

Wpływ spożywanych owoców cytrusowych oraz egzotycznych i ich soku na metabolizm leków

Influence of citrus and exotic fruits and their juice on drugs metabolism

Karolina Kłoda¹, Artur Mierzecki¹, Katarzyna Swider¹, Andrzej Pawlik²

¹ Samodzielna Pracownia Kształcenia Lekarza Rodzinnego PUM w Szczecinie

² Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej Katedry Farmakologii PUM w Szczecinie

Streszczenie

Cytochrom P450 należy do rodziny enzymów o aktywności monoooksygenazy. Największą ekspresję wykazuje w wątrobie i rdzeniu nadnerczy. Katalizuje reakcje istotne dla syntezy cholesterolu, hormonów steroidowych, soli kwasów żółciowych i metabolizmu ksenobiotyków, w tym wielu leków, tj. antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), preparatów stosowanych w terapii m.in. nadciśnienia tętniczego czy dyslipidemii. Cytochrom P450 hamowany jest przez furanokumaryny i bergamotynę zawarte w grejpfрутach, ale badania ostatnich lat dowodzą, że również inne owoce wpływają na jego aktywność. Wskazanie owoców, których spożycie zaburza metabolizm leków i może wpływać na terapię chorób przewlekłych. Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury i analizę danych zawartych w 10 publikacjach dotyczących wpływu spożywanych owoców lub ich soku na aktywność cytochromu P450 i metabolizm leków. Podrodzina CYP3A cytochromu P450 jest hamowana przez sok papai, granatu i karamboli silniej niż przez sok białego grejpffruta, zmieniając metabolizm midazolamu. Karambola niemal całkowicie hamuje CYP3A. Każdy rodzaj pomelo wykazuje inhibicję CYP3A4 cytochromu P450, zmieniając metabolizm takrolimusu. Ponadto sok z pomelo zmniejsza stężenie sildenafilu we krwi. Sok grejpfrutowy zwiększa stężenie statyn we krwi. Należy informować pacjentów przyjmujących leki z powodu chorób przewlekłych o interakcji z sokiem grejpffruta i pomelo – jako najczęściej spożywanych owoców wpływających na cytochrom P450. Pacjentom przyjmującym leki z wąskim oknem terapeutycznym (leki immunosupresyjne, warfaryna) należy całkowicie odradzić spożywanie grejpfrutów, pomelo i limetek. (*Farm Współ* 2013; 6: 191-195)

Słowa kluczowe: cytochrom P450, ksenobiotyki, owoce

Summary

The cytochrome P450 belongs to the family of enzymes with monooxygenase activity. Its expression is the highest in the liver and adrenal medulla. It catalyzes reactions essential for the synthesis of cholesterol, steroid hormones, bile acids salts and metabolism of xenobiotics, including many drugs like antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), medicaments used in the arterial hypertension or dyslipidemia therapy. Cytochrome P450 is inhibited by furanocoumarins and bergamottin found in grapefruit, but recent studies indicate, that also other fruits influence its activity. Identification of fruits, which intake interferes drugs metabolism, can affect chronic diseases treatment. A systematic literature review and analysis of data from 10 publications regarding the impact of consumed fruits or their juice on the activity of cytochrome P450 and drug metabolism was conducted. Cytochrome P450 CYP3A subfamily is inhibited by the papaya, pomegranate and starfruit juice stronger than the white grapefruit juice, altering the metabolism of midazolam. Starfruit almost completely inhibits CYP3A. Any type of pomelo restrains cytochrome P450 CYP3A4 by changing the metabolism of tacrolimus. In addition, the pomelo juice reduces the concentration of sildenafil in the blood. Grapefruit juice increases the concentration of statins in the blood. Patients taking medications due to chronic diseases should be informed about interactions

with the grapefruit and pomelo juice, as most commonly consumed fruits affecting cytochrome P450. Patients taking drugs with a narrow therapeutic window (immunosuppressive drugs, warfarin) should be advised not to consume grapefruit, pomelos and limes. (*Farm Współ* 2013; 6: 191-195)

Keywords: cytochrome P450, fruits, xenobiotics

Wstęp

Cytochrom P450 jest dużą i zróżnicowaną rodziną białek enzymatycznych, określaną mianem CYP, wykazujących aktywność monoooksygenazy. Izoenzymy cytochromu P450 znajdują się niemal we wszystkich tkankach organizmu ludzkiego, ale największą ekspresję wykazują w wątrobie i rdzeniu nadnerczy. Zaangażowane są zarówno w aktywacyjny, jak i detoksykacyjny metabolizm ksenobiotyków, w tym leków. Katalizują reakcje istotne dla syntezy cholesterolu, hormonów steroidowych, soli kwasów żółciowych i metabolizmu farmaceutyków, m.in. antybiotyków, benzodiazepin, NLPZ, leków immunosupresyjnych, hipotensyjnych czy hipolipemizujących. Niemal 75% preparatów używanych w terapii różnych chorób, podlega transformacji przez cytochrom P450 [1]. Udało się zidentyfikować 17 grup ludzkich izoenzymów cytochromu P450, kodowanych przez geny funkcjonalne i pseudogeny. W metabolizmie ksenobiotyków biorą udział trzy główne grupy – CYP1, CYP2, CYP3 [2]. Ze względu na swoją funkcję, są one poddawane licznym badaniom *in vitro* oraz *in vivo*. Doświadczenia *in vitro* przeprowadza się na mikrosomach lub hepatocytach wyizolowanych z ludzkiej wątroby. Używa się też linii komórek wyprowadzonych z nowotworów wątroby, jajnika czy okrężnicy. Badania *in vivo* dotyczą modelu zwierzęcego (myszy, szczury) i ludzi. Dzięki eksperymentom poszerza się wiedza z zakresu znajomości substancji wpływających na aktywność izoenzymów. Niektóre związki mogą hamować funkcję cytochromu P450 częściowo lub całkowicie, zwiększając stężenia leków we krwi. Należą do nich flawonoidy (kempferol, naryngina, kwercetyna), furanokumaryny i bergamotyna zawarte w grejpfrutach [3]. Aktualnie zaleca się co najmniej 4-godzinny odstęp pomiędzy spożyciem grejpfruta lub jego soku, a zażyciem leków. Sugerowana jest ostrożność przy cytrusach takich jak pomelo, sweetie, kwaśna pomarańcza i limetka [4]. Istnieją doniesienia, że również inne owoce wpływają na białka CYP. Strefa klimatyczna w Polsce nie sprzyja uprawie roślin cytrusowych i egzotycznych, jednak sprowadza się z zagranicy ich owoce, które są coraz szerzej dostępne

w sprzedaży. Mimo, że niektóre z cytrusów są towarami drożymi i niecodziennymi, wzrasta liczba osób spożywających takie owoce. Co więcej, miąższ i soki cytrusów wykorzystuje się w napojach i przetworach. Dlatego też rolą lekarza jest znajomość interakcji między lekami, a suplementami diety i żywnością. Co za tym idzie, lekarz powinien edukować oraz informować pacjentów, szczególnie objętych terapią przewlekłą, o potencjalnych zagrożeniach. Wpływ diety na proces leczenia bywa pomijany w codziennej praktyce lekarskiej ze względu na czasochłonność. Mała dostępność edukatorów zdrowotnych podtrzymuje lukę wiedzy pacjentów.

Cel

Celem niniejszego opracowania jest wskazanie owoców, których spożycie zaburza metabolizm leków i może wpływać na terapię chorób przewlekłych.

Materiał i metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z zasobów PubMed z dostępem do bazy MEDLINE wpisując hasła: cytochrome P450, CYP, grapefruit, juice, citrus, drug metabolism. Uzyskano streszczenia 22 artykułów blisko związanych z podanymi hasłami. Analizowano publikacje najbardziej spójne z założonym celem. Dokładnej ocenie poddano 10 artykułów dotyczących wpływu spożywanych owoców lub ich soku na aktywność cytochromu P450 i metabolizm leków. Publikacje dotyczyły oryginalnych badań naukowych i ukazały się w latach 2003-2011. Za wyniki istotne statystycznie uznano te, dla których wartość $p < 0,05$.

Omówienie

W pracy opublikowanej przez Fujita i wsp. w 2003 roku [5], analizowano wpływ owoców cytrusowych na aktywność cytochromu P450 3A (CYP3A) w mikrosomach wątroby ludzkiej. Stopień hamowania izoenzymów oceniano poprzez monitorowanie metabolizmu midazolamu. Do badania użyto soków ośmiu owoców cytrusowych i białego grejpfruta. Okazało się, że jeden z rodzajów pomelo zmniejszał aktywność cytochromu

P450 o 80% w stosunku do próby kontrolnej. Jednak najsilniejszą inhibicję wykazał sok grejpfrutowy (99%). Spośród wszystkich owoców cytrusowych, Dekopon i unshu-mikan zwiększały aktywność izoenzymów CYP do nawet 160%. Mechanizm tego zjawiska nie został w pełni wytłumaczony. Podejrzuje się, że efekt wzrostu metabolizmu leku uzyskano dzięki dodatkowym miejscom wiązania w obrębie cytochromu dla substancji zawartych w sokach. O ile dwa ostatnie cytrusy są charakterystyczne dla Japonii, o tyle zarówno pomelo, jak i biały grejpfrut są dostępne w Polsce. Autorzy doniesienia nie interpretowali swoich odkryć w przełożeniu na praktykę. Udowodnili jednak znaczący wpływ spożywanych owoców na aktywność cytochromu P450. Rok później ukazała się publikacja tego samego zespołu [6] dotycząca interakcji owoców tropikalnych z izoenzymami CYP. Ponownie do badania użyto mikrosomów wątroby ludzkiej, a stopień hamowania cytochromu określono analizując metabolizm midazolamu. Pozyskano soki papai, pitai (smoczego owocu), kiwi, mango, marakui, granatu, rambutanu, karamboli, białego grejpfruta i pomarańczy Valencia, a następnie oceniano ich wpływ na CYP3A. Okazało się, że każdy z badanych owoców w różnym stopniu hamował cytochrom P450. Najsilniejsze działanie wykazywał sok z karamboli, granatu i papai. Inhibicyjne działanie karamboli zmniejszyło aktywność izoenzymów do 0,1%. Wpływ owoców na CYP3A zależał wprost proporcjonalnie od ilości ich soków, dodawanych do mieszaniny inkubacyjnej. Podkreślono, że karambola silniej hamowała cytochrom, niż biały grejpfrut i zwrócono uwagę, że jest ona spożywana w formie surowej lub dodawana do napojów. Brazylijczycy wypijają nawet 500 ml soku karamboli dziennie. Nie doniesiono jednak o znaczącej interakcji tego owocu z lekami u ludzi, prawdopodobnie ze względu na fakt przejścia przez przewód pokarmowy i strawienia substancji hamującej CYP3A. Jednak, jako że sok z grejpfruta mimo przyjmowania drogą doustną, hamuje cytochrom, powinno przeprowadzić się badania nad karambolą *in vivo*. W tym samym roku opublikowano pracę oceniającą wpływ soku z trzech różnych odmian pomelo na metabolizm tacrolimusu u pacjentów po przeszczepieniu nerki [7]. Badania oparto na obserwacji wzrostu stężenia leku immunosupresyjnego - tacrolimusu, po spożyciu soku pomelo u biorców allograftu. Eksperyment przeprowadzono jednak *in vitro*, wykorzystując analizę metabolizmu testosteronu i tacrolimusu przez mikrosomy wątroby ludzkiej. Ze

względu na wąskie okno terapeutyczne, stosowanie leków immunosupresyjnych wymaga monitorowania. Nawet nieznaczne wahania stężenia tacrolimusu, mogą narazić pacjenta na wystąpienie reakcji ostrego odrzucania lub nefrotoksyczne działanie leku. Istnieją obserwacje, że poziom tacrolimusu we krwi wzrasta nawet o 300% po spożyciu przez pacjenta soku z grejpfruta [7]. W analizie *in vitro* wszystkie badane rodzaje pomelo hamowały CYP3A4. Ocenia się, że stężenia soków dodawanych do mieszanin inkubacyjnych są podobne do ich stężeń w komórkach wyścielających jelita, z których następnie dostają się do krwi. Dlatego konkluzją eksperymentu jest stwierdzenie, że nie tylko sok grejpfruta wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi przez cytochrom P450, ale dotyczy to również soku pomelo.

Japoński zespół, Hidaka i wsp., zaprezentował w 2005 roku kolejne badanie wpływu owoców tropikalnych na izoenzymy CYP [8]. Jako, że we wcześniejszych doniesieniach udowodnili inhibicję cytochromu P450 przez sok granatu, postanowili poszerzyć eksperymenty o analizę *in vivo*. Do tego celu użyto więc nie tylko mikrosomów wątroby ludzkiej, ale również szczurów rasy Wistar. Granat jest popularnym owocem spożywanym surowo, dodawanym do sałatek i stosowanym w terapii naturalnej. Posiada właściwości antyoksydacyjne, dlatego jest polecany pacjentom z nowotworami oraz chorobami sercowo-naczyniowymi [8]. Żeby ocenić wpływ soku granatu na CYP3A, dodawano go do mieszaniny inkubacyjnej z karbamazepiną, mierząc stężenie jej metabolitów. Ponadto sok granatu (2 ml) i karbamazepinę podano szczurom drogą oralną, określając stopień jej metabolizmu poprzez analizę krwi zwierząt. Zastosowanie soku w mieszaninie inkubacyjnej skutkowało niemal całkowitym zahamowaniem mikrosomalnego cytochromu P450. Co więcej, obserwowano o niemal 1,5 x wyższe poziomy karbamazepiny we krwi szczurów, którym podano sok granatu w porównano do zwierząt, które napojono wodą. Naukowcy podkreślili, że chociaż granat zmienił farmakokinetykę karbamazepiny u szczurów, potrzebne są analogiczne badania u ludzi. W tym samym roku Schwarzi i wsp. w swojej pracy opisali wpływ napojów zawierających sok cytrusów na stężenie leku immunosupresyjnego – cyklosporyny u ludzi [9]. Podobnie jak tacrolimus, cyklosporyna ma wąskie okno terapeutyczne, a wahania jej poziomów we krwi, są związane z ryzykiem wystąpienia ostrego odrzucania przeszczepionego narządu. Okazało się, że u pacjentów po transplantacji płuca spożywających

napoje cytrusowe, stężenia cyklosporyny we krwi wzrastały dwukrotnie. Za to zjawisko odpowiedzialny jest mechanizm inhibicji cytochromu P450 przez furanokumaryny zawarte w sokach owoców. W związku z tym autorzy przebadali 12 zdrowych ochotników rasy kaukaskiej, którym podawano cyklosporynę i dwa napoje cytrusowe (gazowany Sun Drop i Fresca) oraz sok grejpfrutowy bez domieszek. Największy wzrost stężenia cyklosporyny we krwi ochotników (180%) obserwowano po podaniu im soku grejpfrutowego. Napoje cytrusowe zmieniały poziomy leku immunosupresyjnego, ale różnice te nie były istotne statystycznie. Takie wyniki stoją w sprzeczności do wcześniejszych doniesień dotyczących pacjentów po przeszczepieniu narządu, u których napoje cytrusowe zwiększały stężenie cyklosporyny we krwi. Dlatego też naukowcy konkludują, że napoje zawierające mieszanki soków pochodzących z owoców cytrusowych powinny być podawane biorcom allograftów z ostrożnością i widzą dalszą potrzebę badań w tym zakresie. Kolejny artykuł badaczy japońskich ukazał się w 2007 roku. Dotyczył on kontynuacji badań nad inhibicją cytochromu P450 przez sok granatu *in vivo* [10]. Tym razem jednak oceniano wpływ podawanego ekstraktu nie na CYP3A, ale na podjednostkę CYP2C9 metabolizującą tolbutamid, diklofenak, warfarynę i fenytoinę. Do badania wykorzystano szczury rasy Wistar, którym podano drogą oralną sok granatu (3 ml) i tolbutamid. Zaobserwowano istotnie statycznie większą biodostępność leku (o 22%) we krwi zwierząt napojonych sokiem, w porównaniu do szczurów, którym podano tolbutamid z wodą. Badanie to było o tyle istotne, że zwykle eksperymenty dotyczyły podrodziny CYP3, natomiast doniesienia na temat inhibicji izoenzymów CYP2 przez soki owoców ukazywały się rzadko. Swoje właściwości antyoksydacyjne granat zawdzięcza zawartości m.in. flawonoidów i antocyjanów. Nie zostało do końca wyjaśnione czy właśnie te związki, z obecnych w soku granatu, wpływają hamująco na cytochrom P450. Zakładano, że inhibicji przez sok granatu podlega również jelitowa glikoproteina-P, która odpowiada za usuwanie ksenobiotyków, w tym leków, z wnętrza komórek do światła jelita. W związku z tym zaburzenie jej funkcji mogłoby skutkować większą dostępnością biologiczną tolbutamidu u badanych szczurów. Taka zależność nie została jednak potwierdzona. Chociaż sok granatu wpływał na dostępność biologiczną tolbutamidu u zwierząt, nie wiadomo czy podobne zjawisko ma miejsce u ludzi. Dlatego też potrzebne są dalsze badania *in vivo*.

W 2008 roku pojawiła się praca zbiorcza analizująca związki soków 12 różnych niedojrzałych owoców cytrusowych z inhibicją cytochromu P450 [11]. Autorzy wskazywali na flawonoidy i furanokumaryny jako substancje wchodzące w interakcje z izoenzymami cytochromu. W niedojrzałych cytrusach stwierdzana jest szczególnie duża zawartość flawonoidów takich jak hesperydyna, narirutyna i naryngina. Bergamotyna, bergaptol i bergapten, które należą do furanokumaryn, znajdują się zarówno w dojrzałych, jak i niedojrzałych owocach cytrusowych. Naukowcy poddali badaniom soki m.in. cytryny, chińskiej pomarańczy, grejpfruta i pomelo. W eksperymencie oceniano metabolizm midazolamu (dla CYP3A4) i dekstrometorfanu (dla CYP2D6) przez mikrosomy wątroby ludzkiej. Wszystkie analizowane soki hamowały izoenzymy cytochromu P450. Okazało się, że nie tylko grejpfrut, w zależności od dawki, w znacznym stopniu hamował izoenzym CYP3A4, ale również cytryna. Ponadto zmierzono stężenia flawonoidów i furanokumaryn w sokach owoców. Cytrusy zawierające większe ilości narynginy i bergamotyny wykazywały silniejszą inhibicję CYP3A4. Niewątpliwą zaletą tego badania było wskazanie konkretnych substancji hamujących cytochrom P450 i ich obecności w różnych owocach. Al-Ghazawi i wsp. w 2009 roku opublikowali pracę oceniającą wpływ soku pomelo na stężenie sildenafilu w surowicy krwi u jordańskich ochotników płci męskiej [12]. Sildenafil, który stosuje się w terapii zaburzeń erekcji, jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4. Osobom biorącym udział w badaniu podano 50 mg sildenafilu doustnie. W pierwszym etapie badania mężczyźni popili lek sokiem pomelo, a w drugim etapie przyjęli go z wodą. Sok pomelo nie zwiększył zgodnie z oczekiwaniem stężenia sildenafilu, ale zmniejszył je do 60% wartości wyjściowej. Patogeneza tej obserwacji nie została wyjaśniona. Podejrzewa się, że ekstrakt owoców mógł mieć wpływ na transportery błonowe. O uzyskanym efekcie mogły zdecydować też fizykochemiczne właściwości soku. W podsumowaniu autorzy nie zalecają popijania sildenafilu sokiem pomelo. Rok później ukazało się doniesienie dotyczące wyizolowania z soku żurawinowego inhibitorów jelitowych izoenzymów CYP3A4 [13]. Zwrócono uwagę na fakt, że mimo wchodzenia w interakcje z lekami, suplementy diety, zioła i owoce nie są poddawane badaniom naukowym, ponieważ ich sprzedaż nie podlega ścisłym regulacjom prawnym. Sok żurawinowy spożywany jest głównie przez kobiety,

zwykle starsze, jako profilaktyka nawracających zakażeń układu moczowego. Niejednokrotnie zdarza się, że leki popijane są właśnie tym sokiem. Okazało się, że ekstrakt z całego owocu żurawiny hamował jelitowy cytochrom P450 in vitro. Za inhibicję izoenzymów odpowiedzialne są triterpenoidy, znajdujące się w soku żurawinowym. Niezbędne są badania oceniające zawartość tych związków w produktach komercyjnych i ich interakcje z lekami. W ubiegłym roku opublikowano pracę, która ujęła pozytywne aspekty cytrusów, a konkretnie – limonki [14]. Sok jej owoców skutecznie hamował oksydację LDL in vitro. Naryngina, która jest inhibitorem CYP3A4, działa prewencyjnie wobec utleniania lipidów i znajduje się w soku limonki. Autorzy są jednak ostrożni w swoich zaleceniach i sugerują raczej przeprowadzenie badań in vivo, niż stosowanie ekstraktu z limonki jako preparatu antyoksydacyjnego.

Podsumowanie

Należy informować pacjentów przyjmujących leki z powodu chorób przewlekłych o interakcji z sokiem

grejpfruta i pomelo – jako najczęściej spożywanych owoców cytrusowych wpływających na cytochrom P450. Pacjentom przyjmującym leki z wąskim oknem terapeutycznym (leki immunosupresyjne, warfaryna) należy odradzić spożywanie grejpfrutów i pomelo oraz ich soku. Zaleca się ostrożność w stosunku do kwaśnych pomarańczy, cytryn i limetek. Spośród owoców egzotycznych, spożywanie karamboli niesie ze sobą największe ryzyko interakcji.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Andrzej Pawlik
Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej
Katedra Farmakologii PUM w Szczecinie
ul. Powstańców Wlkp. 72; 70-111 Szczecin
☎ (+48 91) 466 15 89
✉ pawand@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

- Guengerich FP. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS J* 2006;8:E101-E111.
- Pawlowska M, Augustin E. Systemy ekspresyjne białek cytochromu P450 w badaniach in vitro metabolizmu leków. *Postepy Hig Med Dosw* 2011;65:367-76.
- Arayne MS, Sultana N, Bibi Z. Grapefruit juice-drug interactions. *Pak J Pharm Sci* 2005;18:45-57.
- Guo LQ, Yamazoe Y. Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25:129-36.
- Fujita K, Hidaka M, Takamura N, et al. Inhibitory effects of citrus fruits on cytochrome P450 3A (CYP3A) activity in humans. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1371-3.
- Hidaka M, Fujita K, Ogikubo T, et al. Potent inhibition by star fruit of human cytochrome P450 3A (CYP3A) activity. *Drug Metab Dispos* 2004;32:581-3.
- Egashira K, Ohtani H, Itoh S, et al. Inhibitory effects of pomelo on the metabolism of tacrolimus and the activities of CYP3A4 and P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos* 2004;32:828-33.
- Hidaka M, Okumura M, Fujita K, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3A (CYP3A) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos* 2005;5:644-8.
- Schwarz UI, Johnston PE, Bailey DG, et al. Impact of citrus soft drinks relative to grapefruit juice on ciclosporin disposition. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:485-91.
- Nagata M, Hidaka M, Sekiya H, et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome P450 2C9 and tolbutamide pharmacokinetics in rats. *Drug Metab Dispos* 2007;35:302-5.
- Fujita T, Kawase A, Niwa T, et al. Comparative evaluation of 12 immature citrus fruit extracts for the inhibition of cytochrome P450 isoform activities. *Biol Pharm Bull* 2008;31:925-30.
- Al-Ghazawi MA, Tutunji MS, AbuRuz SM. The effects of pummelo juice on pharmacokinetics of sildenafil in healthy adult male Jordanian volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:159-63.
- Kim E, Sy-Cordero A, Graf TN, et al. Isolation and identification of intestinal CYP3A inhibitors from cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) using human intestinal microsomes. *Planta Med* 2011;3:265-70.
- Boshtam M, Moshtaghian J, Naderi G, et al. Antioxidant effects of *Citrus aurantifolia* (Christm) juice and peel extract on LDL oxidation. *J Res Med Sci* 2011;16:951-5.