

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΡΕΜΠΟΔΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΤΩΝ LDL: ΜΙΑ ΣΥΝΤΟΜΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Ιωάννης Α. Δελημάρης
(MSc, Dr.Med. Sc., Μεταδιδακτορικός Επιστήμονας)

Μονάδα Βιολογίας, Παιδαγωγικό Τμήμα Προσχολικής Εκπαίδευσης
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βόλος, e-mail : dr.i.delimaris@gmail.com

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αντιοξειδωτικά της διατροφής θεωρείται ότι διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο για τη διατήρηση της εύρυθμης λειτουργίας του ανθρώπινου οργανισμού, ενώ τα τελευταία χρόνια διερευνάται εντατικά η αποτελεσματικότητα της διαιτητικής χορήγησης αντιοξειδωτικών μορίων που εμπεριέχονται στα σωματίδια των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) ως παρεμποδιστικοί παράγοντες έναντι της οξείδωσης των LDL. Ωστόσο, παρά τα θετικά αποτελέσματα μελετών που αναφέρονται σε κυτταροκαλλιέργειες και σε πειραματόζωα, η ευεργετική επίδραση στον άνθρωπο δεν έχει τη θεωρητικά αναμενόμενη βαρύτητα, αφού οι κλινικές τυχαίοποιημένες μελέτες παρουσιάζουν μια λιγότερο ενθαρρυντική εικόνα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διαλεύκανση του ρόλου των αντιοξειδωτικών της διατροφής στην αναστολή της οξείδωσης των LDL, με έμφαση στα αντιοξειδωτικά που φυσιολογικά εντοπίζονται εντός των LDL σωματιδίων.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Διατροφή, αντιοξειδωτικά, λιπιδική υπεροξείδωση

Εισαγωγή

Τα ολικά λιπίδια του ορού ανήκουν σε τέσσερις κατηγορίες: ελεύθερα λιπαρά οξέα, τριγλυκερίδια (ή ουδέτερα λίπη), χοληστερόλη και φωσφολιπίδια. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα του ορού κυκλοφορούν στο αίμα δεσμευμένα με την αλβουμίνη, ενώ τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη και τα φωσφολιπίδια διακινούνται με τη μορφή των λιποπρωτεϊνών, δηλαδή συμπλεγμάτων τα οποία, εκτός από λιπίδια, περιέχουν και πρωτεΐνες (απολιποπρωτεΐνες, ένζυμα κτλ). Οι λιποπρωτεΐνες διαχωρίζονται με ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης στις εξής ζώνες: α-λιποπρωτεΐνες ή λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoproteins, HDL), β- λιποπρωτεΐνες ή λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoproteins, LDL), «αργό» κλάσμα προ-β-λιποπρωτεϊνών ή λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας (Intermediate Density Lipoproteins, IDL), προ-β- λιποπρωτεΐνες ή λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (Very Low Density Lipoproteins, VLDL) και χυλομικρά. Οι LDL είναι ο σημαντικότερος εξωκυττάριος φορέας για τη μεταφορά των λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών μορίων, τα οποία εντοπίζονται μέσα στο ίδιο το λιποπρωτεϊνικό σωματίδιο (ουμπικινόλη, α-τοκοφερόλη, β-καροτένιο) και τις προστατεύουν από την οξείδωση (Esterbauer H *et.al.*, 1993). Ωστόσο, υπό συνθήκες οξειδωτικού stress, τα ενδογενή αντιοξειδωτικά μόρια εντός των σωματιδίων LDL καταναλώνονται, ενώ τα λιπαρά οξέα των LDL υφίστανται υπεροξείδωση. Ειδικότερα, θεωρείται ότι λαμβάνει χώρα μια αλυσιδωτή αντίδραση οξειδωτικής αποικοδόμησης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που εντοπίζονται στις LDL, με αποτέλεσμα να παράγονται

υδρουπεροξειδία λιπιδίων, τα οποία αποτελούν δυνητικώς τοξικούς μεταβολίτες για το κύτταρο, ενώ με τη σειρά τους προκαλούν χημική τροποποίηση στις πρωτεΐνες των LDL σωματιδίων (Delimaris I *et.al.*, 2007, Iakovidis I *et.al.*, 2011). Καθώς η οξείδωση λαμβάνει χώρα, η α-τοκοφερόλη είναι το πρώτο και το β-καροτένιο είναι το τελευταίο από τα ενδογενή αντιοξειδωτικά στο σωματίδιο LDL που καταναλώνεται (Esterbauer H *et.al.*, 1993). Οι οξειδωμένες LDL (oxLDL) θεωρείται ότι δεν παράγονται στο πλάσμα, εξαιτίας της παρουσίας των φυσικών υδρόφιλων αντιοξειδωτικών που διακινούνται στην κυκλοφορία του αίματος, αλλά εξωαγγειακά στο αρτηριακό τοίχωμα. (Delimaris I *et.al.*, 2008).

Επίσης, τα σωματίδια LDL υποβάλλονται και σε διάφορες άλλες τροποποιήσεις, όπως η πρωτεόλυση, η λιπόλυση, και η συνάθροιση (Hurt-Camejo E *et.al.*, 2001). Οι τροποποιημένες LDL στη συνέχεια ενεργοποιούν περαιτέρω τα ενδοθηλιακά κύτταρα και αυξάνουν την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, η οποία οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο τοπικής φλεγμονής και συσσώρευσης LDL (Pentikäinen MO *et.al.*, 2002). Οι σημαντικά τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες παραλαμβάνονται από τα μακροφάγα κύτταρα μέσω των «υποδοχέων-εκκαθαριστών», οι οποίοι δεν υποεκφράζονται από την ενδοκυτταρική συσσώρευση της χοληστερόλης, όπως ο υποδοχέας των LDL. Η υπερβολική πρόσληψη LDL από τα μακροφάγα οδηγεί στο σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων, δηλαδή μακροφάγων που έχουν συσσωρευμένα λιπίδια στο εσωτερικό τους (Mahmoudi MJ *et.al.*, 2011). Η προοδευτική είσοδος, η συνάθροιση και η σύντηξη των LDL μαζί με την απόπτωση των αφρωδών κυττάρων οδηγούν στο σχηματισμό του αθηρώματος, μιας εξωκυτταρικής μάζας λιπιδίων. Οι κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες που εκκρίνονται από τα λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα, και τα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλούν τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων στο επηρεασθέν αρτηριακό τοίχωμα (Libby P, 2001). Παράλληλα, η παρατεταμένη έκθεση σε αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων oxLDL θα μπορούσε να αποδυναμώσει τους μηχανισμούς άμυνας των ενδοθηλιακών κυττάρων από την προοδευτική μείωση της συγκέντρωσης αντιαποπρωτικών πρωτεϊνών, καθιστώντας τα κύτταρα πιο εύαλωτα στον κυτταρικό θάνατο που επάγεται από τις oxLDL (Mahmoudi MJ *et.al.*, 2011).

Αφού τα ενδογενή αντιοξειδωτικά μπορεί να αποβούν ανεπαρκή στο να αποτρέψουν την οξείδωση των LDL, τα εξωγενή αντιοξειδωτικά λαμβανόμενα από τη διατροφή θα μπορούσαν, πιθανότατα, να διατηρήσουν μια τέτοια επίδραση *in vivo*. Η άμεση παροχή λιπόφιλων αντιοξειδωτικών στο μόριο των LDL διαφαίνεται να είναι η αποτελεσματικότερη στρατηγική και κατ'επέκταση η αυξημένη διατροφική πρόσληψη αντιοξειδωτικών θα μπορούσε να αυξήσει την περιεκτικότητά τους εντός των σωματιδίων LDL και να ενισχύσει την αντίσταση των λιποπρωτεϊνών ενάντια στην οξείδωση (Nyyssönen K *et.al.*, 1994, Jialal I *et.al.*, 1996). Στην ιατρική έρευνα, ωστόσο, υπήρχαν πάντα καλές ιδέες που ενίοτε βασίζονταν σε εύλογους παθοβιοχημικούς μηχανισμούς, οι οποίες, όμως, δεν συνοδεύονταν από αντίστοιχα καλά αποτελέσματα στο στίβο των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Ειδικότερα, αλληλοαναιρούμενα αποτελέσματα έχουν προκύψει από πληθυσμιακές μελέτες αναφορικά με τη χρησιμότητα της πρόσληψης αντιοξειδωτικών για την αναστολή της οξείδωσης των LDL και την επιβράδυνση της αθηρογενετικής διαδικασίας (Hollman PC *et.al.*, 2011). Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στην παρεμπόδιση της οξείδωσης των LDL σωματιδίων, μέσω της ανασκόπησης της

διεθνούς βιβλιογραφίας- τόσο σε επίπεδο βιοχημικών όσο και σε επίπεδο πληθυσμιακών ερευνών-από τις βάσεις δεδομένων MEDLINE και Google Scholar.

Διατροφική πρόσληψη λιπόφιλων αντιοξειδωτικών που εμπεριέχονται στις LDL

Το αθρονότερο φυσικό αντιοξειδωτικό που εμπεριέχεται στις LDL είναι η α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E) (Alyssa H *et.al.*, 2007). Θεωρείται ότι η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης E μπορεί να αυξήσει το περιεχόμενο των LDL σε βιταμίνη E και να οδηγήσει σε ενισχυμένη προστασία των LDL έναντι της *in vitro* οξείδωσης (Esterbauer H *et.al.*, 1993). Το περιεχόμενο των LDL σε βιταμίνη E συσχετίζεται θετικά με την αντίσταση στην οξείδωση (Tesoriere L *et.al.*, 1996). καθώς α-τοκοφερόλη μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της ταχύτητας της *in vitro* οξείδωσης της LDL (Ghaffari MA *et.al.*, 2010). Ωστόσο, στον άνθρωπο, συμπληρωματική χορήγηση περίπου 1.2 g βιταμίνης E ανά ημέρα κορεννύει τις LDL και σε αυτό το ρυθμό χορήγησης (περίπου 2.5 φορές αύξηση της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης) ο λανθάνων χρόνος σχηματισμού των συζυγών διενίων, που αποτελεί ευαίσθητο δείκτη της λιπιδικής υπεροξείδωσης, αυξάνεται μόλις κατά 50% (Reaven PD *et.al.*, 1996). Η παρατήρηση αυτή θα μπορούσε να θεωρήσει κανείς ότι δίνει απάντηση στο ερώτημα γιατί η βιταμίνη E ενώ εμποδίζει αποτελεσματικά την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας *in vitro*, δεν έχει ωστόσο αποδώσει θετικά αποτελέσματα στις κλινικές δοκιμές χορήγησης της σε ανθρώπους (Niki E., 2011).

Το β-καροτένιο είναι το επόμενο, μετά την βιταμίνη E, πιο κοινό αντιοξειδωτικό στις LDL και θεωρητικά παρέχει ενισχυμένη αντιοξειδωτική προστασία (Heinecke JW *et.al.*, 1998). Ωστόσο, τα στοιχεία από τις διεξαχθείσες πειραματικές μελέτες δεν έχουν υποστηρίξει αυτή την επίδραση ακόμα και όταν η περιεκτικότητα σε β-καροτένιο αυξήθηκε περισσότερο από 20 φορές από τη μέση ημερήσια διαιτητική πρόσληψη (Heinecke JW *et.al.*, 1998). Μια μείωση της προ-οξειδωτικής δραστηριότητας μπορεί, εναλλακτικά, να επιτευχθεί με την ενίσχυση του αντιοξειδωτικού περιεχομένου όχι μόνο των σωματίδιων LDL, αλλά και των κυττάρων, με τον εμπλουτισμό τους με βιταμίνη E ή β-καροτένιο. Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη αναπτύχθηκαν στην ίδια κυτταροκαλλιέργεια ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα (σε αντιστοιχία με το *in vivo* πρότυπο εξέλιξης της αθηροσκλήρυνσης) που μπορούν να τροποποιήσουν οξειδωτικώς την LDL. Εμπλουτισμός αυτής της καλλιέργειας με βιταμίνη E ή β-καροτένιο, μειώνει τη δυνατότητα των κυττάρων να τροποποιήσουν LDL (Navab *et.al.*, M, 1991).

Διατροφική πρόσληψη λιπαρών οξέων που εμπεριέχονται στις LDL

Στο σωματίδιο των LDL, το λινολεϊκό οξύ αντιπροσωπεύει ποσοτικά το σημαντικότερο πολυακόρεστο λιπαρό οξύ (PUFA), το οποίο αποτελεί υπόστρωμα υπεροξείδωση (Esterbauer H *et.al.*, 1993). Επομένως, το περιεχόμενο των σωματιδίων LDL σε για πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να επηρεάζει τον προσδιορισμό της αντίστασης στην οξείδωση όπως αυτή εκτιμάται μέσω του σχηματισμού των συζυγών διενίων ή την παραγωγή των προϊόντων που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS) (Delimaris I *et.al.*, 2008). Έχει αναφερθεί ότι τα σωματίδια των LDL με αυξημένη περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα οξειδώνονται ευκολότερα συγκριτικά με τα σωματίδια των LDL που έχουν αυξημένη περιεκτικότητα σε

κορεσμένα ή μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (Reaven P *et.al.*, 1993). Επιπρόσθετα, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στις LDL συσχετίζονται με αυξημένη ευαισθησία των LDL στην οξειδωση (Frei B, *et.al.*, 1993). Μια άλλη στρατηγική για να προστατευθεί η LDL από την οξειδωση είναι να μειωθεί το περιεχόμενο των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων της (PUFA) μέσω της διαιτητικής πρόσληψης ελαϊκού οξέος (Reaven P *et.al.*, 1993). Μελέτες έχουν καταδείξει ότι τα σωματίδια LDL που είναι πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το ελαϊκό οξύ, παρουσίαζαν σημαντική αντίσταση στην οξειδωτική τροποποίηση, όπως αυτή εκτιμήθηκε από τη μειωμένη παραγωγή των συζυγών διενίων και των προιόντων που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (Parthasarathy S *et.al.*, 1993).

Διατροφική πρόσληψη πολυφαινόλων και φυτοοιστρογόνων

Οι πολυφαινόλες (φλαβονοειδή) της διατροφής φαίνεται να παρουσιάζουν εξαιρετικά ωφέλη έναντι της αθηροσκλήρυνσης καθώς αποτελούν μια κύρια πηγή διαιτητικών αντιοξειδωτικών (Hertog MG *et.al.*, 1993). Ωστόσο, η άμεση αντιοξειδωτική δράση των πολυφαινόλων *in vivo* θεωρείται αμφίβολη, επειδή οι συγκεντρώσεις τους στο αίμα είναι χαμηλές σε σύγκριση με άλλα αντιοξειδωτικά μόρια, ενώ ο εκτεταμένος καταβολισμός κατά τη διαδικασία της πέψης μειώνει την αντιοξειδωτική τους ικανότητα (Hollman PC *et.al.*, 2011). Κατ' επέκταση, η βιολογική σημασία των άμεσων αποτελεσμάτων των αντιοξειδωτικών πολυφαινόλων στην καρδιαγγειακή λειτουργία δεν μπορεί να τεκμηριωθεί. Γενικότερα, αν και ορισμένες τροφές πλούσιες σε πολυφαινόλες ασκούν ευεργετικά αποτελέσματα σε ορισμένους βιοδείκτες της καρδιαγγειακής υγείας, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση των βιοδεικτών της αντιοξειδωτικής κατάστασης και στην παρεμπόδιση της οξειδωσης των LDL *in vivo* (Hollman PC *et.al.*, 2011). Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη φυτοοιστρογόνων σόγιας αύξησε τον λανθάνοντα χρόνο κατά 20 min (Tikkanen MJ *et.al.*, 1998). Εντούτοις, δεν είναι γνωστό εάν αυτή η αύξηση του λανθάνοντα χρόνου είναι επαρκής για να προστατεύσει την LDL υπό όλες τις δυνατές συνθήκες και σε ποιο βαθμό η αύξηση αυτή συσχετίζεται με την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων με βάση επιδημιολογικές μελέτες.

Χορήγηση αναστολέων της 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνένζυμο Α αναγωγάσης

Σε μια έρευνα αναφέρθηκε ότι η σιμβαστατίνη ελάττωσε την παραγωγή του ανιόντος υπεροξειδίου και την οξειδωση των LDL σε καλλιέργειες μακροφάγων ανθρώπου (Giroux LM *et.al.*, 1993). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι το αντιοξειδωτικό μόριο προβουκόλη (probucol) και η βιταμίνη E αποτρέπουν την μετανάστευση των λείων μυικών κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό τους μέσω της μείωσης του ενδοκυτταρικού οξειδωτικού stress (Yasunagi K *et.al.*, 1999). Οι ox-LDL εμπλέκονται σε διαφορετικά στάδια της αθηροσκλήρυνσης, ενώ θεωρείται επίσης ότι τα αντιοξειδωτικά μόρια μπορούν να δράσουν παρεμποδιστικά έναντι των σταδίων αυτών (Faggiotto A *et.al.*, 1998, Jenner A *et.al.*, 2007). Μια μελέτη ανέφερε ότι η πραβαστατίνη (pravastatin) ή η σιμβαστατίνη (simvastatin) που χορηγήθηκε για 18 εβδομάδες σε 23 υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς (15 άνδρες, 8 γυναίκες) μείωσαν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 36%, ενώ επιπλέον ελάττωσαν σημαντικά το ποσοστό και την έκταση της οξειδωσης των LDL που καταλύεται από χαλκό (Kleinvelde HA *et.al.*, 1993). Τα μόρια των LDL μετά από τη θεραπεία άλλαξαν χημική σύνθεση

και περιείχαν λιγότερα λιπίδια και περισσότερη πρωτεΐνη, καθιστώντας ενδεχομένως το μόριο λιγότερο ευαίσθητο στην οξείδωση (Lavy A *et.al.*, 1991). Οι αναστολείς της 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνένζυμο Α αναγωγάσης (HMG-CoA reductase) ελάττωσαν την ευαισθησία των LDL στην οξείδωση, μεταβάλλοντας τη σύσταση των σωματιδίων LDL, έτσι ώστε το πηλίκιο λιπίδια/πρωτεΐνη να είναι χαμηλό (Lavy A *et.al.*, 1991). Μια άλλη μελέτη θεωρεί ότι οι περισσότεροι από τους αναστολείς της 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνένζυμο Α αναγωγάσης είναι από μόνοι τους αντιοξειδωτικά μόρια και ότι θα μπορούσαν να προσδεθούν στο λιποπρωτεϊνικό σωματίδιο προστατεύοντας την LDL έναντι της οξείδωσης στην κυκλοφορία (Girona J *et.al.*, 1999).

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα των ερευνών φαίνεται να υποστηρίζουν τη γενικότερη ιδέα ότι η αντιοξειδωτική προστασία θα μπορούσε να επιτευχθεί με αλλαγές στον τρόπο ζωής, στη διατροφή ή ακόμη και με τη φαρμακολογική προσέγγιση. Ωστόσο, παρά την εντυπωσιακή δυνατότητα των λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών να εμποδίζουν την αθηροσκλήρυνση στα υπερχοληστερολαιμικά ζώα, ορισμένες μελέτες είναι μάλλον αλληλοαντικρουόμενες, επειδή τα αντιοξειδωτικά αυτά μπορεί να έχουν διαφορετικά αντιαθηρογόνα αποτελέσματα, όπως μια υπολιπιδαιμική επίδραση που μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση ως προς το τελικό αποτέλεσμα. Η τυχαιοποίηση των μελλοντικών κλινικών δοκιμών αναμένεται να δώσει τελικά μια έγκυρη απάντηση στο ερώτημα αν η διαιτητική χορήγηση των συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών που φυσιολογικά εντοπίζονται εντός των LDL έχει -τη θεωρητικά προβλεπόμενη- σημασία στην παρεμπόδιση της αθηροσκλήρυνσης .

Βιβλιογραφία

1. De Graaf J, Hak -Lemmers HL, Hectors MP, Demacker PN, Hendriks JC, Stalenhoef AF (1991), Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb*, 11:298-306.
2. Delimaris I, Faviou E, Antonakos G, Stathopoulou E, Zachari A, Dionyssiou-Asteriou A (2007), Oxidized LDL, serum oxidizability and serum lipid levels in patients with breast or ovarian cancer. *Clin Biochem.*, 40:1129-34.
3. Delimaris I, Georgopoulos S, Kroupis C, Zachari A, Liberi M, Bastounis E, Dionyssiou-Asteriou A (2008), Serum oxidizability, total antioxidant status and albumin serum levels in patients with aneurysmal or arterial occlusive disease. *Clin Biochem.*, 41:706-11
4. Esterbauer H, Jurgens G (1993), Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation. *Curr Opin Lipidol*, 4:114-124.
5. Faggiotto A, Poli A, and Catapano AL (1998) , Antioxidants and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* , 9:541-549.
6. Frei B, Gaziano JM (1993), Content of antioxidants, preformed lipid hydroperoxides, and cholesterol as predictors of the susceptibility of human LDL to metal ion- dependent and –independent oxidation., *J Lipid Res*, 34:2135-2145.
7. Ghaffari MA, Ghiasvand T (2010), Effects of alpha- tocopherol on the velocity of low density lipoprotein oxidation by cupric ions. *Acta Med Iran.*,48:289-94.
8. Girona J, La Ville AE, Sola R, Plana N, Masana L (1999), Simvastatin decreases

- aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol*, 83:846- 851.
9. Giroux LM, Davignon J, and Naruszewicz M (1993), Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta.*, 1165:335-338.
 10. Hasty H, Gruen ML, Terry ES, Surmi BK , Atkinson RD, Gao L and Morrow JD (2007), Effects of vitamin E on oxidative stress and atherosclerosis in an obese hyperlipidemic mouse model, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18, 2: 127-133.
 11. Heinecke JW (1998), Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implication for the oxidized low density lipoprotein hypothesis. *Atherosclerosis*, 141:1-15.
 12. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D (1993), Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*, 342:1002-1007.
 13. Hollman PC, Cassidy A, Comte B, Heinonen M, Richelle M, Richling E, Serafini M, Scalbert A, Sies H, Vidry S (2011), The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr*. 2011, In Press
 14. Hurt-Camejo E, Camejo G, Peilot H, Öörni K, Kovanen P., Phospholipase A(2) in vascular disease (2001), *Circ Res*, 89:298-304.
 15. Iakovidis I, Delimaris I., Piperakis SM (2011), Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach, *Molecular Biology International* , Article In Press
 17. Jenner A, Ren M, Rajendran R, Ning P, Tan Kwong Huat B, Watt F and Halliwell B (2007), Zinc supplementation inhibits lipid peroxidation and the development of atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. *Free Radical Biology and Medicine*, 42 : 559-566.
 18. Jialal I, Devaraj S (1996), Low-density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *Clin Chem*, 42 : 498-506
 19. Kleinveld HA, Demacker PNM, De Haan AFJ, and Stalenhoff AFH (1993), Decreased in vitro oxidizability of low-density lipoprotein in hypercholesterolemic patients treated with 3-hydroxy-3- methylglutaryl-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Invest* , 23:289-295.
 20. Lavy A, Brook GJ, Danker G, Amotz AB, and Aviram M (1991), Enhanced in vitro oxidation of plasma lipoproteins derived from hypercholesterolemic patients. *Metabolism*, 40:794-799.
 21. Libby P (2001), Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 104:365-372.
 22. Mahmoudi MJ, Mahmoudi M, Siassi F, Shokri F, Eshraghian MR, Zarnani AH, Chahardoli R, Hedayat M, Khoshnoodi J, Nayeri H, Rezaei N, Saboor-Yaraghi AA (2011), Lymphocyte cytotoxicity of oxLDL in patients with atherosclerosis. *Iran J Immunol*, 8 :27-33.
 23. Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW, Valente JA, Berliner JA, Drinkwater DC, and Laks H (1991), Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest*, 88: 2039- 2046.
 24. Niki E (2011), Do free radicals play causal role in atherosclerosis? Low density

- lipoprotein oxidation and vitamin E revisited. *J Clin Biochem Nutr*, 48:3-7.
25. Nyssönen K, Porkkala E, Salonen R, Korpela H, Salonen JT (1994), Increase in oxidation resistance of atherogenic serum lipoproteins following antioxidant supplementation: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr*, 48:633-642.
 26. Parthasarathy S, Khoo JC, Miller E, Barnett J, Witztum JL, Steinberg D (1990), Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87:3894-3898.
 27. Pentikäinen MO, Öörni K, Ala-Korpela M, and Kovanen PT (2000), Modified LDL - trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Intern Med* , 247:359-370.
 28. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL (1993), Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest*, 91:668-676.
 29. Reaven PD, and Witztum JL (1996), Oxidized low density lipoproteins in atherogenesis: role of dietary modification. *Annu Rev Nutr* , 16:51-71.
 30. Tesoriere L, D'Arpa D, Maggio A, Giaccone V, Pedone E, and Livrea MA (1998), Oxidation resistance of LDL is correlated with vitamin E status in beta-thalassemia intermedia. *Atherosclerosis* , 137:429-35.
 31. Tikkanen MJ, Wähälä K, Ojala S, Vihma V, and Adlercreutz H (1998), Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* , 95:3106- 3110.
 32. Yasunari K, Kohno M, Kano H, Yokohawa K, Minami M, and Yoshikawa J (1999), Antioxidants improve impaired insulin-mediated glucose uptake and prevent migration and proliferation of cultured rabbit coronary smooth muscle cells induced by high glucose. *Circulation* 99:1370-1378.

THE ROLE OF NUTRITION IN THE PREVENTION OF LDL OXIDATION: A short-REVIEW

Ioannis A. Delimaris
(MSc, Dr.Med. Sc, Postdoctoral Scientist)

Biology Unit, Department of Pre-school Education
University of Thessaly, Volos, e-mail : dr.i.delimaris@gmail.com

ABSTRACT

Nutritional antioxidants are considered to play a key role in maintaining the physiological functions of the human body. In recent years, the effectiveness of antioxidants contained in the low density lipoprotein (LDL) particles as blocking agents against LDL oxidation has been intensively investigated. However, despite the positive results of studies carried out in cell cultures and animals, the theoretically expected beneficial effect on humans has not been established, since randomized population studies showed a less encouraging clinical picture. The purpose of this study is to elucidate the role of nutritional antioxidants in the inhibition of LDL oxidation, with emphasis on antioxidants naturally found in the LDL particles.

KEYWORDS: Nutrition, antioxidants, lipid peroxidation