



Προοπτική μελέτη της επίδρασης των φλαβονοειδών στην αρτηριακή σκληρία στη ΧΝΝ

Α. Βαγκοπούλου
Ι. Κοντογιώργος
Σ. Τζιμίκας

Ν. Χαντάντ
Δ. Μακρίδης
Δ. Καρασαββίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Την τελευταία δεκαετία οι κατευθυντήριες οδηγίες από την Πανευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης συστήνουν τις αντιοξειδωτικές θεραπείες προκειμένου να μειωθεί η παραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου και το οξειδωτικό στρες. Τα φλαβονοειδή αποτελούν την κύρια κατηγορία των πολυφαινόλων με αντιοξειδωτική και αντιυπερτασική δράση. Η αντιυπερτασική δράση περιλαμβάνει κυρίως την προστασία του ενδοθηλίου, την καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση και αναστολή του συμπαθητικού συστήματος. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η προοπτική μελέτη της επίδρασης των φλαβονοειδών στην αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σταδίου I-IV με την λήψη συμπληρωμάτων διατροφής, πλούσιων σε πολυφαινόλες.

 **Key-words:** φλαβονοειδή, χρόνια νεφρική νόσος, αρτηριακή σκληρία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος φλαβονοειδή αναφέρεται σε πολλές φυτικές ενώσεις με μια κοινή βασική δομή, το φαινυλοχρωμάνιο, το οποίο επιτρέπει τη δημιουργία πολλαπλών υποκατηγοριών φλαβονοειδών, όπως των φλαβονολών, των φλαβονών, των κατεχινών, των ανθοκυανιδινών, των ισοφλαβονών, των διυδροφλαβονολών και των χαλκόνων. Διάφορες ποσότητες αυτών των ενώσεων βρίσκονται μεταξύ άλλων σε λαχανικά, φρούτα, ξηρούς καρπούς, μπαχαρικά, βότανα, κόκκινο κρασί και τσάι¹. Τα φλαβονοειδή είναι μια από τις κύριες κατηγορίες πολυφαινόλων, οι οποίες έχουν πολλές φαρμακευτικές δραστηριότητες καθώς και αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και καρδιοπροστατευτική ιδιότητα². Επιπλέον μελέτες στηρίζουν τη διουρητική δράση των φλαβονοειδών μέσω της νατριούρησης καθώς και την αντιδιαβητική ιδιότητά τους³. Ερευνητές συσχέτισαν τις πλειοτροπικές δράσεις των φλαβονοειδών στο αγγειακό τοί-

χωμα και την αρτηριακή σκληρία, που αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό δείκτη της αγγειακής σκλήρυνσης των αγγείων, και πιθανά έναν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου⁴. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης των φλαβονοειδών στην αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σταδίου I-IV με την λήψη συμπληρωμάτων διατροφής, πλούσιων σε πολυφαινόλες.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη αποτελεί μια παρεμβατική προοπτική κλινική δοκιμή που διενεργήθηκε στη νεφρολογική κλινική «Χ. Κατσίνας» του ΓΝ Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο». Εντάχθηκαν ασθενείς που επισκέφτηκαν τα εξωτερικά ιατρεία της νεφρολογικής κλινικής κατά το χρονικό διάστημα 11/2021 έως 04/2022, ενώ η παρακολούθηση των ασθενών ολοκληρώθηκε τον 07/2022. Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη

Νεφρολογικό Τμήμα «Χ. Κατσίνας», Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας, «Μποδοσάκειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Δέσποινα Καρασαββίδου, MD, MSc, PhD, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος • Νεφρολογική κλινική «Χ. Κατσίνας» «Μποδοσάκειο», Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας • Τηλ./Fax: 2463351455 • E-mail: karasavvidou@yahoo.gr

μελέτη ήταν τα κάτωθι: α) ηλικία άνω των 18 ετών, β) επαρκές γνωστικό και νοητικό επίπεδο γ) αρτηριακής υπέρτασης, ή επίπεδα ΑΠ >140/90, δ) ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, ε) χρόνια νεφρική νόσος σταδίου I-IV. Τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη καθορίστηκαν ως εξής: α) χρόνια κολπική μαρμαρυγή, β) συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV, γ) οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή επεισόδιο στηθάγχης τους τελευταίους 3 μήνες, δ) ψυχιατρική νόσος, ε) ανοϊκή συνδρομή, στ) ενεργός κακοήθεια, ζ) κατάχρηση αλκοόλ, η) αδυναμία έγγραφης συγκατάθεσης, θ) αναφερόμενη αλλεργική αντίδραση στα φλαβονοειδή. Όλοι οι ασθενείς δήλωσαν εγγράφως και έπειτα από εκτενή ενημέρωση τη συγκατάθεσή τους για συμμετοχή στη μελέτη και ακολούθως έλαβαν συμπλήρωμα διατροφής πλούσιο σε φαινόλες (200 mg) σε στέρεα μορφή, με οδηγία λήψης μία δόση του συμπληρώματος ημερησίως για διάστημα 3 μηνών. Οι παρεμβάσεις της μελέτης και η γραπτή συγκατάθεση του ασθενούς διεξήχθησαν σε συμφωνία με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

Οι ασθενείς που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην κλινική δοκιμή επισκέφτηκαν την κλινική μας με τουλάχιστον 2 επισκέψεις κατά την έναξή τους στη μελέτη και 3 μήνες μετά. Και στις 2 επισκέψεις, υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο, διενεργήθηκε μέτρηση των παραμέτρων αρτηριακής σκληρίας με χρήση του μηχανήματος SphygmoCor. Επιπρόσθετα, έγινε προσδιορισμός τριών δεικτών οξειδωτικού στρες (ολικές φαινόλες, ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος, μέτρηση πρωτεϊνικών καρβονυλίων).

Προσδιορισμός της αρτηριακής σκληρίας

Πρόκειται για μια σχετικά απλή και μη επεμβατική τεχνική με το μηχανήμα SphygmoCor. Η λογική πίσω από την μέτρηση των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας έγκειται στα εξής: Η υπέρταση προκαλεί λειτουργικές και δομικές αλλαγές στα τοιχώματα των αγγείων, οι οποίες έχουν επίπτωση στην ενδοτικότητα τους με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας και επομένως του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνητότητας. Από την άλλη, οι κλινικές συνέπειες της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας είναι η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και η διεύρυνση της πίεσης σφυγμού (διαφορικής πίεσης). Η

σκληρυνση των αρτηριακών τοιχωμάτων, που επιδεινώνεται με την αύξηση της ηλικίας λόγω μειωμένης παραγωγής ελαστίνης και κολλαγόνου, μεταβάλλει την ελαστικότητα οδηγώντας σε αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης. Σήμερα έχουμε στη διάθεσή μας αρκετούς δείκτες εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος, η «χρυσή σταθερά» όπως αναφέρεται, θεωρείται ότι είναι η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (ΜΤΣΚ), που ορίζεται ως η ταχύτητα μετακίνησης του κύματος παλμού κατά μήκος του αγγειακού τοιχώματος. Ένας άλλος επίσης αξιόπιστος και αποδεκτός δείκτης μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας είναι ο δείκτης ενίσχυσης (AIx). Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η συμβατική μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας στον βραχίονα παραμένει ένα ανεκτίμητο εργαλείο στην κλινική πράξη. Για τη μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος, ακολουθείται η εξής μεθοδολογία: Αφού ο ασθενής τοποθετηθεί σε ύπτια θέση μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης, εφαρμόζεται με τη χρήση της τονομετρίας, η κεφαλή μιας ειδικά σχεδιασμένης συσκευής, πάνω σε δύο σημεία δύο διαφορετικών αρτηριών. Ακολουθεί η καταγραφή του σφυγμικού κύματος στις δύο αυτές αρτηρίες και η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος ανάμεσα στα δύο σημεία, ο υπολογισμός δηλαδή της ταχύτητας με την οποία μεταβιβάζονται τα σφυγμικά κύματα από το ένα σημείο στο άλλο. Τα περισσότερα αποδεκτά σημεία μέτρησης είναι αυτά σε καρωτιδομυριαίο επίπεδο.

Ο υπολογισμός της ΤΣΚ πραγματοποιείται σύμφωνα με τον τύπο:

$$ΤΣΚ = \Delta L / \Delta t \cdot 12$$

όπου ΔL = η απόσταση που διανύθηκε κατά τη μετάδοση του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας και μυριαίας αρτηρίας

Δt = ο χρόνος που απαιτήθηκε για τη διέλευση του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας και μυριαίας αρτηρίας

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις ταχύτητας σφυγμικού κύματος και υπολογίσθηκε η μέση τιμή αυτών (meanPWV).

Προσδιορισμός ολικών φαινολικών

Ο προσδιορισμός των ολικών φαινολικών πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Folin-Ciocalteu. Τα αποτελέσματα έχουν εκφραστεί σε μg φαινολικών ανά ml αίματος⁵.

Προσδιορισμός ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας

Για τον προσδιορισμό της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος DTPH (1,1-διφαινυλ-2-πικρυλυδραζίνη) που βασίζεται στην αρχική μέθοδο των Blois⁶. Το DTPH παρουσία οξειδωτικών ριζών ανάγεται σε σχηματισμό υδραζίνης. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ποσοστό αντιοξειδωτικής ικανότητας σύμφωνα με την ακόλουθη σχέση:

$$AC\% = (AT - AD) \times 100 / AT$$

Όπου AT: απορρόφηση τυφλού σε φωτομέτρηση σε 520 nm

AD: απορρόφηση δείγματος σε φωτομέτρηση σε 520 nm

Προσδιορισμός καρβονυλίων

Ο σχηματισμός των καρβονυλίων ανιχνεύεται με την αντίδρασή τους με το DNPH (2,4-δινιτροφαινυλυδραζίνη), προς σχηματισμό 2,4 δινιτροφαινυλυδραζονίου και εκφράζεται σε nmol/ml⁷.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή και αποτελούν συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, ενώ ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακή διακύμανση σε περίπτωση που δεν ικανοποιείται η συνθήκη της κα-

νονικότητας. Οι διακριτές μεταβλητές αναφέρονται ως ποσοστά. Οι συγκρίσεις των υπό εξέταση μεταβλητών ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους της μελέτης πραγματοποιήθηκαν με την παραμετρική δοκιμασία t-test για ζευγαρωτές παρατηρήσεις ή με την μη παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon signed rank test. Για την σύγκριση μεταξύ της μεταβολής της μέσης ταχύτητας σφυγμικού κύματος ανάμεσα στα διαφορετικά στάδια XNN διενεργήθηκε ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Πραγματοποιήθηκε μετατροπή της μεταβλητής «μέση ταχύτητα σφυγμικού κύματος», έτσι ώστε να ικανοποιείται το κριτήριο της κανονικότητας, με βάση τη μέθοδο που προτείνεται από τον Templeton⁸. Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών σταδίων XNN έγιναν με διόρθωση Bonferroni. Η κανονικότητα των δεδομένων ελέγχθηκε με την δοκιμασία Shapiro-Wilk. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο πρόγραμμα SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 Armonk, NY: IBM Corp). Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε το 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η παρούσα έρευνα αποτελεί μια προοπτική μελέτη η οποία διενεργήθηκε στη νεφρολογική κλινική «Χ. Κασιόνας» του Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο». Στην μελέτη εισήχθησαν 17 ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

Χαρακτηριστικά ασθενών (n=16)	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) ή εκατοστιαίο ποσοστό	Χαρακτηριστικά ασθενών (n=16)	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) ή εκατοστιαίο ποσοστό
Ηλικία (έτη)	62,5 ± 8,2	AST (IU/L)	23,05 (15,3–26,5)
Φύλο (άρρενες, %)	14 (87,5%)	ALT (IU/L)	29,64 (18,23–36,48)
Στάδιο XNN (n/%)	Στάδιο I: 6 (37,5%) Στάδιο II-IIIα: 6 (37,5%) Στάδιο IIIβ-IV: 4 (25%)	Ολικές πρωτεΐνες ορού (g/dl)	6,68 ± 0,74
eGFR με CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	84 (47,5–98,75)	Αλβουμίνη ορού (g/dl)	3,9 ± 0,82
Hct %	42,3% ± 5,2	Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	151,49 ± 41,27
Hb (g/dl)	14,3 ± 1,9	LDL (mg/dl)	80,1 ± 30,9
PLTs (10 ³ /μL)	222 ± 51,27	Τριγλυκερίδια (mg/dl)	147,47 ± 58,9
Ουρία (mg/dl)	51,02 (25,9–69,9)	Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,79 ± 1,59
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,3 (0,77–1,52)	Ασβέστιο (mg/dl)	9,59 (9,41–9,9)
Λεύκωμα ούρων 24ώρου (mg/24h)	183 (91,2–949)	Παραθορμόνη (pg/ml)	68,15 (40–71,5)
Νάτριο (mmol/l)	138,8 ± 1,57	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	0,52 (0,063–0,31)
Κάλιο (mmol/l)	4,85 (4,72–5)	Σίδηρος ορού (mg/dl)	86,25 ± 32,3
LDH (IU/L)	183,2 ± 42,6	Φερριτίνη (ng/ml)	201,32 (97,28–299,2)
		TIBC (mg/dl)	287,98 (240,98–341,18)
		HbA1c %	7,58 ± 1,63

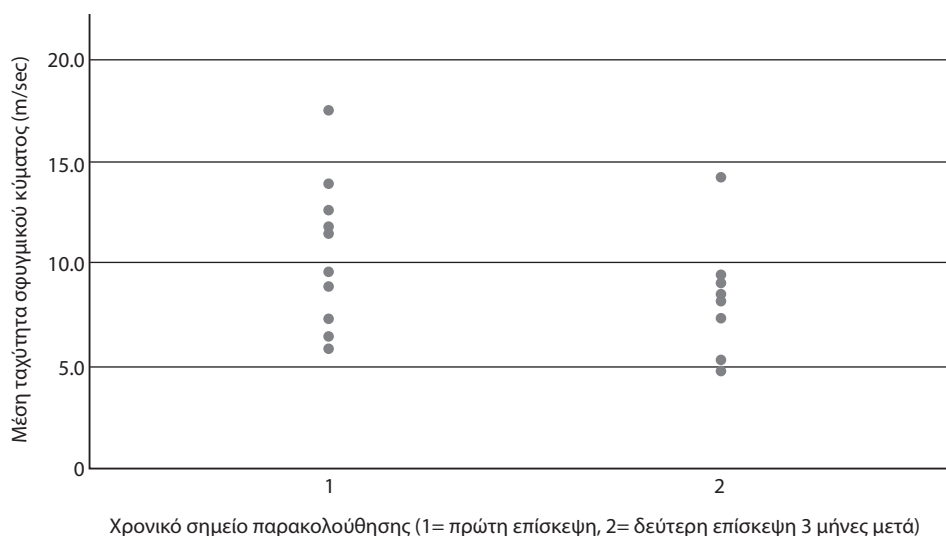
Κατά την διάρκεια της μελέτης απεβίωσε 1 ασθενής (5,8%), λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και εντέλει την έρευνα ολοκλήρωσαν 16 ασθενείς (94,1%). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 62,5 έτη ($\pm 8,2$) με τους 14 (87,5%) να είναι άρρενες. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Επίδραση των φλαβονοειδών στην αρτηριακή σκληρία

Η περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (ΠΣΑΠ) μειώθηκε κατά 13,56 mmHg ($\pm 2,57$), διαφορά η οποία ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Η διάμεση τιμή της μέσης ταχύτητας σφυγμικού κύματος κατά την έναρξη της μελέτης υπολογίσθηκε σε 8,85 m/sec (6,7-11,75) ενώ μετά το διάστημα των 3 μηνών σε 8,2 m/sec (5,1-9,22), διαφορά η οποία

ήταν στατιστικά σημαντική με $p < 0,001$ (Διάγραμμα διασποράς 1). Η κεντρική πίεση παλμού (ΚΠΠ) μειώθηκε μετά την έναρξη χορήγησης φλαβονοειδών, [59,13 mmHg (43,5-69) αρχικά, έναντι 47,63 (36,5-60) στο τέλος της μελέτης], αποτέλεσμα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό με $p = 0,003$. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι μετρήσεις αρτηριακής σκληρίας στο υπό μελέτη δείγμα κατά τις δύο χρονικές περιόδους.

Διενεργήθηκε δοκιμασία ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για να εξετασθεί κατά πόσο η μεταβολή της μέσης ταχύτητας σφυγμικού κύματος διαφέρει ανάλογα με το στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου. Η ανάλυση κατέδειξε ότι η μεταβολή της meanPWV διαφέρει στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στα διαφορετικά στάδια ΧΝΝ ($p = 0,037$) (Θηκόγραμμα 1).



Διάγραμμα διασποράς 1

Πίνακας 2. Παράμετροι από τις μετρήσεις αρτηριακής σκληρίας κατά τις δύο περιόδους

Παράμετρος	Έναρξη μελέτης	Τέλος μελέτης	P - value
ΠΣΑΠ (mmHg)	147,63 \pm 15,86	134,06 \pm 12,97	< 0,001
ΠΔΑΠ (mmHg)	80,88 \pm 8,19	75,56 \pm 6,32	0,051
ΜΤΣΚ (m/sec)	8,85 (6,7-11,75)	8,2 m/sec (5,1-9,22)	< 0,001
ΚΣΑΠ (mmHg)	156 \pm 23,09	137,19 \pm 16,11	0,004
ΚΔΑΠ (mmHg)	90 \pm 14,06	80,19 \pm 10,30	0,002
ΚΠΠ (mmHg)	59,13 (43,5-69)	47,63 (36,5-60)	0,003
ΚΚΣ (σφύξεις/λεπτό)	69,06 \pm 13,61	66,31 \pm 9,05	0,371
ΔΕ %	26,5 \pm 10,01	32,5 \pm 13,32	0,513
ΠΕ	17,44 (9,5-21)	14,25 (9,5-18,75)	0,779

ΠΣΑΠ: Περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση, ΠΔΑΠ: Περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση, ΜΤΣΚ: Μέση ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ΚΣΑΠ: Κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, ΚΔΑΠ: Κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΠΠ: Κεντρική πίεση παλμού, ΚΚΣ: Κεντρική καρδιακή συχνότητα, ΔΕ: Δείκτης ενίσχυσης, ΠΕ: Πίεση ενίσχυσης

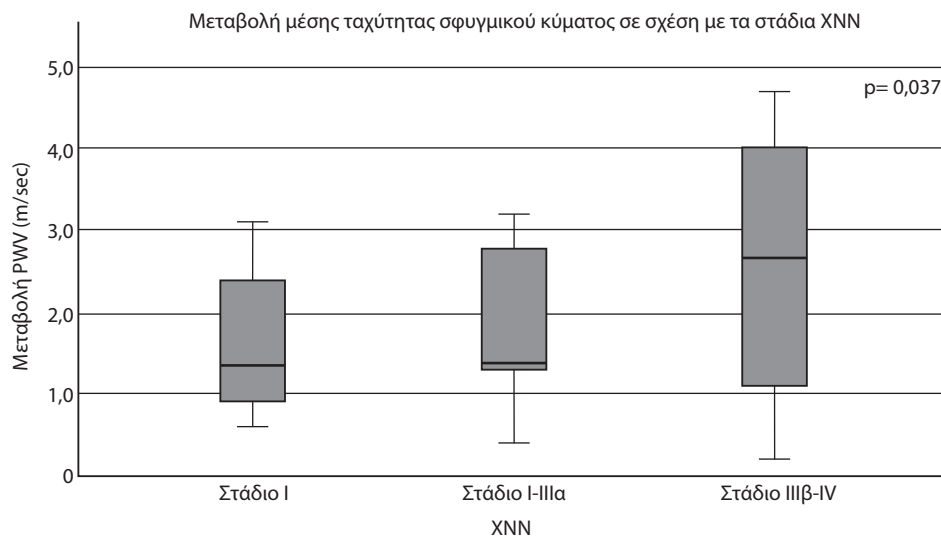
Έπειτα από ανάλυση κατά ζεύγη μεταξύ των σταδίων XNN και της μεταβολής της μέσης ταχύτητας σφυγμικού κύματος, προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σταδίων I και IIIβ-IV ($p=0,042$).

Επίδραση των φλαβονοειδών στις παραμέτρους οξειδωτικού στρες

Μετά την χορήγηση φλαβονοειδών παρατηρήθηκε μείωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων πλάσματος ($73,50 \text{ nmol/ml} \pm 18,65$ στην αρχή έναντι $52,54 \text{ nmol/ml} \pm 25,04$ μετά από 3 μήνες), αποτέλεσμα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό με $p<0,001$ (Πίνακας 3). Επίσης στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στο ολικό φαινολικό φορτίο (TPC) [$25,11 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ($16,95\text{-}30,29$) στην αρχή της μελέτης έναντι $31,91 \text{ } \mu\text{g/ml}$ ($30,49\text{-}47,51$) μετά από 3 μήνες με $p=0,001$]. Η αντιοξειδωτική ικανότητα παρουσίασε αύξηση μετά την παρέμβαση με φλαβονοειδή, καθώς υπολογίστηκε σε $3,55\%$ ($1,15\text{-}6,38$) στην αρχή της μελέτης και $12,51\%$ ($6,26\text{-}17,66$) στο τέλος αυτής, αποτέλεσμα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό με $p=0,013$.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για τα μη φαρμακευτικά μέτρα από την Πανευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης⁹ οι αντιοξειδωτικές θεραπείες συστήνονται προκειμένου να μειωθεί η παραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS) και το οξειδωτικό στρες. Σημαντικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι το οξειδωτικό στρες, το οποίο οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή των ROS, παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης¹⁰. Αυτό το φαινόμενο οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διαταραχή των παραγόντων που προέρχονται από το ενδοθήλιο, όπως το μονοξειδίο του αζώτου (NO), και αγγειοσυσταλτικών παραγόντων, όπως η αγγειοτασίνη-II και η ενδοθηλίνη^{10,11}. Οι πολυφαινόλες, ευρέως διαδεδομένα αντιοξειδωτικές ουσίες, έχουν αποδείξει τον ευεργετικό τους ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία της υπέρτασης¹². Η αντιπερτασική δράση των φλαβονοειδών περιλαμβάνει κυρίως την προστασία του ενδοθηλίου¹³, καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης 12, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση¹⁴ και αναστολή του συμπαθητικού συστήματος¹⁵.



Θηκόγραμμα 1. Μεταβολή της ΜΤΣΚ ανάλογα με το στάδιο XNN

Πίνακας 3. Παράμετροι οξειδωτικού στρες στην αρχή και το τέλος της μελέτης

Παράμετροι οξειδωτικού στρες	1 ^η επίσκεψη	2 ^η επίσκεψη	P – value
Πρωτεϊνικά καρβονύλια (nmol/ml)	73,50 ± 18,65	52,54 ± 25,04	<0,001
Ολικό φαινολικό φορτίο (TPC) σε $\mu\text{g/ml}$	25,11 (16,95–30,29)	31,91 (30,49–47,51)	0,001
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) (%)	3,55 (1,15–6,38)	12,51 (6,26–17,66)	0,013

Στην δική μας μελέτη σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των παραμέτρων της περιφερικής συστηματικής πίεσης και των παραμέτρων της κεντρικής πίεσης μετά από τρεις μήνες λήψης των φλαβονοειδών ($p < 0,001$) (Πίνακας 2). Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και ερευνητές από τη διεθνή βιβλιογραφία¹⁶.

Επιπρόσθετα, στατιστική σημαντικότητα σημειώθηκε και στις τιμές της αρτηριακής σκληρίας τρεις μήνες πριν και μετά την χορήγηση των φλαβονοειδών (PWV: 8,85 vs 8,2 m/sec, $p < 0,001$). Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες παρέμβασης που υποστηρίζουν τον πιθανό ρόλο των φλαβονοειδών στην μείωση της αρτηριακής σκληρίας. Πιο συγκεκριμένα οι Curtis et al. παρατήρησαν μείωση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και της κεντρικής πίεσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά από έναν χρόνο παρακολούθησης με την χορήγηση σοκολάτας πλούσιας σε κακάο με φλαβονοειδή¹⁷. Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Nestel et al. καθώς παρατήρησαν μείωση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (-0,98 vs +0,18 m/s, $P < 0,05$) και της αρτηριακής πίεσης μετά την κατανάλωση φλαβονοειδών σε παχύσαρκους άντρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες¹⁸. Η ίδια μείωση του σφυγμικού κύματος μετά τη λήψη φλαβονοειδών παρατηρήθηκε και στον γενικό πληθυσμό¹⁹. Η δική μας μελέτη είναι η μοναδική προοπτική μελέτη των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας με τη χορήγηση φλαβονοειδών σε άτομα με ΧΝΝ.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε κάθε μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαφορετικό είδος φλαβονοειδούς ως αντιοξειδωτικό. Στην μελέτη μας το μείγμα φλαβονοειδούς περιείχε κακάο, μελισσόχορτο, πλούσιο σε ροσμαρινικό οξύ και καφεϊκό οξύ, λαδανιά και εκχύλισμα ροδιού. Το καφεϊκό οξύ έχει μελετηθεί για την αντιοξειδωτική του δράση, που διαδραματίζεται μέσω της βελτίωσης της δράσης του NO με αποτέλεσμα τον περιορισμό της καρδιαγγειακής και της νεφρικής νόσου που απορρέει από το οξειδωτικό στρες²⁰. Η λαδανιά περιέχει καμπερόλη και κερκετίνη. Η καμπερόλη λόγω της αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικής της ιδιότητας μειώνει τη συσσώρευση του κολλαγόνου στα αγγεία, ενώ βελτιώνει την τοπική φλεγμονή και το αυξημένο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II στην καρδιακή ανεπάρκεια²¹. Η κερκετίνη έχει ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες και δρα κυρίως στα αγγεία του εγκεφάλου²².

Πρόσφατα, εκτός από τα ενδογενή αντιοξειδωτικά, η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της στα φλαβονοειδή και τις αντιοξειδωτικές δράσεις τους. Τα φλαβονοειδή, δρουν ως εξωγενή αντιοξειδωτικά λόγω της ικανότητάς τους να δίνουν ηλεκτρόνια στις ρίζες υπεροξυνιτρώδους, υδροξυλίου και υπεροξυλίου, ενώ έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν ιδιαίτερα θετική επίδραση στη σταθεροποίηση των προαναφερθεισών ριζών, μειώνοντας τα επίπεδα των ελευθέρων ριζών στο ανθρώπινο σώμα²³. Στην μελέτη μας μετά την χορήγηση φλαβονοειδών παρατηρήθηκε μείωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων πλάσματος ($p < 0,001$), αύξηση του ολικού φαινολικού φορτίου ($p = 0,001$), ενώ η αντιοξειδωτική ικανότητα παρουσίασε αύξηση μετά την παρέμβαση με φλαβονοειδή ($p = 0,013$). Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι ενισχύεται η δυνατότητα αντιοξειδωτικής δράσης των φλαβονοειδών και σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επίδραση των πολυφαινολών και συγκεκριμένα των φλαβονοειδή στη ΧΝΝ²⁴. Σε πρόσφατη ανασκόπηση οι Yi-Ling Cao και συν. αναλύουν την επίδραση των φλαβονοειδών σε διαφορετικούς τύπους ΧΝΝ όπως διαβητική νεφροπάθεια, σπειροματοπάθειες και νεφροπάθεια του λύκου. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν την αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ και μάλιστα η αντιοξειδωτική αυτή και αντιφλεγμονώδης ικανότητα των φλαβονοειδών φαίνεται να είναι ικανή να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ. Στη μελέτη μας δεν καταλήξαμε σε ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την εξέλιξη της ΧΝΝ πιθανά λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που συμπεριέλαβε καθώς και του μικρού χρόνου παρακολούθησης, 3 μήνες.

Συμπερασματικά, τα φλαβονοειδή είναι ασφαλή σε δοσολογία των 200 mg σε ασθενείς με ΧΝΝ στα αρχικά στάδια και φαίνεται να συμβάλλουν στην αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των ασθενών.

SUMMARY

A. Vagopoulou, N. Haddad, I. Kontogiorgos, D. Makridis, S. Tzimikas, D. Karasavvidou

Prospective study of the effect of flavonoids on arterial stiffness in CKD.

Arterial Hypertension 2022; 31:195-201.

In the last decade the guidelines from the European hypertension society recommend antioxidant treatments in order to reduce the production of reactive oxygen

species and oxidative stress. Flavonoids are the main class of polyphenols with antioxidant and antihypertensive effects. The antihypertensive effect mainly includes the protection of the endothelium, the suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system, antioxidant and anti-inflammatory action and inhibition of the sympathetic system. The purpose of this work was to prospectively study the effect of flavonoids on arterial stiffness in patients with chronic kidney disease (CKD) stage I-IV by taking dietary supplements rich in polyphenols.

Key-words: flavonoids, chronic kidney disease, arterial stiffness

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000 Dec; 52(4): 673-751.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004 May; 79(5): 727-47. doi: 10.1093/ajcn/79.5.727.
- Vargas F, Romecín P, García-Guillén AI, et al. Flavonoids in Kidney Health and Disease. *Front Physiol* 2018 Apr 24; 9: 394. doi:10.3389/fphys.2018.00394.
- Lilamand M, Kelaiditi E, Guyonnet S, et al. Flavonoids and arterial stiffness: promising perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 Jul; 24(7): 698-704. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.015.
- Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós R.M [14] Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. *Methods in Enzymology* 1999; 299: 152-78. doi.org/10.1016/s0076-6879(99)99017-1.
- Blois M. Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature* 1958 Apr 26; 181: 1199-200. doi.org/10.1038/1811199a0.
- Patsoukis N, Zervoudakis G, Panagopoulos NT, Georgiou CD, Angelatou F, Matsokis NA. Thiol redox state (TRS) and oxidative stress in the mouse hippocampus after pentylene-tetrazol-induced epileptic seizure. *Neurosci Lett* 2004 Mar 4; 357(2): 83-6. doi: 10.1016/j.neulet.2003.10.080.
- Templeton GF. A Two-Step Approach for Transforming Continuous Variables to Normal: Implications and Recommendations for IS Research. *Communications of the Association for Information Systems* 2011; 28. doi.org/10.17705/1CAIS.02804.
- Buelt A, Richards A, Jones AL. Hypertension: New Guidelines from the International Society of Hypertension. *Am Fam Physician* 2021 Jun 15; 103(12): 763-5.
- Rodrigo R, González J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertens Res* 2011 Apr; 34(4): 431-40. doi: 10.1038/hr.2010.264.
- Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004 Sep; 44(3): 248-52. doi: 10.1161/01.HYP.0000138070.47616.9d.
- Larson AJ, Symons JD, Jalili T. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: review of efficacy and mechanisms. *Adv Nutr* 2012 Jan; 3(1): 39-46. doi: 10.3945/an.111.001271.
- Lin X, Han T, Fan Y, Wu S, Wang F, Wang C. Quercetin improves vascular endothelial function through promotion of autophagy in hypertensive rats. *Life Sci* 2020 Oct 1; 258: 118106. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118106.
- Oyagbemi AA, Omobowale TO, Ola-Davies OE, et al. Quercetin attenuates hypertension induced by sodium fluoride via reduction in oxidative stress and modulation of HSP 70/ERK/PPAR γ signaling pathways. *Biofactors* 2018 Sep; 44(5): 465-79. doi: 10.1002/biof.1445.
- Bruno RM, Ghiadoni L. Polyphenols, Antioxidants and the Sympathetic Nervous System. *Curr Pharm Des* 2018; 24(2): 130-9. doi: 10.2174/1381612823666171114170642.
- Cao YL, Lin JH, Hammes HP, Zhang C. Flavonoids in Treatment of Chronic Kidney Disease. *Molecules* 2022 Apr 6; 27(7): 2365. doi: 10.3390/molecules27072365.
- Curtis PJ, Potter J, Kroon PA, et al. Vascular function and atherosclerosis progression after 1 y of flavonoid intake in statin-treated postmenopausal women with type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013 May; 97(5): 936-42. doi: 10.3945/ajcn.112.043745.
- Nestel P, Fujii A, Zhang L. An isoflavone metabolite reduces arterial stiffness and blood pressure in overweight men and postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2007 May; 192(1): 184-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.033.
- Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Jun 1; 23(6): 1066-71. doi: 10.1161/01.ATV.0000007296.97296.4A.
- Migliori M, Cantaluppi V, Mannari C, Bertelli AA, Medica D, Quercia AD, et al. Caffeic acid, a phenol found in white wine, modulates endothelial nitric oxide production and protects from oxidative stress-associated endothelial cell injury. *PLoS One* 2015 Apr 8; 10(4): e0117530. doi: 10.1371/journal.pone.0117530.
- Du Y, Han J, Zhang H, Xu J, Jiang L, Ge W. Kaempferol Prevents Against Ang II-induced Cardiac Remodeling Through Attenuating Ang II-induced Inflammation and Oxidative Stress. *J Cardiovasc Pharmacol* 2019 Oct; 74(4): 326-335. doi: 10.1097/FJC.0000000000000713.
- Spencer JP. Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms. *Genes Nutr* 2009 Dec; 4(4): 243-50. doi: 10.1007/s12263-009-0136-3.
- Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorld Journal* 2013 Dec 29; 2013: 162750. doi: 10.1155/2013/162750.
- Cao YL, Lin JH, Hammes HP, Zhang C. Flavonoids in Treatment of Chronic Kidney Disease. *Molecules* 2022 Apr 6; 27(7): 2365. doi: 10.3390/molecules27072365.

Κωδικός έργου: ΔΜΡ1-0010874, MIS 5068931, που συγχρηματοδοτείται από το Ελληνικό Δημόσιο και το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης (ΕΤΠΑ), στο πλαίσιο της δράσης «Δράσεις συνεργασιών και δικτύωσης μεταξύ ερευνητικών φορέων, εκπαιδευτικών ιδρυμάτων και επιχειρήσεων σε τομείς προτεραιότητας του σχεδίου στρατηγικής έξυπνης εξειδίκευσης της Περιφέρειας».