδαμική δράση.⁴⁴ Στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων TG ορού όταν χορηγήθηκαν μόνα τους τόσο το NO όσο και η Σ, και αυτό μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στα πολύ χαμηλά επίπεδα TG κατά την έναρξη του πειράματος. Όμως, εμφανίστηκε μία σημαντική μείωση στα επίπεδα TG τα οποία είχαν προφανώς αυξηθεί λόγω Α στην περίπτωση της συγχορήγησης NO ή Σ ταυτόχρονα με Α. Φαίνεται πως τα ζώα τα οποία λάμβαναν Α, ανέπτυξαν δευτερογενή δυσλιπιδαιμία η οποία ανταποκρίθηκε στην υπολιπιδαιμική θεραπεία με NO ή Σ, αφού και τα δύο φάρμακα επηρεάζουν τη συγκέντρωση TG πλάσματος. Παρά την αυστηρή ισοθερμική διατροφή σε ζεύγη, τα ζώα που λάμβαναν Α δεν αύξησαν τόσο πολύ βάρος όσο τα αντίστοιχα με την ίδια διατροφή της ομάδας ελέγχου, αν και λάμβαναν διαιτολόγιο με το ίδιο ενεργειακό περιεχόμενο.⁴⁵ Αυτό μπορεί να οφείλε-

ται στην οξειδωση του Α χωρίς φωσφορυλίωση από το Μικροσωματικό Σύστημα Οξειδωσης της Αιθανόλης (Microsomal Ethanol-Oxidizing System (MEOS)). Όταν το Α οξειδώνεται προς ακεταλδεΐδη μέσω της οδού της αλκοολικής δεϋδρογενάσης (alcohol dehydrogenase (ADH)), δημιουργείται NADH. Εντούτοις, η οξειδωση του Α μέσω του MEOS χρησιμοποιεί NADPH, καταλήγοντας σε δαπάνη ενέργειας με τη μορφή θερμότητας, το οποίο μπορεί να εξηγήσει την βραδύτερη αύξηση βάρους στους επίμυες που λάμβαναν υγρές δίαιτες που περιείχαν Α. Η καθυστέρηση αυτή στην πρόσληψη βάρους συνέβη παρά την όμοια πρόσληψη θερμίδων από όλους τους επίμυες (ασχέτως διατροφής ή όχι με Α) και παρά την αύξηση βάρους η οποία αναμενόταν να ακολουθήσει την απόσυρση από το Α.⁴⁶ Η βραδύτερη πρόσληψη βάρους η οποία περιγράφεται σε αυτή τη μελέτη, συγκρινόμενη με αυτή που περιγράφεται από άλλους συγγραφείς,⁴⁷ θα μπορούσε να αποδοθεί σε κόπωση και/ή σε διαφορές λόγω φύλου των χρησιμοποιούμενων επίμων, ή στις συνθήκες διαβίωσης όπως η θερμοκρασία δωματίου.

Η χρόνια υπερβολική κατανάλωση αιθανόλης μπορεί να προκαλέσει στεατοηπατίτιδα, ηπατική ίνωση και κίρρωση.¹⁷ Επίσης, οι χρησιμοποιούμενες στατίνες μπορεί να προκαλέσουν βλάβη των ηπατικών κυττάρων, κυρίως από περιπυλαία ηπατοκυτταρική ατυπία (τα περιπυλαία ηπατοκύτταρα υπερτρέφονται και παρουσιάζονται ηωσινόφιλα) και ηπατοκυτταρική νέκρωση (με τις μεγαλύτερες δόσεις του φαρμάκου). Κατ' αυτόν τον τρόπο, η ηπατοτοξικότητα με τη συγχορήγηση και των δύο μπορεί να είναι πιο έντονη.¹⁸ Παρόλα αυτά, στη μελέτη μας δεν βρέθηκαν σημαντικές ιστοπαθολογικές αλλαγές στο ήπαρ. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός πως αρχικά η δόση Σ ήταν μικρότερη από ότι σε άλλες μελέτες, καθώς επίσης και η ποσότητα της πρόσληψης Α από τα ζώα ήταν μέτρια. Το ΝΟ μπορεί επίσης να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα που συνδέεται με αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων, χολόσταση και ηπατοκυτταρική βλάβη.¹⁹⁻²³ Η βιβλιογραφία προτείνει πως και η τοξικότητα λόγω ΝΟ είναι επίσης δοσοεξαρτώμενη. Ο μηχανισμός με τον οποίο το ΝΟ προκαλεί ηπατική βλάβη παραμένει ασαφής. Τα ηπατοτοξικά αποτελέσματα από την παρατεταμένη αποδέσμευση του ΝΟ χαρακτηρίζονται από ενδοηπατική χολόσταση και παρεγχυματική νέκρωση.^{22,23} Οι μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης ΝΟ σχετίζονται περισσότερο με ηπατοτοξικότητα παρά οι κρυσταλλικές μορφές, όπως χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη.^{21,22} Παρόλο που η κατανάλωση Α

όπως επίσης και η χορήγηση Σ και ΝΟ έχουν εμπλακεί με ηπατοτοξικότητα, οι επίμυες σε όλες τις ομάδες της μελέτης μας παρουσίασαν φυσιολογική ιστολογική εικόνα στο ήπαρ τους. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει την ασφάλεια του συνδυασμού υπολιπιδαιμικής θεραπείας και κατανάλωσης Α σε επίμυες.

Συμπεράσματα

Τόσο η Σ όσο και το ΝΟ φαίνονται να είναι δραστικά ως προς τον περιορισμό της δευτερογενούς υπερχοληστερολαιμίας και πιθανώς των επιπλοκών της,⁴⁸ παρά το διαφορετικό μηχανισμό δράσης, ο οποίος δεν μπορεί να είναι τυχαίος. Εντούτοις, το ΝΟ παρουσιάζει ένα πιο δραστικό αποτέλεσμα όσον αφορά στη μείωση της επαγόμενης από το Α αύξησης της τιμής της AST, παρόλο που η χορήγηση του προκαλεί μικρές αυξήσεις των τιμών ALT και AP σε αντίθεση με τη Σ. Δεδομένης της αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ TG και HDL-C σε ανθρώπους, προτείνεται περισσότερη έρευνα στο πεδίο αυτό, περιλαμβάνοντας μελέτες σε ανθρώπους, προκειμένου να καθοριστεί κατά πόσο η κατανάλωση Α σε συνδυασμό με φάρμακα με υποτριγλυκεριδαιμικές ιδιότητες μπορεί να αποτελέσει σύσταση.⁴⁹

Βιβλιογραφία

- Collins R, Armitage J, Parish S, et al: Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016.
- Kalantzi KI, Milionis HJ, Goudevenos IA: Management of the elderly patient with hyperlipidaemia: recent concerns. *Hellenic J Cardiol* 2006 Mar-Apr; 47: 93-99.
- Ruitenbergh A, van Swieten JC, Witteman JC, et al: Alcohol consumption and risk of dementia: The Rotterdam Study. *Lancet* 2002, 359: 281-286.
- Papadakis JA, Ganotakis ES, Mikhailidis DP: Beneficial effect of moderate alcohol consumption on vascular disease: myth or reality? *J R Soc Health* 2000, 120: 11-15.
- Mikhailidis DP, Jeremy JY, Barradas MA, Green N, Dandona P: The effect of ethanol on vascular prostacyclin synthesis, platelet aggregation and platelet thromboxane release. *Br Med J* 1983, 287: 1495-1498.
- Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM: Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003; 107: 443-447.
- Brodie BB, Butler WM, Horning MC, Maickel RP, Maling HM: Alcohol induced triglyceride deposition in liver through derangement of fat transport. *Am J Clin Nutr* 1961, 9: 432.
- Reboucas G, Isselbacher KJ: Studies on the pathogenesis of the ethanol-induced fatty liver. 1. Synthesis and oxidation of fatty acids by the liver. *J Clin Invest* 1961, 40: 1355.
- Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA: Nutrition

- Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. AHA Science Advisory: Wine and your heart: a science advisory for healthcare professionals from the Nutrition Committee, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular Nursing of the American Heart Association. *Circulation* 2001, 103: 472-475.
10. Conney AH: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. *Pharmacol Rev* 1967, 19: 317-366.
 11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
 12. Kolovou G: The treatment of coronary heart disease. Statins beyond cholesterol lowering. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 34-37.
 13. Kolovou G, Fostinis J, Bilianou H, Cokkinos DV: Response of high-density lipoproteins to hypolipidaemic drugs according to their initial level. *Am J Cardiol* 1995; 75: 293-295.
 14. Walldius G, Wahlberg G: Effects of nicotinic acid and its derivatives on lipid metabolism and other metabolic factors related to atherosclerosis. In: *Affecting Lipid Metabolism VIII*. Kritchevsky D, Holmes WL, Paoletti R (Eds). Drugs New York: Plenum Publishing Corporation, 1985, 281-293.
 15. Carlson LA: Effects of nicotinic acid on serum lipids and lipoproteins. In: *Treatment of Hyperlipoproteinemia*. Carlson LA, Osslon AG (Eds). Raven Press, 1984, 115.
 16. Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. *Clin Pharmacokinet* 1997 May; 32: 403-425.
 17. Enomoto N, Yamashina S, Kono H, et al: Development of a new, simple rat model of early alcohol-induced liver injury based on sensitization of Kupffer cells. *Hepatology* 1999; 29: 1680-1689.
 18. Kornbrust DJ, MacDonald JS, Peter CP, et al: Toxicity of the HMG-coenzyme A reductase inhibitor, lovastatin, to rabbits. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 498-505.
 19. Meyler L: Nicotinic acid and its derivatives. In: *Meyler's side effects of drugs*. (Dukes MNG Eds). Amsterdam: Elsevier, 1998, pp 923.
 20. Miettinen TA, Taskinen M-R, Pelkonen R, Nikkilä EA: Glucose tolerance and plasma insulin in man during acute and chronic administration of nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1969, 186: 247-253.
 21. Basu TK, Makhani N, Sedgwick G: Niacin (nicotinic acid) in non-physiological doses causes hyperhomocysteinaemia in Sprague-Dawley rats. *Br J Nutr* 2002, 87: 115-119.
 22. Patterson DJ, Dew EW, Gyorkey F, Graham DY: Niacin hepatitis. *South Med J* 1983, 76: 239-241.
 23. Clementz GL, Holmes AW: Nicotinic acid-induced fulminant hepatic failure. *J Clin Gastroenterol* 1987, 9: 582-584.
 24. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Daskalova DC, et al: The effect of co-administration of simvastatin and alcohol in rats. *IN VIVO* 2003, 17: 523-528.
 25. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kafaltis N, et al: The Effect of Alcohol and Gemfibrozil Co-Administration in Wistar Rats. *IN VIVO* 2004, 18: 49-54.
 26. Kolovou GD, Mikhailidis DP, Adamopoulou EN, et al: The Effect of Nicotinic Acid and Alcohol Co-Administration in Wistar Rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005; 27: 1-7.
 27. Anonymous: Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. (1996, published by National Academy Press, 2101 Constitution Ave. NW, Washington, DC 20055, U.S.A.)
 28. Margeli A, Theocharis S, Skaltsas S, et al: Effect of cadmium pre-treatment on liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Arch Toxicol* 1994, 68: 85-90.
 29. Margeli AP, Skaltsas SD, Spiliopoulou CA, Mykoniatis MG, Theocharis SE: Hepatic stimulator substance activity in the liver of thioacetamide-intoxicated rats. *Liver* 1999, 19: 519-525.
 30. Theocharis SE, Margeli AP, Agapitos EV, Mykoniatis MG, Kittas CN, Davaris PS: Effect of hepatic stimulator substance administration on tissue regeneration due to thioacetamide-induced liver injury in rats. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33: 656-663.
 31. Kraemer KL, Mayo-Smith MF, Calkins DR. Independent clinical correlates of severe alcohol withdrawal. *Subst Abuse* 2003, 24: 197-209.
 32. Nishimura M, Hasumura Y, Takeuchi J: Effect of an intravenous infusion of ethanol on serum enzymes and lipids in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1980, 78: 691-695.
 33. Kolovou GD, Salpea KD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP: Alcohol use, vascular disease, and lipid-lowering drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2006, 318: 1-7.
 34. Kamimura S, Gaal K, Britton RS, Bacon BR, Triadafilopoulos G, Tsukamoto H: Increased 4-hydroxynonenal levels in experimental alcoholic liver disease: association of lipid peroxidation with liver fibrogenesis. *Hepatology* 1992; 16: 448-453.
 35. Duk-Hee Lee, Myung-Hwa Ha and David C Christiani: Body weight, alcohol consumption and liver enzyme activity – a 4-year follow-up study. *International Journal of Epidemiology* 2001; 30: 766-770.
 36. Hafize Uzun, Gonul Simsek, Seval Aydin, et al: Potential effects of L-NAME on alcohol-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 600-604.
 37. Zima T, Fialova L, Mestek O, et al: Oxidative stress, metabolism of ethanol and alcohol-related diseases. *J Biomed Sci* 2001; 8: 59-70.
 38. Chen J, Robinson NC, Schenker S, Frosto TA, Handerten GI: Formation of 4-hydroxy nonenal adducts with cytochrome c oxidase in rats following short-term ethanol intake. *Hepatology* 1999; 29: 1792-1798.
 39. Dupont I, Bodenez P, Berthou F, Simon B, Bardou LG, Lucas D: Cytochrome P-450 2E1 activity and oxidative stress in alcoholic patients. *Alcohol Alcohol* 2000; 35: 98-103.
 40. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh IL: Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38050.593634.63 (published 17 March 2004).
 41. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, et al: Efficacy and safety of an extended-release niacin (niaspan): A long term study. *Am J Cardiol* 1998, 82: 74U-81U.
 42. Kerai MD, Waterfield CJ, Kenyon SH, Asker DS, Timbrell JA. Taurine: protective properties against ethanol-induced hepatic steatosis and lipid peroxidation during chronic ethanol consumption in rats. *Amino Acids* 1998; 15: 53-76. (delete?)
 43. DiPalma JR, Thayer WS: Use of niacin as a drug. *Annu Rev Nutr* 1991, 11: 169-187.
 44. Stein EA, Lane M, Lanskarzewski P: Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 66B-69B.

45. Lieber CS, DeCarli LM: Liquid diet technique of ethanol administration: 1989 update. *Alcohol* 1989; 24: 197-211.
46. Mita D. J. Kerai, Catherine J. Waterfield, Susan H. Kenyon, Daniel S. Asker and John A. Timbrell: Reversal of ethanol-induced hepatic steatosis and lipid peroxidation by taurine: a study in rats. *Alcohol and Alcoholism* 1999; 34, pp. 529-541.
47. Lindros, K. O. and Järveläinen, H. A. (1998) A new oral low-carbohydrate alcohol liquid diet producing liver lesions: a preliminary account. *Alcohol and Alcoholism* 33, 347-353.
48. Baou K, Vlachopoulos C, Manesis E, Archimandritis A, Stefanadis C. Non-alcoholic fatty liver and cardiovascular disease: an emerging relationship. *Hellenic J Cardiol* 2007 Jan-Feb; 48: 37-41.
49. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Salpea KD, et al: Influence of triglycerides on other plasma lipids in middle-aged men intended for hypolipidaemic treatment. *Hellenic J Cardiol*. 2006 Mar-Apr; 47: 78-83.